



HAL
open science

Caractérisation du biais d'orientation du patient dans l'évaluation pronostique de l'endocardite infectieuse, à partir d'une étude de cohorte populationnelle

Magali Collonnaz

► **To cite this version:**

Magali Collonnaz. Caractérisation du biais d'orientation du patient dans l'évaluation pronostique de l'endocardite infectieuse, à partir d'une étude de cohorte populationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298335

HAL Id: hal-03298335

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298335>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Santé publique et médecine sociale

par

Magali Collonnaz

le 11 septembre 2019

**Caractérisation du biais d'orientation du patient dans
l'évaluation pronostique de l'endocardite infectieuse, à
partir d'une étude de cohorte populationnelle**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Francis GUILLEMIN

Président du jury

Mme le Professeur Nelly AGRINIER

Juge et Directrice

M. le Professeur Bruno HOEN

Juge

M. le Docteur Christophe GOETZ

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne :
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre
CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET -
Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard
HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire
LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre
MALLIÉ
Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel
MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN -
Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine
RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel
SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul
VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER -

Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DÉBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MÂÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À mon président de jury de thèse,

M. le Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur des Universités de Santé Publique

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury.

Pour la qualité de l'enseignement que vous dispensez lors du Master 2 d'Épidémiologie-
Recherche Clinique-Évaluation,

Pour votre disponibilité à l'égard des étudiants en formation dans votre service,

Je vous exprime mes sincères remerciements et vous prie de croire en mon profond respect.

À ma juge et directrice de thèse,

Mme le Professeur Nelly AGRINIER

Professeur des Universités de Santé Publique

Coordonnatrice régionale du DES de Santé Publique, UFR de Médecine de Nancy, Université de Lorraine

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse.

Pour votre implication et votre disponibilité au cours de ce travail, ainsi que pour mon travail de Master 2,

Pour le savoir que vous m'avez transmis, qui me guidera tout le long de ma carrière, pour vos conseils et vos enseignements qui m'ont été précieux,

Pour votre soutien lors de mon dépôt de candidature pour le Master de Santé Publique à Londres et pour la lettre de recommandation que vous avez écrite,

Pour votre implication dans la formation des internes de santé Publique à Nancy,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon juge,

M. le Professeur Bruno HOEN

Professeur des Universités de Médecine infectieuse et tropicale

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse et pour l'aide précieuse apportée à son élaboration,

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

À mon juge,

M. le Docteur Christophe GOETZ

Médecin de santé publique

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury, merci de l'intérêt que vous portez à ce travail,

Pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez aidé à acquérir lors de mon premier semestre en tant qu'interne de Santé Publique au DIM du CHR Metz-Thionville,

Pour votre soutien lors de ma candidature pour effectuer un Master de Santé Publique à Londres et pour votre lettre de recommandation,

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

À ma famille,

À ma petite sœur Marine,

Pour la beauté du lien qui nous unit, tu pourras toujours compter sur moi.

et à son conjoint **Damien**, merci de la rendre heureuse ! Je suis ravie que tu fasses partie de la famille !

À ma nièce Eulalie,

Qui a rempli mon cœur de joie lors de sa naissance. Je suis heureuse d'être ta « tata Reynaud ».

À mes parents,

Pour votre soutien depuis toutes ces années.

À ma grand-mère Marcelle,

Mamie fleur, merci de m'avoir accueillie pendant toutes les vacances scolaires et de m'avoir transmis ta passion pour la cuisine.

À mon grand-père Roger,

Qui nous a quittés trop tôt. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

À mes amis,

À Aurélie et Lionel (et leurs deux petits monstres Mérovée et Achille),

Deux amis exceptionnels, que je voyais trop peu en raison de la distance entre Lyon et Nancy. Merci pour votre accueil quand je suis arrivée dans la région Grand-Est.

Merci pour toutes les randos, les recherches de fossiles, les concerts, les fous rires, les discussions variées (cuisine, géologie, revues scientifiques, tatouages...), pour votre soutien dans les moments difficiles.

À Julien B.,

C'est grâce à toi que j'ai découvert la Santé Publique et que j'ai décidé d'en faire ma spécialité. Un énorme merci pour m'avoir aidé à prendre cette décision!

À Julien R.,

Je ne te remercierai jamais assez pour toute l'aide que tu m'as apportée, c'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui et malgré la distance tu auras toujours une place bien particulière dans ma vie.

À Nolwenn,

Une belle amitié née d'une rencontre lors des cours de Master ! Merci pour le soutien lors des moments de stress et de fatigue, pour tous les moments de détente et pour toutes les discussions passées et à venir !

À Joséphine, Charlotte, Anaïs,

Merci pour toutes les discussions, les fous rires, les moments de détente, les moments réflexions dans le groupe de lecture Promotion de la santé...

À Benjamin,

Pour les discussions Escape Game, pour m'avoir fait redécouvrir le Molky, pour le soutien que tu m'as apporté sur mes « petits » problèmes de confiance en moi.

À Hélène P.,

Venant toutes les deux de la faculté de médecine de Lyon et s'étant retrouvées de manière imprévue toutes les deux internes à Nancy, merci pour tous les bons moments passés ensemble!

À Annie, Laurhine, Alexandre, Nicolas, Ashley,

Pour tous les bons moments partagés à discuter Metal / Hellfest, aux concerts, et tous les autres bons souvenirs.

À Hélène B.,

Parce que nos soirées « danse » et leurs habituelles photos me manquent depuis que j'ai quitté Lyon!

À tous mes co-internes,

Ngoc-Ha, Yoann, Vianney, Arnaud, Clément, Luc, Asma, Marie, Astiana, Maxime, Caroline, Maud avec qui j'ai eu le plaisir de travailler depuis le début de mon internat.

À mes différents formateurs,

À l'ensemble du personnel du DIM du CHR Metz-Thionville (Benjamin, Christophe, Martine, Corinne, Pierre...),

Merci pour votre encadrement, votre gentillesse, votre accueil et tout ce que vous m'avez appris lors de mon premier semestre d'internat. Grâce à vous j'ai pu donner mon premier cours à des étudiants, écrire mon premier article scientifique et faire ma première communication orale en congrès ; des expériences qui m'ont énormément aidé à progresser !
Merci aussi pour le pot surprise à la fin de mon semestre qui m'a beaucoup touchée !

À Laetitia,

Pour tout ce que vous m'avez appris au cours de cette année, pour votre gentillesse, et parce que travailler avec vous a été un plaisir.

À l'ensemble du personnel du CIC-EC et de l'École de Santé Publique de Nancy (Laetitia, Nelly, Jonathan, Tubanur, Sandrine, Samia, Joséphine, Anaïs...),

Merci pour votre encadrement, le soutien apporté et l'aide à la réalisation de mes travaux de thèse et de Master 2.

À l'ensemble du personnel du DIM des hôpitaux Est des Hospices Civils de Lyon (Anne-Scarlett, André, Béatrice...),

Merci de m'avoir accueillie en tant que FFI dans votre service et d'avoir confirmé mon choix pour la Santé Publique.

À tous ceux que j'ai pu oublier, merci pour tout ce que vous m'apportez

À vous tous,

De tout cœur, un grand Merci.

SERMENT D'HIPPOCRATE

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

Table des matières

Remerciements	8
SERMENT D'HIPPOCRATE	16
Abréviations	19
I Introduction.....	20
A. Biais dans les études épidémiologiques	20
1/ Biais de sélection.....	20
2/ Biais de classement	21
3/ Biais de confusion	22
4/ Prise en compte des biais dans les études épidémiologiques	23
B. Endocardite infectieuse	24
1/ Brève présentation de la maladie.....	24
2/ Incidence	25
3/ Morbidité et mortalité.....	26
4/ Facteurs pronostiques	27
5/ Limites des études pronostiques actuelles	27
C. Biais d'orientation du patient	29
1/ Biais d'orientation du patient dans les autres pathologies.....	29
2/ Biais d'orientation du patient dans les études sur l'endocardite infectieuse	30
D. Cohorte <i>EI 2008</i>	33
E. Justification de l'article	33
II Article	35
Impact of referral bias on prognostic assessment in infective endocarditis: insights from a population-based cohort	36
Abstract	37
Introduction	39
Methods	40
Results	43
Discussion	46
References	55
Tables and Figures.....	58
Figure 1: Flowchart of <i>EI 2008</i> patients included in the analyses aiming at characterization of referral bias in IE prognostic assessment	59

Table 1: Description of the characteristics of the 497 patients with Duke-Li definite Infective Endocarditis (IE) according to referral group.....	61
Table 2: Survival comparison between groups.....	66
Figure 2: 1-year and 3-month survival curves.....	67
Table 3: Comparison of factors associated with 3-month mortality according to sample selection and starting point.....	68
Table 4: Comparison of factors associated with 1-year mortality according to sample selection and starting point.....	69
Supplementary data.....	71
S1 table 5: Factors associated with 3-month mortality in the whole sample (Starting point=inclusion).....	71
S2 table 6: Factors associated with 3-month mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=inclusion.....	74
S3 table 7: Factors associated with 3-month mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=referral time).....	77
S4 table 8: Factors associated with 1-year mortality in the whole sample (Starting point=inclusion).....	80
S5 table 9: Factors associated with 1-year mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=inclusion).....	83
S6 table 10: Factors associated with 1-year mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=referral time).....	86
III Conclusion.....	89
A. Description des caractéristiques des patients atteints d’EI.....	89
B. Description de la survie.....	89
C. Identification des facteurs pronostiques dans l’EI.....	90
D. Limites.....	91
E. Perspectives.....	93
1/ En terme de recherche.....	93
2/ En terme de Santé Publique.....	93
Bibliographie.....	95

Abréviations

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

BGN = Bacille Gram Négatif

CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EI = Endocardite Infectieuse

ESC= European Society of Cardiology

HR = Hazard Ratio

OR= Odds Ratio

RR = Risque Relatif

SEP = Sclérose En Plaques

SLA = Sclérose Latérale Amyotrophique

SOPK = Syndrome des Ovaires PolyKystiques

I Introduction

A. Biais dans les études épidémiologiques

Deux types d'erreurs peuvent altérer l'estimation des paramètres (Incidence, Risque relatif (RR), Odds Ratio (OR),...) dans les études épidémiologiques : les erreurs aléatoires, fluctuations d'échantillonnage liées au hasard, et les erreurs systématiques, encore appelées biais (1). Si la présence d'erreurs aléatoires engendre un défaut de précision dans les estimations ; la présence de biais, quant-à-elle, a pour conséquence de produire systématiquement des estimations supérieures ou inférieures à la valeur réelle en population des paramètres étudiés et remet en cause la validité des résultats. Il existe trois familles de biais en épidémiologie : les biais de sélection, les biais de mesure et les biais de confusion.

1/ Biais de sélection

Les biais de sélection sont des distorsions qui résultent des procédures utilisées pour sélectionner les sujets et des facteurs qui influencent la participation dans l'étude (1,2). L'élément commun à tous les biais de sélection est que la relation entre l'exposition et l'évènement est différente entre ceux qui participent et ceux qui auraient dû être théoriquement admis dans l'étude.

Les principaux biais de sélection sont :

- Le *biais de non-réponse* : Les non répondants (c'est-à-dire les patients éligibles mais qui refusent de participer à l'étude) peuvent avoir des expositions et/ou des événements qui diffèrent de ceux qui répondent à l'enquête (3).
- Le *biais lié aux perdus de vue* (ou *biais d'attrition*): Ce biais est retrouvé dans les études longitudinales, de cohorte, ou dans les essais, lorsque des patients inclus quittent l'étude avant le terme prévu (4). De même que pour le biais de non-réponse,

les perdus de vue peuvent avoir des caractéristiques différentes des sujets restant dans l'étude jusqu'à son terme, ce qui peut fausser la mesure d'association entre le facteur d'exposition et l'évènement d'intérêt.

- Le *biais d'admission* (ou *biais de Berkson*): Il peut survenir lorsque l'échantillon est sélectionné dans une sous-population de malades. Il a par exemple été décrit dans les études cas-témoins lorsque le recrutement des cas et des témoins est réalisé dans un hôpital plutôt que dans la communauté (5). En effet, le fait d'être admis à l'hôpital peut être influencé à la fois par la maladie et par l'exposition, affectant ainsi la mesure d'association entre le facteur étudié et l'évènement d'intérêt.
- Le *biais lié aux travailleurs sains* (« *Healthy worker effect* ») : Ce biais survient lorsque les patients sont recrutés en milieu professionnel. Il se caractérise généralement par une mortalité relative plus faible, toutes causes confondues, dans une cohorte professionnelle, et se produit parce que les personnes en meilleure santé sont plus susceptibles de trouver et de conserver un emploi (3).

2/ Biais de classement

Le biais de classement (ou *biais de mesure*, ou *biais d'information*) est le résultat d'une mauvaise classification du patient au regard de son statut concernant l'exposition ou l'évènement (maladie ou tout autre état de santé) (3). Il peut conduire, par exemple, à classer à tort des sujets présentant l'évènement (par exemple les sujets « malades ») en sujets ne présentant pas l'évènement (dans l'exemple retenus en « non malades ») ou encore à classer à tort les sujets « non exposés » en sujet « exposés ». Ce type de biais peut survenir dans tout type d'étude épidémiologique, qu'elle soit à visée descriptive, analytique ou évaluative.

Il peut s'agir d'un *biais de classement différentiel* entre les groupes. Dans ce cas la probabilité d'erreur de mesure n'est pas la même selon le groupe auquel appartient le patient (3). Parmi les biais de classement différentiels, on retrouve :

- Le *biais de suspicion de diagnostic* : la connaissance de l'exposition à un facteur de risque peut influencer l'intensité des recherches et donc le diagnostic (6,7)
- Le *biais de suspicion d'exposition* : la connaissance, par l'investigateur, de la maladie du sujet peut influencer l'intensité de la recherche d'expositions (7,8).

Lorsque cela est possible, la mesure de l'exposition à l'aveugle de l'évènement (et vice et versa) permet de limiter les deux biais précédant.

- Le *biais de mémorisation* : Un sujet atteint d'une pathologie se souvient davantage de ses expositions passées qu'un sujet indemne de la pathologie (1).

Le biais de classement peut également être *non différentiel* (3), lorsque les erreurs de mesure ont la même probabilité de survenue quel que soit le groupe dans lequel se situe le patient. Ce type de biais est en général dû à des défauts de calibration des appareils de mesure (tensiomètre mal étalonné par exemple), à un défaut de performance des tests diagnostiques (par exemple, la capacité d'un test à classer correctement les personnes comme étant réellement malades/non malades sera la même dans chaque groupe) ou à des erreurs matérielles (utilisation d'un tube non adapté pour un prélèvement biologique par exemple) (9).

3/ Biais de confusion

Un biais de confusion désigne une erreur systématique dans l'estimation d'une mesure d'association entre le facteur étudié (E) et la maladie (M), résultant d'un défaut de prise en compte d'un facteur de confusion (C). Un facteur de confusion est lié à la fois à l'exposition et à la maladie étudiée. Les facteurs de confusions sont des facteurs (expositions, interventions, traitements...) qui expliquent toute ou une partie de la différence entre la mesure de l'association et la mesure de l'effet que l'on obtiendrait dans une situation idéale (1). Pour que C soit un facteur de confusion dans la relation entre E et M, C doit être associé à E dans la

population source, C doit être un facteur de risque extrinsèque de M, et C ne doit pas être une étape intermédiaire dans la relation causale entre E et M (1). Ce type de biais ne survient que dans les études à visée analytique ou évaluative.

L'effet du facteur de confusion est imprévisible. La mesure d'association entre E et M peut être renforcée, amoindrie, supprimée, ou même inversée (3).

4/ Prise en compte des biais dans les études épidémiologiques

Si toute étude épidémiologique peut présenter des biais, il faut essayer de les prévoir pour les minimiser et garder en mémoire l'existence possible de biais lors de l'interprétation des résultats de l'étude (c'est-à-dire essayer d'estimer leur impact sur les paramètres estimés dans l'étude et leur sens).

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour limiter les trois types de biais.

Afin de limiter les biais de sélection, il est important de définir précisément la population cible, ainsi que de s'interroger sur le choix de la population source et sur son recouvrement avec la population cible (1). Lorsque cela est possible (s'il existe un inventaire de la population comme les registres de malades par exemple), une sélection des patients par tirage au sort dans la population source est à envisager. De plus, une réflexion approfondie sur les critères et lieux de sélection des patients est nécessaire pour essayer de conserver un échantillon le plus représentatif possible. Si il n'est pas possible de « corriger » ces biais lors des analyses, il est possible de comparer les patients inclus dans l'étude aux non réponders (patients qui ne souhaitent pas participer à l'étude alors qu'ils sont éligibles), c'est-à-dire comparer les participants et les non participants sur leurs caractéristiques à l'inclusion ; et/ou de comparer les patients inclus ayant terminé l'étude aux patients inclus mais perdus de vue au cours de l'étude (dans les études longitudinales, de cohorte, ou les essais) .

En ce qui concerne les biais de mesure, il est recommandé, dans toutes les études et lorsque cela est possible, d'utiliser des instruments de mesure standardisés, précis, fiables, validés (automates calibrés, questionnaires validés tels que l'EQ5D pour la qualité de vie,...), et reproductibles ; de procéder à un étalonnage des appareils de mesure, le cas échéant, mais aussi de réaliser toutes les mesures de manière indépendante, notamment d'évaluer la maladie à l'aveugle des expositions (et inversement) dans les études à visée analytique ou évaluative (3).

Les facteurs de confusion peuvent être pris en compte soit lors de la rédaction du protocole d'étude, idéalement en utilisant des techniques de randomisation pour constituer les groupes d'exposition au facteur d'intérêt (en général une intervention médicamenteuse ou non médicamenteuse), ou (quand la randomisation est impossible) par des méthodes d'appariement ou de stratification sur les facteurs de confusion identifiés au préalable. Ils peuvent également être pris en compte lors de la réalisation des analyses, par des méthodes de stratification, de standardisation ou d'ajustement (3).

B. Endocardite infectieuse

1/ Brève présentation de la maladie

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie infectieuse des valves cardiaques touchant principalement les hommes et les personnes âgées. En France en 2008, les patients étaient à 74,2% des hommes, pour un âge moyen de 62,3 ans (10). Aux États-Unis en 2015, on recensait 59% d'hommes parmi les patients atteints d'EI et un âge médian de 68,8 ans (11). Les dernières décennies ont vu apparaître des modifications concernant le profil des patients atteints d'EI : les infections sont plus fréquemment acquises à l'hôpital (12) ou associées aux soins (13) qu'auparavant et le taux d'infections à *Staphylococcus aureus* a aujourd'hui dépassé celui des infections à *Streptocoques* (14–16). Bien que longtemps liées aux

pathologies rhumatismales telles que rhumatisme articulaire aigu, les endocardites infectieuses rhumatismales sont devenues rares aujourd'hui.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. L'EI survient plus fréquemment sur des terrains de cardiopathies (cardiopathies congénitales, valvulopathies...), de pathologies rhumatismales (rhumatisme articulaire aigu, valvulopathie rhumatismale), sur des prothèses de valves cardiaques et sur les dispositifs implantables intracardiaques (pacemaker ou défibrillateur) (10,17). L'utilisation de drogues intraveineuses, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la présence de plaies cutanées, de cathéters de longue durée (cathéter de dialyse, voies veineuses centrales...) sont également des facteurs de risque (17). Les patients ayant déjà été atteint d'EI sont également plus à risque de représenter la maladie (17).

Le diagnostic clinique repose principalement sur les résultats d'hémocultures et d'échocardiographie. Les deux classifications utilisées actuellement dans les études épidémiologiques pour poser le diagnostic, c'est-à-dire pour classer de manière standardisée, précise, fiable, validée, et reproductible, les participants selon leur statut malade/non malade, sont celle de Duke-Li (18) et de l'ESC 2015 (17).

2/ Incidence

L'EI est une maladie rare dont l'incidence est estimée entre 3 et 9 nouveaux cas par an par 100 000 individus dans les pays industrialisés depuis le début des années 2000 (11,19). L'incidence standardisée sur le sexe et sur l'âge était par exemple de 33,8 cas/million d'habitants en France en 2008 (10) et 7,4 cas/100 000 habitants aux USA entre 2007 et 2013 (11).

Au cours des dernières décennies, nous avons assisté à une augmentation de la pose de prothèses valvulaires et de l'implantation de dispositifs intracardiaques (20), de la pratique

d'actes invasifs à risque de bactériémie tels que l'hémodialyse (13,15), du nombre d'EI liées à une toxicomanie intraveineuse (21), ainsi qu'une augmentation de l'âge des patients et des comorbidités associées (20,22). Par conséquent, malgré la forte diminution de la prévalence du rhumatisme articulaire aigu et des valvulopathies rhumatismales, il n'y a pas eu de diminution de l'incidence de l'endocardite infectieuse. En revanche, les caractéristiques des patients ont évolué, comme indiqué précédemment.

3/ Morbidité et mortalité

L'endocardite infectieuse, bien que rare, est toujours une maladie grave ayant une forte mortalité et à risque de complications sévères. Parmi ses nombreuses complications, on retrouve principalement des complications :

- Neurologiques : Elles seraient présentes chez 15-20% des patients (23–25). Parmi elles, on peut citer les accidents ischémiques cérébraux, les hémorragies cérébrales, les anévrysmes mycotiques, les méningites, les abcès cérébraux et les encéphalopathies.
- Cardiaques : perforations valvulaires, fuite mitrale, fuite aortique, désinsertion de prothèses, péricardites, insuffisance aortique, abcès, insuffisance mitrale, infarctus du myocarde (par embolie de végétation), troubles du rythme... Ces complications sont souvent des indications à un traitement chirurgical de l'EI.
- Emboliques (extra-cérébrales et extra-cardiaques): Les embolies sont principalement localisées au niveau de la rate, des reins, du foie, des poumons et des membres.
- Immunologiques (spondylodiscite, choc septique, arthrite septique, glomérulonéphrite, positivité des facteurs rhumatoïdes...)

La mortalité, à la fois intra-hospitalière et à un an, reste très élevée. Elle est estimée à environ 20% en intra-hospitalier (10) et approche les 30% un an (26).

4/ Facteurs pronostiques

De nombreuses études ont investigué les facteurs pronostiques de l'EI. Parmi les facteurs associés à un moins bon pronostic, on retrouve des comorbidités telles que l'âge élevé (22,27), l'index de Charlson élevé (28,29), la présence d'un diabète (30); des caractéristiques liées à l'infection telles que les EI à Staphylocoques (22,27,30) ou fongiques (31), les EI sur prothèses de valves (22,28) ; ainsi que des complications de l'EI telles que la présence d'un choc septique (29,31), d'embolies cérébrales (32,33), d'une insuffisance rénale (32,34), d'un abcès intracardiaque (33,35)... Le traitement par chirurgie valvulaire est quand-à-lui un facteur associé à un meilleur pronostic à un an (31).

5/ Limites des études pronostiques actuelles

L'EI est une maladie rare dont le pronostic reste encore sombre. Malgré les avancées en matière de diagnostic (36,37), de traitement et de chirurgie (recommandations de l'ESC pour la prise en charge actualisées en 2015 (17,38,39)), la mortalité associée à l'endocardite infectieuse, à la fois intra-hospitalière (10,27) et à un an, n'a pas diminué.

Pour pouvoir améliorer la survie liée à la maladie, il est primordial d'identifier de manière fiable les facteurs pronostiques associés à l'endocardite infectieuse, afin de développer des stratégies thérapeutiques efficaces. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la non-diminution de la morbi-mortalité:

- Il peut y voir des biais dans l'estimation du pronostic (les cas les plus graves étant inclus dans les études pronostiques) en termes de mortalité ou de morbidité
- Il peut également y avoir des biais dans l'identification des facteurs pronostiques

Biais de sélection dans les études pronostiques sur l'endocardite infectieuse

Très peu d'études pronostiques sur l'EI sont réalisées sur échantillon communautaire (c'est-à-dire un échantillon représentatif de la totalité des patients). On peut citer par exemple celles de *De Simone* aux USA en 2015 (11) et celles de *Hoen* (40) et *Selton Suty* en France en 2002 et 2012 respectivement (10).

La plupart des études pronostiques concernant l'EI sont réalisées en centres tertiaires (centres proposant des soins spécialisés, généralement sur recommandation du personnel de soins médicaux primaires ou secondaires), qui sont souvent des aussi centres de référence (structures labellisées qui rassemblent des professionnels de santé aux compétences reconnues dans la prise en charge d'une maladie ou d'un groupe de maladies rares) (22,30,35,41,42).

Les patients recrutés en centres tertiaires regroupent à la fois des patients directement admis en centres tertiaires et des patients admis en centres non-tertiaires puis transférés en centres tertiaires par la suite. Les centres tertiaires offrent généralement accès à des techniques de soin plus poussées, telles que les chirurgies valvulaires, et à des équipes de soins spécialisées dans le traitement de l'EI. Par conséquent, les patients transférés en centres tertiaires ont souvent des caractéristiques différentes des autres patients (43): ils correspondent souvent à des cas plus graves nécessitant une équipe spécialisée, ont plus souvent des complications et des indications chirurgicales... Les études recrutant en centres tertiaires sont ainsi soumises à un biais de sélection particulier, le *biais d'orientation du patient* (en anglais *Referral bias*). Ce biais pourrait affecter à la fois l'estimation de la survie liée à l'EI et l'identification des facteurs pronostiques ou l'amplitude de leur effet ; d'où l'intérêt d'étudier en détail ce biais et son effet dans les études pronostiques sur l'EI.

C. Biais d'orientation du patient

La présence du *biais d'orientation du patient* dans les études épidémiologiques n'est pas une problématique propre à l'EI, mais le problème se pose dans toutes les pathologies dès lors que le recrutement est fait uniquement en centres tertiaires. L'influence réelle de ce biais sur les résultats des études pronostiques est généralement peu étudié, y compris dans les études sur l'EI. L'impact du biais sur les résultats des études dépend de la proportion de patients transférés (44) : Plus la proportion de patients transférés en centres tertiaires parmi les patients admis en centres non-tertiaires pour une pathologie donnée est élevée, plus l'impact du biais va diminuer. De ce fait, si la totalité des patients est prise en charge à un moment donné en centres tertiaires (patients admis directement ou transférés), alors la question du *biais d'orientation du patient* devient non pertinente pour la pathologie. De manière générale, en présence d'un *biais d'orientation du patient*, se pose la question de la fiabilité de l'extrapolation des résultats à l'ensemble des patients atteints de la pathologie (population cible), en d'autres termes la question de la validité externe.

1/ Biais d'orientation du patient dans les autres pathologies

L'impact du *biais d'orientation du patient* sur la description des caractéristiques des patients a été évalué dans divers types de pathologies telles que des pathologies endocriniennes (hypothyroïdie (44), SOPK (45)), infectieuses (hépatite C (46), bactériémies (47)), neurologiques (maladie d'Alzheimer (48), maladie de Parkinson (49), AVC (50), SEP (51), SLA (52)), cardiovasculaires (cardiomyopathies (53)), oncologiques (lymphomes (54), cancer de la thyroïde (55)) ou encore orthopédiques (arthroplastie du genou (56)).

Il a par exemple été montré que les études sur l'hypothyroïdie recrutant des patients uniquement en centres tertiaires sous-estiment l'âge des patients et le taux de T4 par rapport aux études prenant également en compte les patients suivis en ville (44). De même, les

patients atteints de maladie d'Alzheimer en centres tertiaires sont plus souvent des hommes, ont un plus haut niveau d'éducation, un âge de début des symptômes plus jeune (48). Un autre exemple concerne la description des bactériémies par bacille gram négatif : dans les études conduites en centres tertiaires, les patients âgés, les femmes, les infections par E. Coli et P. mirabilis sont généralement sous-représentés, alors que les taux d'infections par S. aureus et S. maltophilia sont largement surestimés (47).

Un autre exemple marquant est celui de la description de l'histoire naturelle de l'hépatite C. Étant donné l'existence de fortes variations dans la littérature sur le taux de progression en cirrhose, *Fu* a voulu vérifier si le *biais d'orientation du patient* pouvait générer ces discordances. Dans cette étude, les simulations ont montré que le *biais d'orientation du patient* pouvait expliquer des variations considérables du taux de progression de l'hépatite C en cirrhose, allant de 5% dans les études communautaires à 20% en recrutement en centres tertiaires (46). En effet, les patients recrutés en centres tertiaires présentent des cas plus graves d'hépatite C et sont plus proches de l'état de cirrhose, d'où une surestimation des taux de progression dans les études conduites en centres tertiaires uniquement.

Paltiel a évoqué la complexité de l'évaluation de l'effet du *biais d'orientation du patient* dans une étude sur les lymphomes (54) : Les patients en centres tertiaires sont plus jeunes, ont souvent des pathologies plus avancées qui nécessitent des thérapies plus complexes, mais la direction du biais peut être influencée par différents facteurs tels que l'évolution des recommandations de transfert, le besoin de greffe de moelle, les patients « auto-référés »...

2/ Biais d'orientation du patient dans les études sur l'endocardite infectieuse

Le *biais d'orientation du patient* est régulièrement discuté dans les études sur l'EI avec recrutement communautaire. À partir d'un échantillon recruté en 2015 aux USA, *De Simone* met en exergue le faible taux d'endocardites infectieuses sur valves prothétiques, de

traitement chirurgical, et une mortalité à 6 mois plus importante en échantillon communautaire (11). À partir d'un échantillon recruté en 2011 en Belgique, *Poesen* souligne des différences entre les patients recrutés en échantillon communautaire et ceux recrutés en centres tertiaires, en termes de caractéristiques à l'inclusion (âge plus élevé et moins de facteurs cardiaques prédisposant chez les patients issus d'un échantillon communautaire par rapport aux patients recrutés en centres tertiaires), de caractéristiques liées à la maladie (moins d'endocardites infectieuses associées à une infection de cathéter, sur prothèse de valve, liées à *Staphylococcus aureus* lors d'un recrutement communautaire) et liées à la prise en charge (taux de chirurgie plus faible lors d'un recrutement communautaire) (57). *Sy* (58) et *Tleyjeh* (59) évoquent le fait que les études recrutant exclusivement en centres tertiaires sont soumises au *biais d'orientation du patient* contrairement aux études populationnelles.

Trois auteurs se sont penchés plus en détails sur la problématique du *biais d'orientation du patient* dans l'EI, notamment en ce qui concerne la description des caractéristiques des patients. Ils comparent le plus souvent les patients admis directement en centres tertiaires à ceux transférés en centres tertiaires, mais ne prennent pas en considération les patients traités exclusivement en centres non-tertiaires.

Steckleberg (43) a comparé 629 patients transférés à 68 patients admis directement en centres tertiaires. Les patients transférés étaient plus jeunes et avaient des profils différents en termes de microorganismes responsables de l'EI. Cette étude a été la première étude décrivant le *biais d'orientation du patient* dans l'EI, et est ainsi une référence sur le sujet. Néanmoins, les patients ont été recrutés entre 1970 et 1987 aux USA, une époque où la chirurgie était moins répandue et les techniques chirurgicales moins avancées. De plus la classification de Von Reyn (60) avait été utilisée pour définir le diagnostic ; classification qui n'est plus utilisée de nos jours. Les conclusions de *Steckleberg* sur les différences entre les deux groupes de

patients ne sont donc probablement plus complètement généralisables mais la problématique soulevée par cette publication reste quant-à-elle d'actualité.

Kanafani (61) a comparé 1 164 patients transférés à 1 596 patients admis directement en centres tertiaires, inclus entre 2000 et 2007 dans la cohorte *International Collaboration on Endocarditis* (comprenant des centres dans 28 pays). Ces derniers ont été séparés en deux groupes à partir d'un score de propension, isolant ainsi les patients « éligibles au transfert » (c'est-à-dire les patients qui auraient été transférés s'ils n'avaient pas été admis directement en centres tertiaires) des autres patients admis directement en centres tertiaires. Les patients transférés et ceux « éligibles au transfert » présentaient plus fréquemment des signes échocardiographiques d'EI (71.7% vs 58.9%, OR 1.6 [1.3-2.0]), de complications (embolies, insuffisance cardiaque...), et plus d'indications chirurgicales.

Fernandez-Hidalgo (62) a conduit une étude comparant 144 patients transférés à 223 patients admis directement en centres tertiaires, avec un diagnostic d'EI possible selon Duke, inclus entre 2000 et 2009 en Espagne. Les patients transférés étaient en meilleure santé au départ (score de Charlson 3 vs 4, $p < 0.001$), présentaient plus fréquemment des complications liées à l'endocardite infectieuse (94.7% vs 78.9%, $p < 0.001$) et étaient plus souvent opérés (69.3% vs 22.1%, $p < 0.001$).

Les études sur le *biais d'orientation du patient* dans l'EI sont donc assez rares et elles ne sont pas exhaustives : elles se focalisent principalement sur la comparaison des caractéristiques des patients directement admis en centres tertiaires *versus* ceux qui y sont transférés. Les patients qui sont pris en charge exclusivement en centres non-tertiaires (les patients non transférés) sont très rarement inclus dans les analyses. De plus, aucune étude n'a examiné en détails l'impact du *biais d'orientation du patient* sur l'estimation de la survie ni sur l'identification des facteurs pronostiques ou l'évaluation de l'ampleur de leur effet.

D. Cohorte EI 2008

Pour la présente étude, nous avons réutilisé les données de la cohorte *EI 2008* (10). La cohorte *EI 2008* est une cohorte prospective de patients atteints d'endocardite infectieuse certaine selon la classification de Duke-Li (18), avec recrutement populationnel dans sept régions françaises en 2008 (région Parisienne, Lorraine, Rhône-Alpes, Franche-Comté, Marne, Ile-et-Vilaine et Languedoc-Roussillon). Les patients inclus dans la cohorte étaient majeurs, avaient été hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2008 pour la prise en charge d'une EI dans l'un des centres participants. Ils ont été suivis pendant un an après la date d'hospitalisation. Le critère de jugement principal était le décès à 1 an.

Les patients de la cohorte *EI 2008* étaient soit admis directement en centres tertiaires, soit admis en centres non-tertiaires puis transférés en centres tertiaires, soit admis en centres non-tertiaires et non transférés. Les données cliniques correspondant aux séjours en centres non-tertiaires et les dates de transfert (lorsque cela était applicable) ont été recueillies lors de la constitution de la cohorte.

La non-opposition des patients a été obtenue (selon les réglementations de vigueur en France en 2008). L'étude a obtenu les autorisations de le CNIL et a été déclarée sur Clinicaltrials.gov avec le numéro NCT03295045.

E. Justification de l'article

Devant la sévérité de l'endocardite infectieuse et la forte mortalité qui lui est toujours associée, l'absence d'étude exhaustive sur l'impact du *biais d'orientation du patient*, de plus amples investigations semblaient nécessaires. Nous avons réalisé une étude épidémiologique, longitudinale, de cohorte, à partir de données de la cohorte *EI 2008* afin de caractériser ce biais le plus précisément possible, en portant une attention particulière sur son impact sur la

description des caractéristiques des patients, de leur survie, l'identification de facteurs pronostiques et l'estimation de leur valeur pronostique.

II Article

Impact of referral bias on prognostic assessment in
infective endocarditis: insights from a population-based
cohort

Impact of referral bias on prognostic assessment in infective endocarditis: insights from a population-based cohort

Authors

Magali Collonnaz^{1,2}, Marie-Line Erpelding¹, François Alla³, François Goehringer⁴, François Delahaye⁵, Bernard Iung⁶, Vincent Le Moing⁷, Bruno Hoen⁴, Christine Selton-Suty⁸, Nelly Agrinier*^{1,2}, for the AEPEI study group

Affiliations

1 CHRU-Nancy, INSERM, University of Lorraine, CIC, Clinical epidemiology, F-54000 Nancy, France

2 University of Lorraine, APEMAC, F-54000 Nancy, France

3 Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux, France

4 University of Lorraine, CHRU-Nancy, Infectious and tropical diseases, F-54000 Nancy, France

5 Louis Pradel hospital, Cardiology, Lyon, France

6 Bichat Claude-Bernard hospital, Cardiology, Paris, France

7 Montpellier University Hospital, Infectious and tropical diseases, Montpellier, France

8 CHRU-Nancy, Cardiology, F-54000 Nancy, France

*** Corresponding author**

nelly.agrinier@univ-lorraine.fr

Abstract

Background

Most prognostic studies on infective endocarditis (IE) are derived from samples of patients managed in tertiary hospitals, mixing patients admitted directly and referred secondarily to tertiary hospitals, which may introduce referral bias. We aimed to assess this bias.

Methods

We analysed data from a population-based cohort study conducted in France in 2008. A total of 497 patients with Duke-Li definite IE were included. Patients had been admitted directly to a tertiary hospital (group T), or admitted to a non-tertiary hospital and referred secondarily to a tertiary hospital (group NTT) or not (group NT). We compared patients' characteristics, 1-month, 3-month and 1-year survival rates between groups. Using Cox models, we identified prognostic factors first in the whole sample, and then in the pooled (NTT+T) group.

Results

Compared to group T patients (N=291), group NTT patients (N=144) were more often males (81.3% *vs* 72.5%, $p=0.046$), injection drug users (9.7% *vs* 4.5%, $p=0.033$), had higher proportions of echocardiographic abnormalities (97.2% *vs* 91.1%, $p=0.017$) and of indications for valve surgery (78.5% *vs* 64.3%, $p=0.003$). Compared to group NT patients (N=62), group NTT patients were more often males (81.3% *vs* 67.7%, $p=0.034$) and presented more often with indications for valve surgery (78.5% *vs* 19.4%, $p<0.001$). One-year survival was higher in (NTT+T) patients than in NT patients (73.0% *vs* 56.1%, $p=0.01$). The same prognostic factors were identified across groups, although the magnitude of their effect (HR estimates) differed.

Conclusion

When derived from samples mixing IE patients admitted directly and secondarily referred to tertiary hospitals, validity of patients' characteristics description and survival estimates is threatened by referral bias. Studies based on these heterogeneous samples also result in biased estimation of HRs.

Key words

Infective endocarditis; Referral bias; Tertiary hospitals; Prognostic factors; Survival.

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a rare but serious disease with in-hospital mortality above 20% (1) and 1-year mortality reaching 30% (2). Accordingly, acute description of survival and unbiased identification of prognostic factors are crucial to improve IE management and prognosis. Most observational studies aiming to describe prognosis in IE and to identify its prognostic factors (3–9) are derived from samples of patients managed in tertiary hospitals, combining patients directly admitted to tertiary hospitals and patients referred secondarily to tertiary hospitals. Tertiary hospitals offering exclusive services such as valve surgery, referred patients are more likely to present with indications for valve surgery than patients admitted directly to tertiary hospitals (10,11). Such differences might extend to other baseline characteristics, resulting in a selection bias, namely a referral bias (12), which might affect both survival estimates and prognostic factors identification. In addition, IE patients who are referred to a tertiary hospital also survived until being referred, which might result in better survival estimates for them than for patients who did not survive long enough to be referred, or for patients admitted directly to tertiary hospitals. Accordingly, prognostic studies based on recruitment of IE cases in tertiary hospitals only, *i.e.* mixing referred patients and patients admitted directly to tertiary hospitals might be prone to such referral bias. Referral bias is a potential concern in all cohort studies recruiting in tertiary hospitals only, but it is usually difficult to assess because information on those not included in the study is missing. By allowing access to information on IE patients usually excluded from IE studies, *i.e.* IE patients admitted to a non-tertiary hospital and not referred to a tertiary hospital during their follow-up, the EI 2008 population-based cohort study (1) offers an unique opportunity to comprehensively assess internal validity threats related to referral bias in IE cohort studies.

Our objective was to assess the extent to which prognostic studies recruiting IE cases in tertiary hospitals only are prone to referral bias, with particular attention paid to its impact on characteristics estimates, survival estimates, prognostic factors identification, and the magnitude of their effect.

Methods

Design and Setting

We used data from the EI 2008 study which is a one-year prospective, population based, cohort study of patients with IE (1). All patients aged ≥ 18 years, living in one of the seven participating French administrative areas (greater Paris, Lorraine, Rhône-Alpes, Franche-Comté, Marne, Ille-et-Villaine and Languedoc-Roussillon) and admitted in a hospital for IE for the first time from January, 1st through December, 31st 2008 were included. Diagnosis of IE according to the Duke criteria modified by Li (13) was adjudicated by an expert team. Only definite cases of IE were included. Data were collected on a standardized case report form by trained clinical research assistants. Primary outcome was in-hospital death. Patients were followed-up for mortality during one year after inclusion.

All patients enrolled in the EI 2008 cohort, *i.e.* a total of 497 definite IE cases, were included in the present investigation.

Data collection

Baseline data

Baseline characteristics consisted of socio-demographic, *i.e.* age and sex, and medical history, *i.e.* Charlson comorbidity index, high blood pressure, diabetes mellitus, dialysis, injection drug use, underlying heart disease, previous IE, cardiac implantable electronic device (*i.e.* pacemaker or intra-cardiac cardioverter defibrillator).

Follow-up data

Inclusion was the starting point for follow-up, and was set at the day of first hospital admission. Follow-up data consisted of data collected during hospital stay. To assess the impact of potential referral bias on both survival estimates and identification of prognostic factors, we mimicked a prognostic study recruiting in tertiary hospitals only, by using an additional starting point, named referral time, set at the day of first admission to a tertiary hospital if any (*i.e.* in patients admitted

directly or referred secondarily to a tertiary hospital). Occurrence and date of occurrence (if relevant) of referral to a tertiary hospital were recorded. The following variables were collected during follow-up: IE profile including clinical, *i.e.* suspected source of infection, left heart endocarditis, location of IE, fever, heart failure, NYHA class III or IV; microbiological, *i.e.* microorganisms and staphylococcal IE; and echocardiographic (*i.e.* echocardiographic abnormalities, vegetation, valve perforation, prosthesis dehiscence, and severe regurgitation) features; and IE complications, *i.e.* cardiac abscess, septic shock, cerebral embolism, cerebral haemorrhage, other embolism, vascular phenomena, immunologic phenomena, persistent sepsis despite treatment, serum creatinine level $\geq 180 \mu\text{mol/L}$, indication for valve surgery and contraindication for valve surgery. Vegetation was categorised into four modalities: No vegetation, $\leq 15\text{mm}$, $> 15\text{mm}$, and vegetation with unknown size.

Vital status

Vital status was collected from hospital medical records, patient's general practitioner medical record, or civil registry office, one year after inclusion. Survival time was calculated from the starting point to the date of death. Surviving patients were censored at the date of last follow-up.

Ethics

This cohort study conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Patients were informed of the study and individual consent was waived, in accordance with French legal standards. EI 2008 was authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL-DR-2010-219) and registered in ClinicalTrials.gov (NCT03295045).

Statistical analyses

We considered three groups of patients: patients admitted directly to a tertiary hospital, further identified as "admitted to a tertiary hospital" (group T), patients admitted to a non-tertiary hospital and then referred secondarily to a tertiary hospital, further identified as "later referred patients" (group NTT), and patients admitted to a non-tertiary hospital and not referred to a tertiary hospital during the follow-up, further identified as "non-referred patients" (group NT).

First, we described patients' characteristics overall and stratified on the three groups, using median and interquartile range (IQR) for continuous variables, and frequency and percentage for categorical variables. Then, we compared these characteristics overall and between groups using Chi-2 (or Fisher exact) tests for categorical variables, and Student (or Mann-Whitney) or ANOVA (or Kruskal-Wallis) tests for continuous variables, according to condition of use: group T vs the pooled (NTT+NT) group to assess whether patients admitted to a tertiary hospital differed from patients admitted to a non-tertiary hospital, group NTT vs group NT to assess whether later referred patients differed from non-referred patients among patients admitted to a non-tertiary hospital, and group T vs group NTT to assess whether patients admitted to a tertiary hospital differed from those later referred.

Second, we estimated 1-month, 3-month, and 1-year survival after inclusion (or after referral time) overall and in the three groups (or in groups T and NTT when using referral time as the starting point) using Kaplan Meier estimate. We described the number of deaths and of lost to follow-up. Kaplan Meier survival curves were compared across groups using Log-rank tests.

Third, we identified prognostic factors for 3-month and 1-year mortality through Cox modelling in the whole sample (first batch of crude and adjusted models), *i.e.* a population-based sample, using inclusion as the starting point, and then in the pooled (NTT+T) group (second batch of crude and adjusted models), *i.e.* mimicking prognostic cohort studies based on samples recruited in tertiary hospitals only, first using inclusion as the starting point and second using referral time as the starting point. For the first batch of models, a stepwise selection was applied to the variables with a significance level to enter set at 0.20 and significance level to stay set at 0.05. For the second batch of models, covariates resulting from the selection process of the first batch were forced into the models in order to reveal an eventual difference in the magnitude or in the significance of their effect; and then a stepwise selection was secondarily performed in the pooled (NTT+T) group based on the same candidates as the ones used in the first batch of models in order to naively identify prognostic factors. Log-linearity assumption was checked for continuous explanatory covariates, and covariates that did not meet this condition (*i.e.* Charlson comorbidity index and age) were transformed into categorical covariates. Proportional hazard assumption was assessed by plotting Schoenfeld residuals. IE

complications, *e.g.* septic shock, cardiac abscess, cerebral embolism, and cerebral haemorrhage were considered as time-dependent covariates. Statistical significance level was set at 0.05.

All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) software.

Results

Description of patients' characteristics

Patients' selection process is summarized in Figure 1.

Among the 497 patients, a total of 291 patients were admitted to a tertiary hospital (group T), and 206 patients were admitted to a non-tertiary hospital (pooled (NTT+NT) group), of whom 144 were later referred to a tertiary hospital (group NTT) and 62 were not (group NT).

Patients' characteristics and between-group comparisons are shown in Table 1. We found no difference in sociodemographic, medical history, IE profile (clinical, microbiological, and echocardiographic), and IE complications between patients admitted to a tertiary hospital (group T) and those who were admitted to a non-tertiary hospital (pooled (NTT+NT) group).

Compared to non-referred patients (group NT), later referred patients (group NTT) were younger (median [IQR] age 64.5[23.0] years in group NTT *vs* 72.5[21.0] years in group NT, $p=0.001$), more often males (81.3% *vs* 67.7%, $p=0.034$), and had less often a history of high blood pressure (44.4% *vs* 62.9%, $p=0.015$). They also had different IE profiles, *i.e.* locations of IE ($p=0.003$) and microorganisms ($p=0.035$). They presented more often with indications for valve surgery (78.5% *vs* 19.4%, $p<0.001$), *e.g.* valve perforation (20.8% *vs* 8.1%, $p=0.025$), severe regurgitation (48.3% *vs* 19.7%, $p<0.001$), and cardiac abscess (27.8% *vs* 6.5%, $p<0.001$). They less frequently presented with contraindications for valve surgery (18.6% *vs* 100.0%, $p<0.001$; among patients with indication for valve surgery). They also tended to present more often with heart failure (36.8% *vs* 24.2%, $p=0.078$), though this result did not reach statistical significance.

Compared to patients who were admitted to a tertiary hospital (group T), later referred patients (group NTT) were more often males (81.3% in group NTT *vs* 72.5% in group T, $p=0.046$), injection drug

users (9.7% vs 4.5%, $p=0.033$), had more often echocardiographic abnormalities (97.2% vs 91.1%, $p=0.017$) or cerebral haemorrhages (11.8% vs 5.8%, $p=0.029$). They also presented more often with indications for valve surgery (78.5% vs 64.3%, $p=0.003$), such as prosthesis dehiscence (29.4% vs 14.8%, $p=0.087$) or severe regurgitation (48.3% vs 39.2%, $p=0.074$), and IE complications such as cardiac abscess (27.8% vs 19.6%, $p=0.054$) or serum creatinine levels ≥ 180 $\mu\text{mol/L}$ (35.2% vs 26.6%, $p=0.065$), though these results did not reach statistical significance.

Survival estimates

Overall, a total of 142 deaths occurred in one year (76 in group T, 39 in group NTT, and 27 in group NT), and 25 patients (5.0%) were lost to follow-up (9 patients in group T, 5 in group NTT, and 1 in group NT). The median [range] follow-up was 365 [1-365] days, considering inclusion as the starting point.

Survival estimates are presented in Table 2 and Figure 2.

One-month overall survival estimates were similar whatever the starting point (85.8% using inclusion as the starting point, and 85.1% using referral as the starting point). Three-month (78.0% using inclusion as the starting point, and 79.3% using referral as the starting point), and even more 1-year (70.8% using inclusion as the starting point, and 75.4% using referral as the starting point) overall survival estimates tended to be overestimated when using referral time as the starting point instead of inclusion.

When comparing survival estimates across groups (Table 1, Figure 2.a)), survival in patients managed in a tertiary hospital at some point (pooled (NTT+T) group) tended to be better than survival in non-referred patients (group NT) at 3-month ($p=0.18$), and was significantly better at 1-year ($p=0.01$). One-month, 3-month, and 1-year survival estimates in patients admitted to a tertiary hospital (group T) did not differ from survival in later referred patients (group NTT) whatever the starting point.

Identification of prognostic factors

Detailed results of Cox models are shown in supplementary data S1 table 5 to S6 table 10.

3-month survival

Considering inclusion as the starting point, we identified six prognostic factors of mortality in the whole sample (Table 3): older age (HR 2.35 [1.54-3.60], $p<0.001$), Charlson comorbidity index ≥ 2 (HR 1.76 [1.15-2.70], $p=0.009$), Staphylococcal IE (HR 1.70 [1.13-2.54], $p=0.011$), septic shock (HR 3.87 [2.48-6.05], $p<0.001$), cerebral embolism (HR 2.49 [1.60-3.88], $p<0.001$), and serum creatinine level $\geq 180\mu\text{mol/L}$ (HR 3.16 [2.08-4.80], $p<0.001$). These six factors were also significantly associated with survival in the sample of patients managed in a tertiary hospital at some point (pooled (NTT+T) group), both when considering inclusion or referral time as the starting point, but with lower HRs as compared to HRs derived from the whole sample, except for age (similar HRs), staphylococcal IE (higher HRs), and cerebral embolism (higher HRs). No additional prognostic factor was identified when secondarily performing Cox model using stepwise selection in the pooled (NTT+T) group.

1-year survival

Considering inclusion as the starting point, we identified seven prognostic factors of mortality in the whole sample (Table 4): older age (HR 2.23 [1.51-3.28], $p<0.001$), Charlson comorbidity index ≥ 2 (HR 2.13 [1.45-3.14], $p<0.001$), high blood pressure (HR 1.48 [1.01-2.15], $p=0.042$), Staphylococcal IE (HR 1.66 [1.16-2.36], $p=0.005$), septic shock (HR 3.27 [2.17-4.93], $p<0.001$), cerebral embolism (HR 2.33 [1.56-3.48], $p<0.001$), and serum creatinine level $\geq 180\mu\text{mol/L}$ (HR 2.66 [1.86-3.81], $p<0.001$). These seven covariates were also significantly associated with survival in the sample of patients managed in a tertiary hospital at some point (pooled (NTT+T) group), both when considering inclusion or referral as the starting point, but with lower HRs as compared to HRs derived from the whole sample, except for Staphylococcal IE (similar HRs), high blood pressure (higher HRs), serum creatinine level $\geq 180\mu\text{mol/L}$ (higher HRs), and cerebral embolism (similar HR when using inclusion as the starting point, and higher HR when using referral as the starting point). No additional prognostic factor was identified when secondarily performing Cox model using stepwise selection in the pooled (NTT+T) group.

Discussion

Main findings

We conducted the first complete characterization of referral bias that could threaten the validity of estimates derived from IE cohort studies recruiting patients in tertiary hospitals only. It appeared that the sample mixing patients admitted directly to tertiary hospitals and those admitted to non-tertiary hospitals and then referred secondarily to tertiary hospitals led to referral bias affecting both patients' characteristics estimates and survival estimates. Although it did not affect prognostic factors identification, this specific selection bias also biased prognostic estimates, *i.e.* the magnitude of HRs.

Although previous studies have highlighted referral bias in IE and in other diseases (*e.g.* lymphoma, hepatitis C, Alzheimer disease...), to date, no study has fully assessed the extent to which the validity of estimates derived from studies prone to this selection bias is threatened. Most studies assessing referral bias in IE (3,11,12) lacked data on patients admitted to a non-tertiary hospital and not referred during the follow-up (*i.e.* group NT), and only compared patients admitted directly to a tertiary hospital to those admitted to a non-tertiary hospital and referred secondarily to a tertiary hospital (*i.e.* group T vs group NTT). They mainly and partially described the impact of referral bias on patients' characteristics estimates, but did not report the impact on survival estimates. And only one study led by *Fernandez-Hidalgo et al.* (3) sought to identify factors associated with in-hospital mortality among referred patients (group NTT), but no comparison between groups was performed.

Impact of referral bias on patients' characteristic estimates

Some population-based studies on IE patients (*i.e.* including all IE patients and corresponding to our whole sample) have pointed out discordant descriptive results compared to studies based on samples recruited in tertiary hospitals only. *Sy et al.* insisted on the importance of population-based samples to provide accurate epidemiological and clinical description in IE (14). *De Simone et al.* highlighted a lower proportion of patients who underwent valve surgery when considering all IE patients (15). In a systematic review of population-based studies on IE, *Tleyjeh et al.* warned about potentially biased

estimates for epidemiological descriptions in studies based on samples recruiting in tertiary hospitals only (16). *Poesen et al.* conducted a cohort study based on a sample recruited in non-tertiary hospitals suggesting that patients from non-tertiary hospitals were older, had less predisposing cardiac conditions, and less catheter-related IE compared to IE patients recruited in tertiary hospitals only (17).

Other studies have described the impact of referral bias on patients' characteristics estimates (10–12). Some of their results were similar to ours: compared to patients admitted to tertiary hospitals, those who were later referred to a tertiary hospital underwent valve surgery more often (10,11), presented more often with echocardiographic abnormalities related to IE (11) and developed IE complications more frequently (10). However, there were some discrepancies between our results and results from other studies: other studies found that later referred patients had less health-care associated IE (10), were younger (12) or had more often complications such as heart failure or stroke (11) compared to patients admitted to tertiary hospitals. These discrepancies between these other studies and ours may be explained by actual differences in profiles of IE patients of the concerned geographical areas or time-frame considered for recruitment, or different precision of estimates due to differences in the concerned exposed group sizes. Noteworthy, studies from the literature restricted their comparisons to IE patients admitted to tertiary hospitals *vs* those later referred to a tertiary hospital (corresponding to group T *vs* group NTT in our study). None of these studies have reported estimates of patients' characteristics for IE patients who were admitted to a non-tertiary hospital and not referred to a tertiary hospital during the follow-up (corresponding to group NT in our study), probably due to missing, *i.e.* uncollected, data for these patients.

Yet, considering patients admitted to a non-tertiary hospital and non-referred to a tertiary hospital during the follow-up might be critical to comprehensively assess the impact of referral bias.

First, within patients admitted to a non-tertiary hospital, compared to non-referred patients, later referred patients were younger, more often males, and presented more often indications for valve surgery. These differences might be explained by the ESC guidelines recommending referring IE cases

with indications for valve surgery to reference centres (18), usually tertiary hospitals. In addition, tricuspid IE was more frequent in later referred patients, probably related to a more frequent injection drug use (19). Other locations of IE were also more frequently observed in later referred patients, suggesting that relatively rare locations of IE required more often the expertise offered exclusively in reference centres. In the same way, IE due to germs other than *Staphylococcus* or *Streptococcus*, and IE with complex indications for valve surgery, such as prosthesis dehiscence, severe regurgitation, or severe complications such as cardiac abscess, cerebral haemorrhage, or acute kidney injury, also requiring a higher level of expertise, were more frequently observed in later referred patients than in non-referred patients.

Second, patients admitted to tertiary hospitals (group T) were similar to patients admitted to non-tertiary hospitals (pooled (NTT+NT) group), reflecting a community-based recruitment in both types of hospitals. These similarities might pertain to the French health system specifics. Indeed, in France, when patients need to go to the hospital, based on their own judgement or after referral through general practitioner and cardiologists practices, they usually go to the hospital nearest to the place where they feel sick (mainly home). Whether this hospital is a tertiary hospital or not might not be considered in the balance. This result may not be replicable in countries with different health system organisations: For instance, in the UK, people can choose the hospital where they are going to be cured but cannot be self-referred to hospital. In Finland, patients can be self-referred to hospital, but they cannot choose the hospital (Hospital will depend on their place of residence and of type of disease).

Accordingly, mixing referred IE cases (group NTT) and cases admitted to a tertiary hospital (group T), thus neglecting non-referred cases, might bias baseline characteristics estimates.

Impact of referral bias on survival estimates

Recruiting IE cases in tertiary hospitals leads to set the starting point of survival time at the time of tertiary hospital admission, *i.e.* at referral time for later referred patients. In our study, setting the starting point at the time of tertiary hospital admission led to overestimate overall survival from three

months and further on, as compared to using inclusion, *i.e.* first hospital admission, as the starting point. This might be explained by the exclusion of non-referred patients with poorer prognostic from these estimations, *i.e.* patients who were older and had more frequently high blood pressure at baseline than later referred patients. This might even more likely be explained by greater chances to undergo interventions that have proven effective, such as valve surgery (20) or benefiting from the expertise of an IE team (21) that are mainly offered in reference centres (18), usually tertiary hospitals. To support this hypothesis, our results showed that survival in patients managed in a tertiary hospital at some point (pooled (NTT+T) group) tended to be better than survival in non-referred patients (group NT) from three months after inclusion and further on. However, when assessing the effect of interventions such as valve surgery, optimal antibiotic use, or referral on survival, neglecting the time span between non-tertiary hospital admission and referral time for later referred patients, *i.e.* immortal time, is likely to result in an immortal time bias, because patients must have survived until referral to undergo these interventions (22).

In our study, 1-month, 3-month, and 1-year survival estimates in patients admitted to a tertiary hospital (group T) did not differ from survival in later referred patients (group NT-T) whatever the starting point. These results are consistent with the literature on referral bias in IE (11,12). Several hypotheses can explain these results. First, referred patients need to survive until being referred, in other word patients with the most serious IE might be dead before referral. Second, as described by *Paltiel et al.* (23) about referral bias in lymphoma studies, there is a paradox concerning survival: On the one hand, later referred patients have better chances of survival than non-referred patients because they are younger and generally in better health than those who stay in non-tertiary hospitals; on the other hand, later referred patients may be the most severe cases (*i.e.* requiring a specialized team); thus hiding survival differences. The same considerations may also apply to IE. Third, due to beneficial effects of management by an expert team in tertiary hospitals, later referred patients might have a higher short-term mortality but a lower long-term mortality, thus balancing their initial increased risk of death and leading to an average mortality rate closed to patients admitted to tertiary hospitals (24).

Impact of referral bias on assessment of prognostic value of IE patients' characteristics

Prognostic outcomes identified in our study were consistent with those previously described in the literature. The effect of age (4,6,25), Charlson comorbidity index (3,26), staphylococcal IE (4,6,7,27), septic shock (25,26), cerebral embolism (27,28), and high serum creatinine level (5,27) on survival in IE have already been described. High blood pressure was a prognostic factor for 1-year survival but not for 3-month survival. To our knowledge, no previous study attested a proper effect of hypertension on long-term survival.

The impact of referral bias on identification of IE prognostic factors was weak: No difference was found in the prognostic factors identified between the two samples (pooled (NTT+T) group vs whole sample) in all Cox models. However, an impact on HRs magnitude of effect should be mentioned, mainly on 1-year survival when comparing HRs obtained in the whole sample and HRs obtained when using referral time as the starting point in the pooled (NTT+T) group . Selection bias occurs in prognostic studies when the association between exposure and outcome differs between study participants and nonparticipants (29). A different prevalence of exposure in study participants versus nonparticipants is not sufficient to cause selection bias with respect to effect measures; this exposure must also be associated with the outcome (30). In our study, IE patients from the NT group, *i.e.* the ones excluded from prognostic studies recruiting in tertiary hospitals only, were older, presented more often with a history of high blood pressure, and tended to have a higher Charlson comorbidity index (though this result failed to reach statistical significance) as compared to patients admitted to non-tertiary hospitals who are usually included in prognostic studies recruiting in tertiary hospitals (NTT group). As mentioned earlier, these factors, *i.e.* age, high blood pressure, and Charlson comorbidity index are also associated with survival. Consequently, referral bias can be considered a selection bias threatening the validity of prognostic value estimates in cohort studies of IE patients recruited in tertiary hospitals only.

Implications for future research

Studies aiming to describe patients' profiles or temporal trends in IE need to include a population-based sample of patients; otherwise results might be biased. However, because IE is a rare disease,

patients admitted to non-tertiary hospitals may be difficult to recruit, thus explaining why most studies on IE recruit patients in tertiary hospitals only. We showed that there was no difference in characteristics of patients who were admitted to a tertiary hospital (group T) and those admitted to a non-tertiary hospital (pooled (NT+NTT) group); leading us to assume that group T was an unselected population-based sample. One solution to limit this potential referral bias in studies recruiting IE cases in tertiary hospitals only might be to select cases admitted directly to a tertiary hospital only (*i.e.* excluding patients admitted to a non-tertiary hospital and referred secondarily to a tertiary hospital). Our results suggest that this selection process would lead to a community-based sample of IE patients that would be representative of IE patients, and lead to valid estimates of patients' characteristics, survival, and HRs of candidate prognostic factors. However, this recommendation might only apply to samples recruited in France. As aforementioned, variations in healthcare system organisation between countries might affect this conclusion. Further studies in other settings are needed to strengthen this recommendation.

Limitations

First, our data were quite old (2008), but as indications for valve surgery in IE remained similar since then, referral practices are not likely to have evolved since then either. Moreover, despite improvements in surgical procedures, survival rates in our study are consistent with those reported in the most recent studies on IE (2). Accordingly, our conclusion on referral bias is unlikely affected by this time span since 2008.

Second, due to limited data collection, *i.e.* unmeasured factors of potential prognostic interest, and national sampling leading to specific characteristics, we might have failed to fully characterise referral bias in IE cohort studies. However, despite this limited access to data, our results added evidence of referral bias threats to internal validity of cohort studies based on samples of IE patients recruited in tertiary hospitals only.

Third, multiple comparisons made between groups might have resulted in first order risk inflation. However, confronting the part of our results that could be confronted to the existing literature led to similar conclusions about referral bias.

Conclusion

Descriptive results from studies on IE patients recruited in tertiary hospitals only must be interpreted carefully as referral bias may jeopardize the findings, especially the description of patients' characteristics and survival estimates. The validity of prognostic cohort studies aiming at assessing the prognostic value of candidate factors might also be threatened by this referral bias, though further studies are needed to strengthen this conclusion.

Acknowledgments

We would like to thank all contributors of the AEPEI Study Group on Infective Endocarditis.

(Principal investigators: B. Hoen and X. Duval. Other members: F. Alla, A. Bouvet, S. Briancon, E. Cambau, M. Celard, C. Chirouze, N. Danchin, T. Doco- Lecompte, F. Delahaye, J. Etienne, B. Iung, V. Le Moing, J. F. Obadia, C. Leport, C. Poyart, M. Revest, C. Selton-Suty, C. Strady, P. Tattevin, and F. Vandenesch. **Coordinating investigators in the study regions:** Y. Bernard, S. Chocron, C. Chirouze, B. Hoen, P. Plesiat, I. Abouliatim, C. De Place, P. Tattevin, M. Revest, P. Y. Donnio, F. Alla, J. P. Carteaux, T. Doco-Lecompte, C. Lion, N. Aissa, C. Selton-Suty, B. Baehrel, R. Jaussaud, P. Nazeyrollas, C. Strady, V. Vernet, E. Cambau, X. Duval, B. Iung, P. Nataf, C. Chidiac, M. Celard, F. Delahaye, J. F. Obadia, F. Vandenesch, H. Aumaître, J. M. Frappier, V. Le Moing, E. Oziol, A. Sotto, and C. Sportouch. **Centre National de Référence des Streptocoques:** C. Poyart and A. Bouvet. **Centre National de Référence des staphylocoques:** F. Vandenesch., M. Celard, and M. Bes. **Investigators:** P. Abassade, E. Abrial, C. Acar, N. Aissa, J. F. Alexandra, N. Amireche, D. Amrein, P. Andre, M. Appriou, M. A. Arnould, P. Assayag, A. Atoui, F. Aziza, N. Baille, N. Bajolle, P. Battistella, S. Baumard, A. Ben Ali, J. Bertrand, S. Bialek, M. Bois Grosse, M. Boixados, F. Borlot, A. Bouchachi, O. Bouche, S. Bouchemal, J. L. Bourdon, A. Bouvet, L. Brasme, F. Bricaire, E. Brochet, J. F. Bruntz, A. Cady, J. Cailhol, M. P. Caplan, B. Carette, J. P. Carteaux, O. Cartry, C. Cazorla, M.

Celard, H. Chamagne, H. Champagne, G. Chanques, J. Chastre, B. Chevalier, C. Chirouze, F. Chometon, C. Christophe, A. Cohen, N. Colin de Verdere, N. Danchin, V. Daneluzzi, L. David, P. De Lentdecker, F. Delahaye, V. Delcey, P. Deleuze, E. Donal, X. Duval, B. Deroure, V. Descotes-Genon, K. Didier Petit, A. Dinh, V. Doat, F. Duchene, F. Duhoux, M. Dupont, S. Ederhy, O. Epaulard, M. Evest, J. F. Faucher, B. Fantin, E. Fauveau, T. Ferry, M. Fillod, T. Floch, T. Fraisse, J. M. Frapier, L. Freysz, B. Fumery, B. Gachot, S. Gallien, I. Gandjbach, P. Garcon, A. Gaubert, J. L. Genoud, S. Ghiglione, C. Godreuil, A. Grentzinger, L. Groben, D. Gherissi, P. Guéret, A. Hagege, N. Hammoudi, F. Heliot, P. Henry, S. Herson, B. Hoen, P. Houriez, L. Hustache-Mathieu, O. Huttin, S. Imbert, B. Lung, S. Jaureguiberry, M. Kaaki, A. Konate, J. M. Kuhn, S. Kural Menasche, A. Lafitte, B. Lafon, F. Lanternier, V. Le Chenault, V. Le Moing, C. Lechiche, S. Lefèvre-Thibaut, A. Lefort, A. Leguerrier, J. Lemoine, L. Lepage, C. Leport, C. Lepouse', J. Leroy, P. Lesprit, L. Letranchant, D. Loisanse, G. Loncar, C. Lorentz, P. Mabo, I. Magnin-Poull, T. May, A. Makinson, H. Man, M. Mansouri, O. Marcxon, J. P. Maroni, V. Masse, F. Maurier, M. C. Meyohas, P. L. Michel, C. Michelet, F. Mechai O. Merceron, D. Messika-Zeitoun, Z. Metref, V. Meyssonnier, C. Mezher, S. Micheli, M. Monsigny, S. Mouly, B. Mourvillier, O. Nallet, P. Nataf, P. Nazeyrollas, V. Noel, J. F. Obadia, E. Oziol, T. Papo, B. Payet, A. Pelletier, P. Perez, J. S. Petit, F. Philippart, E. Piet, C. Plainvert, B. Popovic, J. M. Porte, P. Pradier, R. Ramadan, M. Revest, J. Richemond, M. Rodermann, M. Roncato, I. Roigt, O. Ruyer, M. Saada, J. Schwartz, C. Selton-Suty, M. Simon, B. Simorre, S. Skalli, F. Spatz, C. Strady, J. Sudrial, L. Tartiere, A. Terrier De La Chaise, M. C. Thiercelin, D. Thomas, M. Thomas, L. Toko, F. Tournoux, A. Tristan, J. L. Trouillet, L. Tual, A. Vahanian, F. Verdier, V. Vernet Garnier, V. Vidal, P. Weyne, M. Wolff, A. Wynckel, N. Zannad, and P. Y. Zinzius.)

Financial support

EI 2008 was supported by a research grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2007), grants from the Société Française de Cardiologie, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, and Novartis France. The sponsor was Délégation à la Recherche Clinique et au Développement, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon. The study was supported by the following professional organizations: Association Pour

l'enseignement de la Thérapeutique, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française de Microbiologie, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société de Réanimation de Langue Française, Société Française de Gériatrie, Société Française de Cardiologie, Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, and Fédération Française de Cardiologie.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 2012 May 1;54(9):1230–9.
2. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):325–44.
3. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec 1;18(12):E522–30.
4. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing Patient Characteristics and the Effect on Mortality in Endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002 Jan 14;162(1):90–4.
5. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002 Jul;88(1):53–60.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463–73.
7. Chu Vivian H., Cabell Christopher H., Benjamin Daniel K., Kuniholm Erin F., Fowler Vance G., Engemann John, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1745–9.
8. Lauridsen TK, Park L, Tong SYC, Selton-Suty C, Peterson G, Cecchi E, et al. Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and 1-Year Mortality in Left-Sided Native Valve *Staphylococcus aureus* Endocarditis: Analysis From the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Echo Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):e003397.
9. Desch S, Freund A, de Waha S, Eitel I, Lurz P, Stiermaier T, et al. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol*. 2014 Oct;37(10):626–33.
10. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital—prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011 May 1;17(5):769–75.
11. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, de Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct 1;29(10):1203–10.
12. Steckelberg JM, Rouse MS, Wilson WR, Melton LJ, Ilstrup DM. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med*. 1990 Jun 1;88(6):582–8.

13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr 1;30(4):633–8.
14. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010 Aug 1;31(15):1890–7.
15. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis Epidemiology from 2007–2013 in Olmsted County, Minnesota. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):830–6.
16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest*. 2007 Sep 1;132(3):1025–35.
17. Poesen K, Pottel H, Colaert J, Niel CD. Epidemiology of infective endocarditis in a large Belgian non-referral hospital. *Acta Clin Belg*. 2014 Jun 1;69(3):183–90.
18. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
19. Ji Y, Kujtan L, Kershner D. Acute endocarditis in intravenous drug users: a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect [Internet]*. 2012 Apr 30 [cited 2019 Aug 26];2(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714084/>
20. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Adults With Complicated, Left-Sided Native Valve Endocarditis: A Propensity Analysis. *JAMA*. 2003 Dec 24;290(24):3207–14.
21. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Lung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper--heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(21):1597–606.
22. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.
23. Paltiel O, Ronen I, Polliack A, Epstein L. Two-Way Referral Bias: Evidence from a Clinical Audit of Lymphoma in a Teaching Hospital. *J Clin Epidemiol*. 1998 Feb 1;51(2):93–8.
24. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011 Aug 1;32(16):2003–15.
25. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2015 Oct 30

[cited 2019 Apr 18];94(43). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985396/>

26. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan 22;10:17.
27. Ragnarsson S, Sjögren J, Stagmo M, Wierup P, Nozohoor S. Clinical Presentation of Native Mitral Valve Infective Endocarditis Determines Long-Term Outcome after Surgery. *J Card Surg*. 2015 Sep;30(9):669–76.
28. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1354–61.
29. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in epidemiologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008 ISBN: 978-1451190052
30. Greenland S. Response and follow-up bias in cohort studies. *Am J Epidemiol*. 1977 Sep;106(3):184–7.

Tables and Figures

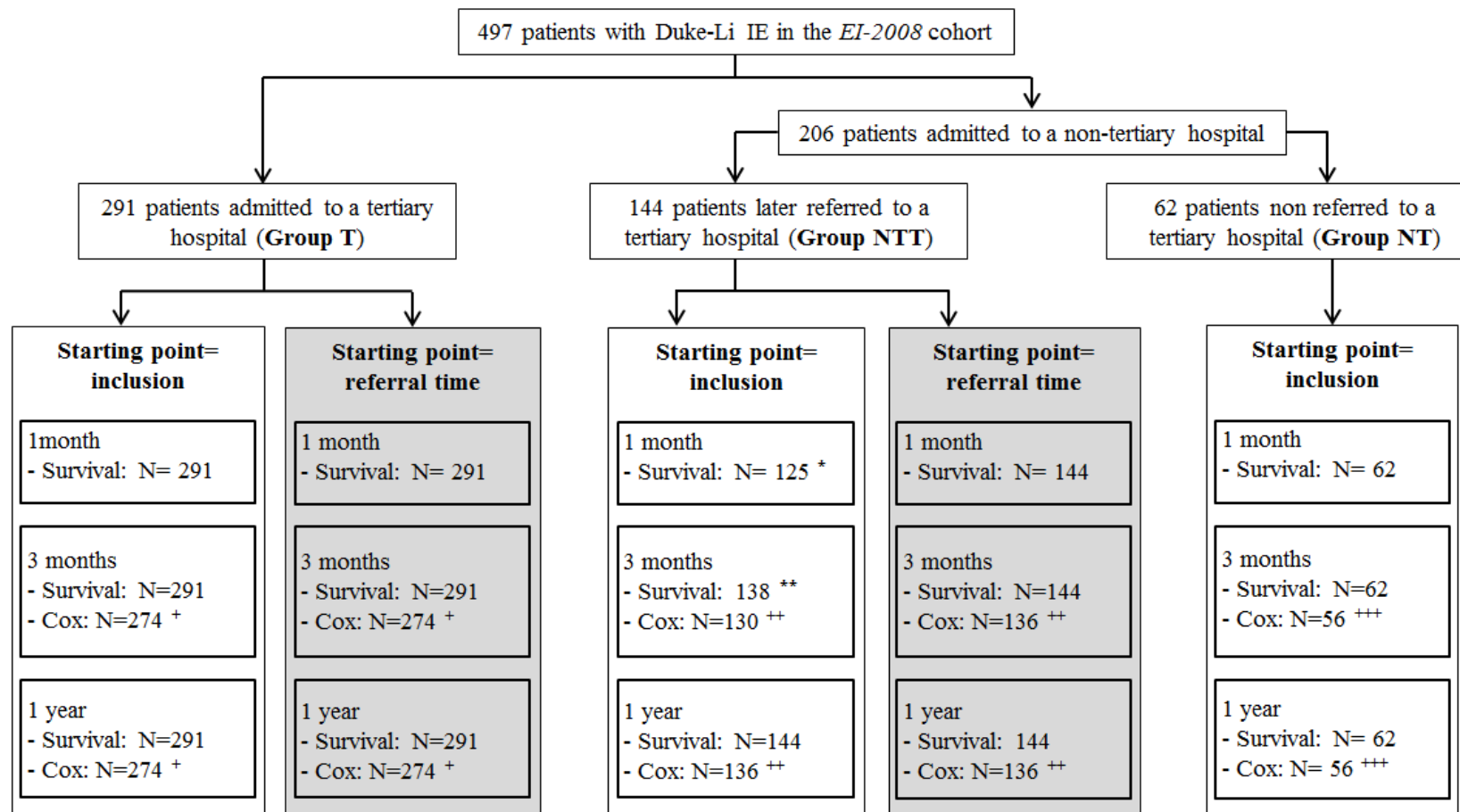


Figure 1: Flowchart of *EI 2008* patients included in the analyses aiming at characterization of referral bias in IE prognostic assessment

+ Excluded due to missing data on eligible variables for Cox models N=17

* Not referred yet at 1 month N=19

** Not referred yet at 3 months N=6

** Excluded due to missing data on eligible variables for Cox models N=8

*** Excluded due to missing data on eligible variables for Cox models N=6

Table 1: Description of the characteristics of the 497 patients with Duke-Li definite Infective Endocarditis (IE) according to referral group

	Group T N=291 (58.6%)	Group NTT N=144 (29.0%)	Group NT N=62 (12.5%)	Overall p*	T vs (NTT+NT) p*	NTT vs NT p*	T vs NTT p*
<u>Socio-demographic</u>							
Age (years), median (IQR)	63.0 (22.0)	64.5 (23.0)	72.5 (21.0)	0.003	0.252	0.001	0.672
Male, n (%)	211 (72.5)	117 (81.3)	42 (67.7)	0.063	0.239	0.034	0.046
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index, median (IQR)	1.0 (3.0)	1.0 (3.0)	2.0 (2.0)	0.178	0.603	0.127	0.743
High blood pressure, n (%)	131 (45.0)	64 (44.4)	39 (62.9)	0.028	0.273	0.015	0.910
Diabetes mellitus, n (%)	67 (23.0)	28 (19.4)	18 (29.0)	0.317	0.856	0.130	0.395
Dialysis, n (%)	7 (2.4)	2 (1.4)	2 (3.2)	0.676	1.000	0.585	0.724
Injection drug use, n (%)	13 (4.5)	14 (9.7)	2 (3.2)	0.057	0.122	0.156	0.033
Underlying heart disease (HD), n (%)				0.590	0.728	0.337	0.652
Prosthetic valve	61 (21.0)	34 (23.6)	9 (14.5)				
Previously known HD without prosthetic valve	73 (25.1)	39 (27.1)	19 (30.6)				
No previously known HD	157 (54.0)	71 (49.3)	34 (54.8)				
Previous IE, n (%)	16 (5.5)	14 (9.7)	2 (3.2)	0.131	0.310	0.156	0.102

	Group T N=291 (58.6%)	Group NTT N=144 (29.0%)	Group NT N=62 (12.5%)	Overall p*	T vs (NTT+NT) p*	NTT vs NT p*	T vs NTT p*
Cardiac implantable electronic device (PM or ICD), n (%)	40 (13.7)	22 (15.3)	4 (6.5)	0.216	0.716	0.080	0.667
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection, n (%)				0.607	0.885	0.221	0.549
Community	210 (73.9)	107 (74.8)	45 (76.3)				
Healthcare-related, acquired in hospital	65 (22.9)	34 (23.8)	11 (18.6)				
Healthcare-related, not acquired in hospital	9 (3.2)	2 (1.4)	3 (5.1)				
Left heart endocarditis, n (%)	233 (80.1)	115 (79.9)	51 (82.3)	0.915	0.887	0.690	0.959
Location of IE, n (%)				.**	0.377	0.003	0.307
Aortic	91 (31.3)	48 (33.3)	15 (24.2)				
Mitral	98 (33.7)	44 (30.6)	29 (46.8)				
Aortic and mitral	39 (13.4)	19 (13.2)	2 (3.2)				
Tricuspid	22 (7.6)	16 (11.1)	3 (4.8)				
Bilateral	5 (1.7)	4 (2.8)	5 (8.1)				
Pacemaker	14 (4.8)	10 (6.9)	2 (3.2)				

	Group T N=291 (58.6%)	Group NTT N=144 (29.0%)	Group NT N=62 (12.5%)	Overall p*	T vs (NTT+NT) p*	NTT vs NT p*	T vs NTT p*
Other location	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Unknown	20 (6.9)	3 (2.1)	6 (9.7)				
Fever, n (%)	246 (85.1)	127 (89.4)	51 (82.3)	0.317	0.501	0.157	0.217
Heart failure, n (%)	100 (34.4)	53 (36.8)	15 (24.2)	0.204	0.753	0.078	0.616
NYAH class III or IV, n (%)	60 (22.1)	32 (25.0)	8 (14.3)	0.270	0.919	0.105	0.527
<u>Microbiological characteristics</u>							
Microorganisms, n (%)				0.089	0.308	0.035	0.466
Streptococcus	143 (49.1)	61 (42.4)	36 (58.1)				
Staphylococcus	97 (33.3)	59 (41.0)	24 (38.7)				
Other microorganisms or ≥ 2 Microorganisms	34 (11.7)	16 (11.1)	1 (1.6)				
No microorganism identified	17 (5.8)	8 (5.6)	1 (1.6)				
Staphylococcal IE	97 (33.3)	59 (41.0)	24 (38.7)	0.269	0.112	0.761	0.118
<u>Echocardiographic characteristics</u>							
Echocardiographic abnormalities, n (%)	265 (91.1)	140 (97.2)	56 (90.3)	0.048	0.084	0.069	0.017
Vegetation, n (%)				0.382	0.882	0.121	0.933
No vegetation	37 (12.7)	18 (12.5)	7 (11.3)				

	Group T N=291 (58.6%)	Group NTT N=144 (29.0%)	Group NT N=62 (12.5%)	Overall p*	T vs (NTT+NT) p*	NTT vs NT p*	T vs NTT p*
≤15mm	127 (43.6)	59 (41.0)	36 (58.1)				
>15mm	73 (25.1)	40 (27.8)	13 (21.0)				
Unknown size of vegetation	54 (18.6)	27 (18.8)	6 (9.7)				
Valve perforation, n (%)	55 (18.9)	30 (20.8)	5 (8.1)	0.080	0.586	0.025	0.632
Prosthesis dehiscence, n (%)	9 (14.8)	10 (29.4)	1 (11.1)	0.179	0.168	0.407	0.087
Severe regurgitation, n (%)	113 (39.2)	69 (48.3)	12 (19.7)	0.001	0.916	<0.001	0.074
<u>IE complications</u>							
Cardiac abscess, n (%)	57 (19.6)	40 (27.8)	4 (6.5)	0.002	0.629	<0.001	0.054
Septic shock, n (%)	46 (15.8)	23 (16.0)	13 (21.0)	0.598	0.622	0.386	0.965
Cerebral embolism, n (%)	60 (20.6)	35 (24.3)	9 (14.5)	0.279	0.842	0.116	0.381
Cerebral haemorrhage, n (%)	17 (5.8)	17 (11.8)	4 (6.5)	0.082	0.072	0.244	0.029
Other embolism, n (%)	97 (33.3)	53 (36.8)	15 (24.2)	0.211	0.940	0.078	0.473
Vascular phenomena, n (%)	137 (47.1)	74 (51.4)	27 (43.5)	0.535	0.668	0.302	0.397
Immunologic phenomena, n (%)	39 (13.6)	14 (10.0)	5 (8.2)	0.350	0.161	0.688	0.286
Persistent sepsis despite treatment, n (%)	30 (10.3)	19 (13.2)	4 (6.5)	0.371	0.761	0.228	0.370
Serum creatinine level ≥180 μmol/L, n (%)	76 (26.6)	50 (35.2)	15 (25.0)	0.139	0.179	0.156	0.065

	Group T N=291 (58.6%)	Group NTT N=144 (29.0%)	Group NT N=62 (12.5%)	Overall p*	T vs (NTT+NT) p*	NTT vs NT p*	T vs NTT p*
Indication for valve surgery, n (%)	187 (64.3)	113 (78.5)	12 (19.4)	<0.001	0.416	<0.001	0.003
Contraindication for valve surgery, n (%)	43 (23.0)	21 (18.6)	12 (100.0)	<0.001	0.492	<0.001	0.366

ICD: implantable cardioverter defibrillator PM: pacemaker NYHA: New York Heart Association

Group T= admitted to a tertiary hospital, group NTT= later referred to a tertiary hospital, group NT= non-referred patients

* Chi-2 or Fisher exact test for categorical variables; ANOVA, Student, Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests for continuous variables

** Fisher exact test could not be performed

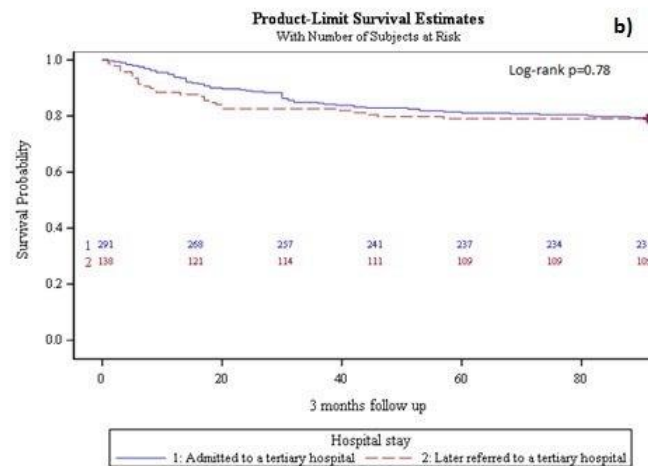
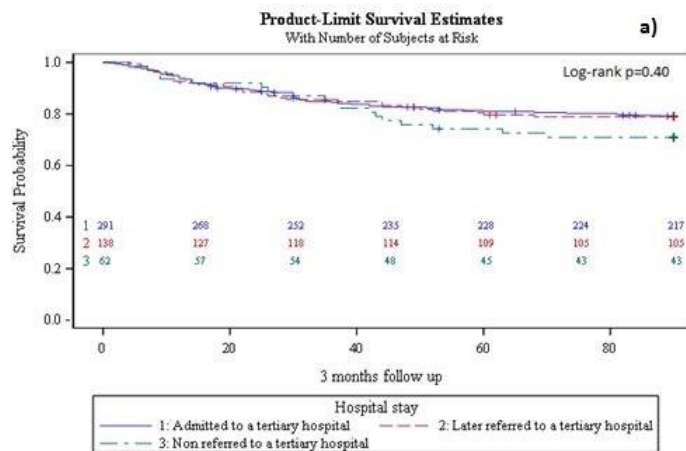
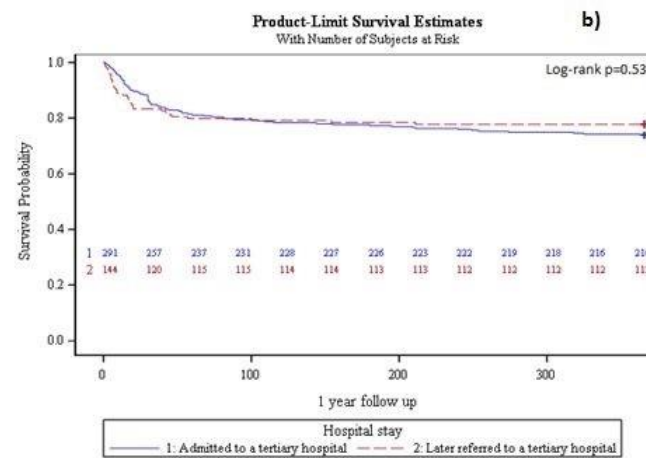
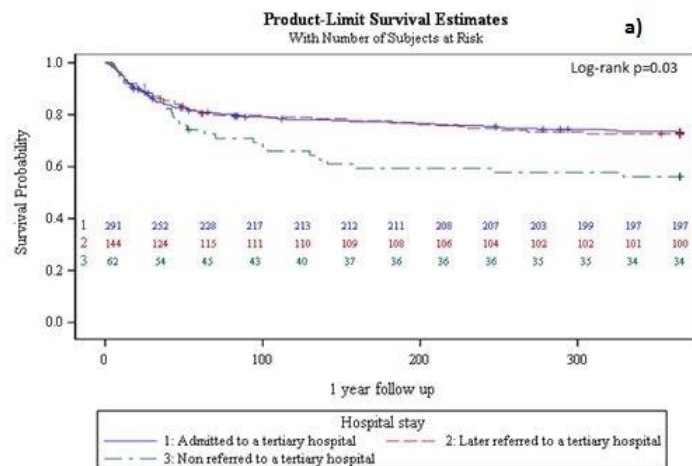
Table 2: Survival comparison between groups

	Starting point = inclusion (I)			Starting point = referral time (II)			Starting point = inclusion (I)				Starting point = referral time (II)
	N***	%	Standard error	N	%	Standard error	Overall p**	Group (NTT+T) vs NT p**	Group T vs (NTT+NT) p**	Group T vs NTT p**	Group T vs NTT p**
1-month survival							0.79	0.76	0.70	0.97	0.26
Overall*	478	85.8	0.02	435	85.1	0.02					
Group (NTT+T)	416	85.6	0.02	435	85.1	0.02					
Group T	291	86.3	0.02	291	86.3	0.02					
Group NTT	125	84.0	0.03	144	82.4	0.03					
Group NT	62	87.1	0.04	-	-	-					
3-month survival							0.40	0.18	0.51	0.88	0.78
Overall*	491	78.0	0.02	435	79.3	0.02					
Group (NTT+T)	429	79.0	0.02	435	79.3	0.02					
Group T	291	79.1	0.02	291	79.1	0.02					
Group NTT	138	78.9	0.03	144	79.0	0.03					
Group NT	62	70.9	0.06	-	-	-					
1-year survival							0.03	0.01	0.22	0.91	0.53
Overall*	497	70.8	0.02	435	75.4	0.02					
Group (NTT+T)	435	73.0	0.02	435	75.4	0.02					
Group T	291	73.2	0.03	291	73.2	0.03					
Group NTT	144	72.6	0.04	144	77.8	0.03					
Group NT	62	56.1	0.06	-	-	-					

Group T= admitted to a tertiary hospital, group NTT= later referred to a tertiary hospital, group NT= non-referred patients

* Overall corresponds to the whole sample when the starting point is inclusion and to the pooled (NTT+T) group when the starting point is referral time

** Log rank tests *** Patients from group NTT who were not referred yet at 1 month (n=19) or at 3 months (n=6) were excluded from the corresponding analyses



a) Starting point= inclusion b) Starting point= referral time

Figure 2: 1-year and 3-month survival curves

Table 3: Comparison of factors associated with 3-month mortality according to sample selection and starting point

	Whole sample starting point=inclusion N=460***				Pooled (NTT+T) group starting point=inclusion N=404***				Pooled (NTT+T) group starting point=referral time N=410			
	n	HR	95% CI	p value*	n	HR	95% CI	p value**	n	HR	95% CI	p value**
<u>Socio-demographic</u>												
Age												
< 70	280	ref	.	<0.001	256	ref	.	0.001	261	ref	.	0.001
≥70	180	2.35	[1.54-3.60]		148	2.37	[1.49-3.76]		149	2.32	[1.46-3.67]	
<u>Medical history</u>												
Charlson Comorbidity index												
<2	248	ref	.	0.009	226	ref	.	0.021	230	ref	.	0.039
≥ 2	212	1.76	[1.15-2.70]		178	1.71	[1.09-2.70]		180	1.66	[1.05-2.62]	
<u>Microbiological characteristics</u>												
Staphylococcal IE												
No	293	ref	.	0.011	259	ref	.	0.006	263	ref	.	0.007
Yes	167	1.70	[1.13-2.54]		145	1.86	[1.19-2.91]		147	1.85	[1.19-2.90]	
<u>IE complications</u>												
Septic shock												
No	385	ref	.	<0.001	340	ref	.	<0.001	345	ref	.	<0.001
Yes	75	3.87	[2.48-6.05]		64	3.62	[2.21-5.94]		65	3.46	[2.12-5.66]	
Cerebral embolism												
No	363	ref	.	<0.001	315	ref	.	0.001	321	ref	.	0.001
Yes	97	2.49	[1.60-3.88]		89	2.56	[1.57-4.19]		89	2.52	[1.54-4.11]	
Serum creatinine level ≥180												
No	327	ref	.	<0.001	285	ref	.	<0.001	291	ref	.	<0.001
Yes	133	3.16	[2.08-4.80]		119	3.05	[1.94-4.80]		119	3.13	[1.99-4.93]	

HR= hazard ratio CI= confidence interval * Multivariate Cox regressions were performed. Stepwise selection, sle=0.20, sls=0.05

** Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the models *** 6 patients from group NTT who were not referred yet at 3 months were excluded from the analyses

Table 4: Comparison of factors associated with 1-year mortality according to sample selection and starting point

	Whole sample starting point=inclusion N=466				Pooled (NTT+T) group starting point=inclusion N=410				Pooled (NTT+T) group starting point=referral time N=410			
	n	HR	95% CI	p value*	n	HR	95% CI	p value**	n	HR	95% CI	p value**
<u>Socio-demographic</u>												
Age				<0.001				0.001				<0.001
< 70	285	ref	.		261	ref	.		261	ref	.	
≥70	181	2.23	[1.51-3.28]		149	2.02	[1.33-3.07]		149	2.13	[1.38-3.28]	
<u>Medical history</u>												
Charlson Comorbidity index				<0.001				0.002				0.008
<2	252	ref	.		230	ref	.		230	ref	.	
≥ 2	214	2.13	[1.45-3.14]		180	2.03	[1.34-3.07]		180	1.77	[1.16-2.69]	
High blood pressure				0.042				0.011				0.010
No	245	ref	.		225	ref	.		225	ref	.	
Yes	221	1.48	[1.01-2.15]		185	1.70	[1.13-2.56]		185	1.75	[1.15-2.68]	
<u>Microbiological characteristics</u>												
Staphylococcal IE				0.005				0.012				0.011
No	297	ref	.		263	ref	.		263	ref	.	
Yes	169	1.66	[1.16-2.36]		147	1.65	[1.12-2.44]		147	1.69	[1.13-2.53]	
<u>IE complications</u>												
Septic shock				<0.001				<0.001				<0.001
No	390	ref	.		345	ref	.		345	ref	.	
Yes	76	3.27	[2.17-4.93]		65	2.96	[1.87-4.68]		65	2.98	[1.88-4.74]	
Cerebral embolism				<0.001				<0.001				<0.001
No	369	ref	.		321	ref	.		321	ref	.	
Yes	97	2.33	[1.56-3.48]		89	2.31	[1.48-3.60]		89	2.45	[1.56-3.86]	
Serum creatinine level ≥180 μmol/L				<0.001				<0.001				<0.001
No	333	ref	.		291	ref	.		291	ref	.	
Yes	133	2.66	[1.86-3.81]		119	2.74	[1.84-4.08]		119	2.87	[1.91-4.32]	

HR= hazard ratio CI= confidence interval * Multivariate Cox regressions were performed. Stepwise selection, sle=0.20, sls=0.05

** Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the models

Supplementary data

S1 table 5: Factors associated with 3-month mortality in the whole sample (Starting point=inclusion)

	Whole sample N=460						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				<0.001			<0.001
< 70	280	ref	.		ref	.	
≥70	180	2.21	[1.50-3.27]		2.35	[1.54-3.60]	
Sex				0.226			
Female	117	ref	.				
Male	343	0.77	[0.51-1.18]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				<0.001			0.009
<2	248	ref	.		ref	.	
≥ 2	212	2.20	[1.47-2.59]		1.76	[1.15-2.70]	
High blood pressure				0.006			
No	242	ref	.				
Yes	218	1.74	[1.17-2.59]				
Injection drug use				0.242			
No	435	ref	.				
Yes	25	0.50	[0.16-1.59]				
Underlying heart disease (HD)				0.491			
No previously known HD	236	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	125	0.82	[0.51-1.33]				
Prosthetic valve	99	1.15	[0.71-1.85]				
Previous IE				0.119			
No	430	ref	.				
Yes	30	0.40	[0.13-1.26]				
Cardiac implantable electronic device				0.464			
No	399	ref	.				
Yes	61	1.22	[0.72-2.08]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.071			
Community	344	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	103	1.51	[0.98-2.32]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	13	2.10	[0.85-5.20]				
Left heart endocarditis				0.390			
No	90	ref	.				

	Whole sample N=460						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Yes	370	1.26	[0.75-2.12]	0.586			
Fever							
No	65	ref	.				
Yes	395	1.18	[0.66-2.10]	0.043			
Heart failure							
No	303	ref	.				
Yes	157	1.50	[1.01-2.22]				
<u>Microbiological characteristics</u>							
Staphylococcal IE							
No	293	ref	.	<0.001	ref	.	0.011
Yes	167	2.50	[1.69-3.70]				
<u>Echocardiographic characteristics</u>							
Vegetation							
No vegetation	59	ref	.	0.625			
≤15mm	204	0.86	[0.46-1.60]				
>15mm	117	1.18	[0.61-2.25]				
Unknown size of vegetation	80	1.00	[0.49-2.03]				
Perforation							
No	375	.	.	0.445			
Yes	85	0.81	[0.48-1.39]				
<u>IE complications</u>							
Cardiac abscess							
No	361	ref	.	0.048			
Yes	99	1.68	[1.01-2.80]				
Septic shock							
No	385	ref	.	<0.001	ref	.	<0.001
Yes	75	5.46	[3.65-8.18]				
Cerebral haemorrhage							
No	427	ref	.	0.002			
Yes	33	2.58	[1.41-4.42]				
Cerebral embolism							
No	363	ref	.	0.001	ref	.	<0.001
Yes	97	2.62	[1.72-3.01]				
Vascular phenomena							
No	242	ref	.	0.083			
Yes	218	1.41	[0.96-2.09]				
Immunologic phenomena							
No	405	ref	.	0.893			
Yes	55	0.96	[0.53-1.75]				
Persistent sepsis despite treatment							
No	410	ref	.	0.085			
Yes	50	1.60	[0.94-2.73]				

Whole sample N=460							
Crude association with survival				Adjusted association with survival*			
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Serum creatinine level ≥ 180 $\mu\text{mol/L}$				<0.001			<0.001
No	327	ref	.		ref	.	
Yes	133	4.86	[3.25-7.25]		3.16	[2.08-4.80]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed * Stepwise selection, sle=0.20, sls=0.05

6 patients from group NTT were excluded from this analysis because they were not referred yet at 3 months.

S2 table 6: Factors associated with 3-month mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=inclusion)

	Pooled (NTT+T) group N=404						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				0.001			0.001
< 70	256	ref	.		ref	.	
≥ 70	148	2.09	[1.36-3.19]		2.37	[1.49-3.76]	
Sex				0.391			
Female	99	ref	.				
Male	305	0.81	[0.51-1.30]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				0.002			0.021
<2	226	ref	.		ref	.	
≥ 2	178	2.01	[1.30-3.11]		1.71	[1.09-2.70]	
High blood pressure				0.005			
No	222	ref	.				
Yes	182	1.85	[1.20-2.85]				
Injection drug use				0.362			
No	381	ref	.				
Yes	23	0.59	[0.19-1.85]				
Underlying heart disease (HD)				0.379			
No previously known HD	208	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	106	0.75	[0.43-1.29]				
Prosthetic valve	90	1.16	[0.70-1.93]				
Previous IE				0.183			
No	376	ref	.				
Yes	28	0.46	[0.11-1.45]				
Cardiac implantable electronic device				0.532			
No	347	ref	.				
Yes	57	1.20	[0.68-2.13]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.100			
Community	300	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	93	1.54	[0.97-2.46]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	11	2.06	[0.75-5.67]				
Left heart endocarditis				0.384			
No	79	ref	.				
Yes	325	1.29	[0.73-2.29]				
Fever				0.361			

Pooled (NTT+T) group							
N=404							
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
No	50	ref	.				
Yes	350	1.38	[0.69-2.75]				
Heart failure				0.088			
No	262	ref	.				
Yes	142	1.45	[0.95-2.23]				
Microbiological characteristics							
Staphylococcal IE				<0.001			0.006
No	259	ref	.		ref	.	
Yes	145	2.73	[1.78-4.20]		1.86	[1.19-2.91]	
Echocardiographic characteristics							
Vegetation				0.495			
No vegetation	52	ref	.				
≤15mm	173	0.97	[0.48-1.96]				
>15mm	104	1.41	[0.69-2.92]				
Unknown size of vegetation	75	1.05	[0.47-2.33]				
Perforation				0.396			
No	324	ref	.				
Yes	80	0.78	[0.44-1.38]				
IE complications							
Cardiac abscess				0.022			
No	309	ref	.				
Yes	95	1.87	[1.09-3.19]				
Septic shock				<0.001			<0.001
No	340	ref	.		ref	.	
Yes	64	5.29	[3.39-8.25]		3.62	[2.21-5.94]	
Cerebral haemorrhage				0.001			
No	375	ref	.				
Yes	29	2.94	[1.56-5.55]				
Cerebral embolism				<0.001			0.001
No	315	ref	.		ref	.	
Yes	89	2.62	[1.66-4.13]		2.56	[1.57-4.19]	
Vascular phenomena				0.193			
No	210	ref	.				
Yes	194	1.33	[0.87-2.03]				
Immunologic phenomena				0.711			
No	353	ref	.				
Yes	51	1.12	[0.61-2.01]				
Persistent sepsis despite				0.219			
No	358	ref	.				
Yes	46	1.45	[0.80-2.62]				
Serum creatinine level ≥180 μmol/L				<0.001			<0.001
No	285	ref	.		ref	.	

Pooled (NTT+T) group							
N=404							
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Yes	119	4.53	[2.93-7.02]		3.05	[1.94-4.80]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed.

* Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the model

6 patients from group NTT were excluded from this analysis because they were not referred yet at 3 months.

S3 table 7: Factors associated with 3-month mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=referral time)

Pooled (NTT+T) group N=410							
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				0.001			0.001
< 70	261	ref	.		ref	.	
≥ 70	149	2.11	[1.38-3.23]		2.32	[1.46-3.67]	
Sex							
Female	100	ref	.	0.335			
Male	310	0.79	[0.49-1.27]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				0.001			0.039
<2	230	ref	.		ref	.	
≥ 2	180	2.03	[1.32-3.15]		1.66	[1.05-2.62]	
High blood pressure				0.005			
No	225	ref	.				
Yes	185	1.86	[1.21-2.86]				
Injection drug use				0.359			
No	386	ref	.				
Yes	24	0.58	[0.18-1.85]				
Underlying heart disease (HD)				0.399			
No previously known HD	212	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	101	0.76	[0.44-1.32]				
Prosthetic valve	91	1.17	[0.70-1.95]				
Previous IE				0.196			
No	382	ref	.				
Yes	28	0.47	[0.15-1.48]				
Cardiac implantable electronic device				0.599			
No	381	ref	.				
Yes	59	1.17	[0.66-2.07]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.090			
Community	304	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	95	1.56	[0.98-2.49]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	11	2.08	[0.75-5.75]				
Left heart endocarditis				0.354			
No	82	ref	.				
Yes	328	1.31	[0.74-2.33]				
Fever				0.374			

Pooled (NTT+T) group N=410							
	n	Crude association with survival			Adjusted association with survival*		
		HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
No	55	ref	.				
Yes	355	1.37	[0.69-2.73]				
Heart failure				0.146			
No	266	ref	.				
Yes	144	1.46	[0.95-2.24]				
<u>Microbiological characteristics</u>							
Staphylococcal IE							
No	263	ref	.				
Yes	147	2.73	[1.78-4.20]		1.85	[1.19-2.90]	
<u>Echocardiographic characteristics</u>							
Vegetation							
No vegetation	52	ref	.				
≤15mm	176	0.97	[0.48-1.96]				
>15mm	106	1.39	[0.67-2.87]				
Unknown size of vegetation	76	1.04	[0.47-2.31]				
Perforation							
No	330	ref	.				
Yes	80	0.80	[0.45-1.42]				
<u>IE complications</u>							
Cardiac abscess							
No	315	ref	.				
Yes	95	1.67	[0.98-2.85]				
Septic shock							
No	345	ref	.				
Yes	65	5.06	[3.23-7.89]		3.46	[2.12-5.66]	
Cerebral haemorrhage							
No	381	ref	.				
Yes	29	2.83	[1.50-5.34]				
Cerebral embolism							
No	321	ref	.				
Yes	89	2.58	[1.64-4.06]		2.52	[1.54-4.11]	
Vascular phenomena							
No	214	ref	.				
Yes	196	1.34	[0.87-2.05]				
Immunologic phenomena							
No	359	ref	.				
Yes	51	1.14	[0.62-2.10]				
Persistent sepsis despite							
No	364	ref	.				
Yes	46	1.53	[0.85-2.76]				
Serum creatinine level ≥180 μmol/L							
No	291	ref	.				
Yes	119	4.68	[3.02-7.25]		3.13	[1.99-4.93]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed.

* Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the models

S4 table 8: Factors associated with 1-year mortality in the whole sample (Starting point=inclusion)

	Whole sample N=466						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				<0.001			<0.001
< 70	285	ref	.		ref	.	
≥70	181	2.50	[1.76-3.53]		2.23	[1.51-3.28]	
Sex				0.103			
Female	118	ref	.				
Male	348	0.74	[0.51-1.06]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				<0.001			<0.001
<2	252	ref	.		ref	.	
≥ 2	214	2.82	[1.95-4.06]		2.13	[1.45-3.14]	
High blood pressure				<0.001			0.042
No	245	ref	.		ref	.	
Yes	221	2.11	[1.48-3.00]		1.48	[1.01-2.15]	
Injection drug use				0.079			
No	440	ref	.				
Yes	26	0.36	[0.11-1.13]				
Underlying heart disease (HD)				0.806			
No previously known HD	240	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	126	0.89	[0.59-1.34]				
Prosthetic valve	100	1.03	[0.67-1.59]				
Previous IE				0.078			
No	436	ref	.				
Yes	30	0.41	[0.15-1.11]				
Cardiac implantable electronic device				0.276			
No	403	ref	.				
Yes	63	1.29	[0.82-2.04]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.033			
Community	348	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	105	1.54	[1.06-2.25]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	13	2.01	[0.88-4.60]				
Left heart endocarditis				0.471			
No	93	ref	.				
Yes	373	1.18	[0.76-1.83]				
Fever				0.559			

	Whole sample N=466						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
No	66	ref	.				
Yes	400	1.16	[0.70-1.94]				
Heart failure				0.003			
No	307	ref	.				
Yes	159	1.69	[1.20-2.38]				
Microbiological characteristics							
Staphylococcal IE				<0.001			0.005
No	297	ref	.		ref	.	
Yes	169	2.18	[1.55-3.07]		1.66	[1.16-2.36]	
Echocardiographic characteristics							
Vegetation				0.885			
No vegetation	59	ref	.				
≤15mm	207	1.05	[0.60-1.86]				
>15mm	119	1.22	[0.67-2.23]				
Unknown size of vegetation	81	1.10	[0.57-2.11]				
Perforation				0.143			
No	381	ref	.				
Yes	85	0.69	[0.42-1.13]				
IE complications							
Cardiac abscess				0.283			
No	367	ref	.				
Yes	99	1.30	[0.81-2.10]				
Septic shock				<0.001			<0.001
No	390	ref	.		ref	.	
Yes	76	4.13	[2.84-6.00]		3.27	[2.17-4.93]	
Cerebral haemorrhage				0.015			
No	433		.				
Yes	33	2.04	[1.15-3.02]				
Cerebral embolism				<0.001			<0.001
No	369	ref	.		ref	.	
Yes	97	2.26	[1.55-3.29]		2.33	[1.56-3.48]	
Vascular phenomena				0.358			
No	246	ref	.				
Yes	220	1.17	[0.83-1.65]				
Immunologic phenomena				0.272			
No	411	ref	.				
Yes	55	0.72	[0.40-1.30]				
Persistent sepsis despite				0.091			
No	416	ref	.				
Yes	50	1.52	[0.94-2.47]				
Serum creatinine level ≥180 μmol/L				<0.001			<0.001
No	333	ref	.		ref	.	

	Whole sample N=466						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Yes	133	4.00	[2.83-5.64]		2.66	[1.86-3.81]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed

* Stepwise selection, sle=0.20, sls=0.05

S5 table 9: Factors associated with 1-year mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=inclusion)

	Pooled (NTT+T) group N=410						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				<0.001			0.001
< 70	261	ref	.		ref	.	
≥ 70	149	2.25	[1.54-3.29]		2.02	[1.33-3.07]	
Sex				0.271			
Female	100	ref	.				
Male	310	0.79	[0.52-1.20]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				<0.001			0.002
<2	230	ref	.		ref	.	
≥ 2	180	2.58	[1.74-3.82]		2.03	[1.34-3.07]	
High blood pressure				<0.001			0.011
No	225	ref	.		ref	.	
Yes	185	2.26	[1.53-3.34]		1.70	[1.13-2.56]	
Injection drug use				0.144			
No	386	ref	.				
Yes	24	0.43	[0.14-1.34]				
Underlying heart disease (HD)				0.664			
No previously known HD	212	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	107	0.86	[0.54-1.37]				
Prosthetic valve	91	1.11	[0.69-1.76]				
Previous IE				0.149			
No	382	ref	.				
Yes	28	0.48	[0.18-1.30]				
Cardiac implantable electronic device				0.341			
No	351	ref	.				
Yes	59	1.27	[0.78-2.09]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.075			
Community	304	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	95	1.48	[0.98-2.25]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	11	2.07	[0.84-5.13]				
Left heart endocarditis				0.268			
No	82	ref	.				
Yes	328	1.33	[0.80-2.21]				

Pooled (NTT+T) group N=410							
	n	Crude association with survival			Adjusted association with survival*		
		HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Fever				0.362			
No	55	ref	.				
Yes	355	1.32	[0.73-2.41]				
Heart failure				0.002			
No	266	ref	.				
Yes	144	1.80	[1.23-2.62]				
<u>Microbiological characteristics</u>							
Staphylococcal IE				<0.001			0.012
No	263	ref	.		ref	.	
Yes	147	2.15	[1.48-3.14]		1.65	[1.12-2.44]	
<u>Echocardiographic characteristics</u>							
Vegetation				0.607			
No vegetation	52	ref	.				
≤15mm	176	1.22	[0.63-2.36]				
>15mm	106	1.52	[0.77-3.02]				
Unknown size of vegetation	76	1.19	[0.75-2.50]				
Perforation				0.178			
No	330	ref	.				
Yes	80	0.69	[0.41-1.18]				
<u>IE complications</u>							
Cardiac abscess				0.116			
No	315	ref	.				
Yes	95	1.49	[0.91-2.46]				
Septic shock				<0.001			<0.001
No	345	ref	.		ref	.	
Yes	65	3.96	[2.61-6.01]		2.96	[1.87-4.68]	
Cerebral haemorrhage				0.005			
No	381	ref	.				
Yes	29	2.39	[1.31-4.35]				
Cerebral embolism				<0.001			<0.001
No	321	ref	.		ref	.	
Yes	89	2.18	[1.44-3.31]		2.31	[1.48-3.60]	
Vascular phenomena				0.650			
No	214	ref	.				
Yes	196	1.09	[0.75-1.59]				
Immunologic phenomena				0.624			
No	359	ref	.				
Yes	51	0.86	[0.47-1.57]				
Persistent sepsis despite				0.166			
No	364	ref	.				
Yes	46	1.46	[0.85-2.48]				
Serum creatinine level ≥180 μmol/L				<0.001			<0.001

Pooled (NTT+T) group							
N=410							
Crude association with survival				Adjusted association with survival*			
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
No	291	ref	.		ref	.	
Yes	119	3.94	[2.69-5.77]		2.74	[1.84-4.08]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed.

* Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the models.

S6 table 10: Factors associated with 1-year mortality in patients who were managed in a tertiary hospital (Pooled (NTT+T) group) (Starting point=referral time)

	Pooled (NTT+T) group N=410						
	Crude association with survival				Adjusted association with survival*		
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<u>Socio-demographic</u>							
Age				<0.001			<0.001
< 70	261	ref	.		ref	.	
≥ 70	149	2.34	[1.59-3.46]		2.13	[1.38-3.28]	
Sex				0.261			
Female	100	ref	.				
Male	310	0.78	[0.51-1.20]				
<u>Medical history</u>							
Charlson Comorbidity index				<0.001			0.008
<2	230	ref	.		ref	.	
≥ 2	180	2.35	[1.57-3.52]		1.77	[1.16-2.69]	
High blood pressure				<0.001			0.010
No	225	ref	.		ref	.	
Yes	185	2.34	[1.56-3.50]		1.75	[1.15-2.68]	
Injection drug use				0.201			
No	386	ref	.				
Yes	24	0.47	[0.15-1.49]				
Underlying heart disease (HD)				0.453			
No previously known HD	212	ref	.				
Previously known HD without prosthetic valve	107	0.82	[0.51-1.34]				
Prosthetic valve	91	1.18	[0.74-1.89]				
Previous IE				0.194			
No	382	ref	.				
Yes	28	0.52	[0.19-1.40]				
Cardiac implantable electronic device				0.507			
No	351	ref	.				
Yes	59	1.19	[0.71-2.01]				
<u>IE profile</u>							
<u>Clinical characteristics</u>							
Suspected source of infection				0.039			
Community	304	ref	.				
Healthcare-related, acquired in hospital	95	1.58	[1.03-2.42]				
Healthcare-related, not acquired in hospital	11	2.24	[0.40-5.56]				
Left heart endocarditis				0.324			
No	82	ref	.				
Yes	328	1.30	[0.72-2.19]				

Pooled (NTT+T) group N=410							
	n	Crude association with survival			Adjusted association with survival*		
		HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Fever				0.520			
No	55	ref	.				
Yes	355	1.22	[0.67-2.23]				
Heart failure				0.012			
No	266	ref	.				
Yes	144	1.64	[1.11-2.43]				
<u>Microbiological characteristics</u>							
Staphylococcal IE				<0.001			0.011
No	263	ref	.		ref	.	
Yes	147	2.23	[1.51-3.28]		1.69	[1.13-2.53]	
<u>Echocardiographic characteristics</u>							
Vegetation				0.729			
No vegetation	52	ref	.				
≤15mm	176	1.15	[0.59-2.24]				
>15mm	106	1.41	[0.71-2.82]				
Unknown size of vegetation	76	1.13	[0.53-2.39]				
Perforation				0.118			
No	330	ref	.				
Yes	80	0.64	[0.36-1.12]				
<u>IE complications</u>							
Cardiac abscess				0.132			
No	315	ref	.				
Yes	95	1.47	[0.89-2.42]				
Septic shock				<0.001			<0.001
No	345	ref	.		ref	.	
Yes	65	4.09	[2.68-6.23]		2.98	[1.88-4.74]	
Cerebral haemorrhage				0.003			
No	381	ref	.				
Yes	29	2.49	[1.36-4.56]				
Cerebral embolism				<0.001			<0.001
No	321	ref	.		ref	.	
Yes	89	2.34	[1.54-3.56]		2.45	[1.56-3.86]	
Vascular phenomena				0.513			
No	214	ref	.				
Yes	196	1.14	[0.77-1.68]				
Immunologic phenomena				0.810			
No	359	ref	.				
Yes	51	0.93	[0.51-1.70]				
Persistent sepsis despite treatment				0.171			
No	364	ref	.				
Yes	46	1.47	[0.85-2.54]				
Serum creatinine level ≥180				<0.001			<0.001

Pooled (NTT+T) group							
N=410							
Crude association with survival				Adjusted association with survival*			
	n	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
µmol/L							
No	291	ref	.		ref	.	
Yes	119	4.11	[2.78-6.10]		2.87	[1.91-4.32]	

Univariate and multivariate Cox regressions were performed.

* Covariates resulting from the selection process in the whole sample were forced into the models

III Conclusion

A. Description des caractéristiques des patients atteints d'EI

L'impact du *biais d'orientation du patient* sur la description des caractéristiques des patients est majeur. Les résultats des études descriptives sur l'EI conduites en centres tertiaires sont biaisés car les patients ne sont pas représentatifs de l'ensemble des patients atteints d'EI, et la description des profils des patients est de fait erronée. Les études avec recrutement populationnel (incluant les patients admis directement en centre tertiaire, ceux qui y sont transférés et ceux traités exclusivement en centres non tertiaires) sont à privilégier. Toutefois, pour des raisons logistiques et étant donné la rareté de la maladie, il peut être difficile d'inclure les patients traités exclusivement en centres non-tertiaires. Une solution pour limiter le biais induit par le *biais d'orientation du patient* serait d'inclure uniquement les patients se présentant directement en centre tertiaire (c'est-à-dire en excluant les patients transférés), puisque d'après nos résultats, aucune différence entre les caractéristiques des patients admis directement en centres tertiaires et ceux admis en centre non tertiaire (groupe incluant les patients transférés par la suite et ceux étant traités exclusivement en centre non tertiaire) n'a été mise en évidence.

B. Description de la survie

Tout comme dans les études précédentes sur le *biais d'orientation du patient* dans l'EI, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie entre les patients transférés et ceux admis directement en centres tertiaires. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. Premièrement, pour pouvoir être transféré, un patient doit survivre jusqu'au transfert; les patients présentant les cas les plus graves d'EI ont un risque accru de décès avant leur transfert et ne sont donc pas représentés dans le groupe des patients transférés en centres

tertiaires. Deuxièmement, les patients transférés sont à la fois des cas suffisamment graves pour nécessiter une prise en charge en milieu spécialisé, mais également des patients ayant de base une meilleure chance de survie que ceux qui restent en centre tertiaire (ils sont plus jeunes et en meilleure santé). Ce paradoxe, décrit par Paltiel (54) au sujet du *biais d'orientation du patient* dans les études sur le lymphome, explique la complexité de l'étude de l'impact du *biais d'orientation du patient* sur l'estimation de la survie. Ces différents éléments contribuent probablement à masquer des différences de survie entre les groupes.

En revanche, la survie chez les patients traités en centres tertiaires (groupe incluant les patients admis directement en centres tertiaires et ceux qui y sont transférés) tend à être meilleure que la survie chez les patients traités exclusivement en centres non-tertiaires dès 3 mois de suivi, et devient même significativement meilleure à 1 an. Cette différence de survie s'explique par deux raisons principales. Tout d'abord, les patients traités exclusivement en centres non-tertiaires présentaient à l'inclusion des facteurs pronostiques défavorables puisque plus âgés et ayant plus de comorbidités telles que l'hypertension artérielle. De plus, les patients traités en centres tertiaires ont accès à des thérapeutiques plus complexes ayant fait preuve de leur efficacité (chirurgie valvulaire...) (63) et à des équipes spécialisées et entraînées renforçant ainsi les chances de survie des patients pris en charge (64).

C. Identification des facteurs pronostiques dans l'EI

L'impact du *biais d'orientation du patient* sur l'identification des facteurs pronostiques semble mineur. Aucune différence dans la nature des facteurs pronostiques n'a été retrouvée, en revanche, nous avons noté une légère différence dans l'estimation de la valeur pronostique de ces facteurs, c'est-à-dire les valeurs des Hazard Ratios (HRs) estimés à partir de l'échantillon de patients recrutés en centre de référence et ceux dérivés de l'échantillon communautaire (échantillon total). La validité des résultats des études pronostiques conduites

en centres tertiaires n'est donc pas fondamentalement remise en question par nos résultats s'il s'agit d'identifier des leviers pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En revanche, une attention particulière devra être portée à ces résultats, et les échantillons communautaires devront être privilégiés si l'intention est de développer des scores pronostiques.

D. Limites

La limite principale de ce travail est liée au fait que les données aient été recueillies en France uniquement. Les particularités du système de soin français peuvent limiter les possibilités d'extrapolation de nos résultats dans d'autres pays (ayant une organisation différente de leur système de santé); principalement lorsque l'on évoque le fait qu'en France les patients admis directement en centres tertiaires semblent comparables à ceux admis en centres non-tertiaires.

Ce dernier point est probablement spécifique au système de santé français : En France, les patients sont libres de choisir l'hôpital dans lequel ils vont être soignés, ils peuvent être adressés en centre tertiaire par un autre hôpital (ou par un médecin de ville) ou s'y présenter spontanément sans nécessité de recours à un professionnel de santé intermédiaire (être «auto-référés») (65,66). De plus, grâce à l'équité de répartition des centres hospitaliers sur le territoire français, les majorité des patients peuvent consulter au plus près de chez eux (67), et grâce au système d'assurance maladie français les frais restant à la charge des patients sont relativement similaires quel que soit le type d'hôpital choisi pour les soins. Ces différents éléments peuvent expliquer pourquoi, en sélectionnant uniquement les patients admis directement en centre de référence (et en excluant ceux qui y ont été transférés), le recrutement semble équivalent à un recrutement communautaire.

Les différents types de parcours de soin conduisant à l'hospitalisation en centres tertiaires et non-tertiaires pourraient influencer les caractéristiques des patients que l'on va retrouver dans

ces centres. En effet, si d'autres systèmes de santé ont un fonctionnement du même type que la France en ce qui concerne le recours aux soins à l'hôpital (Allemagne, Belgique, Portugal...), ce n'est pas le cas dans d'autres pays, où il n'est pas possible d'être « auto-référent » dans un hôpital (hors situation d'urgence), c'est-à-dire que les patients doivent impérativement être adressés à l'hôpital par un médecin généraliste (Angleterre, Danemark...) (65).

En Angleterre, si le système de santé (National Health Service) impose aux patients le choix d'un médecin traitant dans une zone proche de leur domicile, les patients sont libres de choisir l'hôpital dans lequel ils souhaitent être pris en charge, quel que soit sa localisation sur le territoire (68,69). La principale différence avec le système français réside dans le fait que les patients ne peuvent pas être « auto-référés » en centre tertiaire. Les patients peuvent être admis en centre tertiaire soit par transfert depuis un hôpital non-tertiaire, soit en étant directement adressés en centre tertiaire par leur médecin traitant (65).

En Finlande par exemple, les patients peuvent être adressés en centre tertiaire par un centre non-tertiaire ou être « auto-référent », mais ils ne peuvent pas réellement choisir l'hôpital. L'hôpital doit être sélectionné parmi une liste en fonction du lieu de domicile et de la pathologie pour laquelle le patient va être pris en charge (65).

Il est possible que nos résultats s'appliquent dans d'autres pays, avec des systèmes de santé différents du système français. En revanche, étant donné la diversité de systèmes de santé existant à l'heure actuelle, il conviendrait de vérifier dans chaque cas particulier si les études recrutant uniquement les patients admis directement en centre tertiaire sont équivalentes à un recrutement communautaire.

E. Perspectives

1/ En terme de recherche

Le pronostique de l'EI reste encore sombre malgré les avancées en termes de diagnostic et traitement médical et chirurgical. Il est donc nécessaire d'avoir des études épidémiologiques bien conduites pour surveiller l'évolution de l'incidence de la maladie, de la survie et identifier les caractéristiques des patients les plus à risques. En présence d'un biais de sélection majeur dans les études pronostiques, les nouvelles pistes envisagées pour la prise en charge des patients sont potentiellement erronées. La présence du *biais d'orientation du patient* dans les études pronostiques et son impact sur l'estimation de la survie et la description des caractéristiques des patients est probablement un des freins à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Autant que possible, les études pronostiques sur l'EI devraient être conduites sur des échantillons communautaires. Dans le contexte français, nous avons mis en évidence qu'il est aussi possible de conduire les études sur un échantillon constitué uniquement des patients admis directement en centre de référence, et cela sans biais de sélection majeur. Ce mode de recrutement aurait néanmoins comme conséquence de travailler sur des échantillons plus petits, avec donc une perte potentielle de puissance, qu'il serait possible de limiter par la réalisation d'études multicentriques.

2/ En terme de Santé Publique

Les patients traités en centre tertiaire (admis ou transférés) ont une survie à un an significativement meilleure par rapport à ceux traités exclusivement en centre non-tertiaire, avec un écart considérable, de plus de 15%, observé dans notre étude.

Étant donné cette différence de survie, et même si les patients traités exclusivement en centres non-tertiaires ont plus de comorbidités à l'inclusion, il pourrait être envisagé de transférer systématiquement en centres tertiaires tous les patients, initialement hospitalisés en centres

non-tertiaires chez lesquels une EI est suspectée. L'impact d'une telle mesure sur la survie de ces patients mériterait d'être confirmé par une étude épidémiologique au préalable.

Bibliographie

1. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
2. Bernard P-M, Lapointe C. *Mesures statistiques en épidémiologie*. PUQ; 1987. 332 p.
3. Kasim K. *Basic Concepts of Modern Epidemiology: Epidemiology and Research*. LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 124 p.
4. Nunan D, Aronson J, Bankhead C. Catalogue of bias: attrition bias. *BMJ Evid-Based Med*. 1 févr 2018;23(1):21-2.
5. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics*. juin 1946;2(3):47-53.
6. Hu FB. Bias From Diagnostic Suspicion in Case–Control Studies. In: *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]*. American Cancer Society; 2014 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat05285>
7. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis*. 1 janv 1979;32(1):51-63.
8. Hu FB. Bias from Exposure Suspicion in Case–Control Studies. In: *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]*. American Cancer Society; 2014 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat05287>
9. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c94-9.
10. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2012;54(9):1230-9.
11. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis Epidemiology from 2007–2013 in Olmsted County, Minnesota. *Am Heart J*. oct 2015;170(4):830-6.
12. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-Acquired Infective Endocarditis: Should the Definition be Broadened? *Clin Infect Dis*. 15 mars 2004;38(6):843-50.
13. Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, Kotler MN. Bacteremia and Infective Endocarditis in Patients on Hemodialysis. *Am J Med Sci*. 1 mai 2004;327(5):242-9.
14. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG. Endocarditis Trends in the United States Demonstrate Increasing Rates of *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. *Arch Intern Med*. 27 févr 2012;172(4):363-5.

15. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA*. 22 juin 2005;293(24):3012-21.
16. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 27 févr 2016;387(10021):882-93.
17. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
18. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2000;30(4):633-8.
19. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications: Three Successive Population-Based Surveys. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2012;59(22):1968-76.
20. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231-43.
21. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Ursomando F, Scardone M, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis*. janv 2006;15(1):125-31.
22. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
23. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J-P, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 1 mai 2007;28(9):1155-61.
24. Sonnevile R, Mourvillier B, Bouadma L, Wolff M. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 20 avr 2011;1:10.
25. Novy E, Sonnevile R, Mazighi M, Klein IF, Mariotte E, Mourvillier B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: New breakthroughs in diagnosis and management. *Médecine Mal Infect*. 1 déc 2013;43(11):443-50.
26. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 24 janv 2017;69(3):325-44.
27. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing Patient Characteristics and the Effect on Mortality in Endocarditis. *Arch Intern Med*. 14 janv 2002;162(1):90-4.

28. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2012;18(12):E522-30.
29. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 22 janv 2010;10:17.
30. Chu Vivian H., Cabell Christopher H., Benjamin Daniel K., Kuniholm Erin F., Fowler Vance G., Engemann John, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation.* 13 avr 2004;109(14):1745-9.
31. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 30 oct 2015 [cité 18 avr 2019];94(43). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985396/>
32. Ragnarsson S, Sjögren J, Stagmo M, Wierup P, Nozohoor S. Clinical Presentation of Native Mitral Valve Infective Endocarditis Determines Long-Term Outcome after Surgery. *J Card Surg.* sept 2015;30(9):669-76.
33. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA.* 28 mars 2007;297(12):1354-61.
34. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart.* juill 2002;88(1):53-60.
35. Lauridsen TK, Park L, Tong SYC, Selton-Suty C, Peterson G, Cecchi E, et al. Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and 1-Year Mortality in Left-Sided Native Valve Staphylococcus aureus Endocarditis: Analysis From the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Echo Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2015;8(7):e003397.
36. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* 1 mars 1994;96(3):200-9.
37. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* sept 1997;25(3):713-9.
38. Tattevin P, Mainardi J-L. Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 2016;46(8):406-10.
39. Baddour Larry M., Wilson Walter R., Bayer Arnold S., Fowler Vance G., Tleyjeh Imad M., Rybak Michael J., et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation.* 13 oct 2015;132(15):1435-86.
40. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis: Results of a 1-Year Survey in France. *JAMA.* 3 juill 2002;288(1):75-81.

41. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta J-P, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 1 juill 2012;164(1):94-101.
42. Desch S, Freund A, de Waha S, Eitel I, Lurz P, Stiermaier T, et al. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol.* oct 2014;37(10):626-33.
43. Steckelberg JM, Rouse MS, Wilson WR, Melton LJ, Ilstrup DM. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med.* 1 juin 1990;88(6):582-8.
44. Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, et al. Mainly the younger hypothyroid patients are referred to hospital — Evidence for referral bias. *J Clin Epidemiol.* 1 avr 2009;62(4):446-51.
45. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R. Referral Bias in Defining the Phenotype and Prevalence of Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2013;98(6):E1088-96.
46. Fu B, Tom BDM, Delahooke T, Alexander GJM, Bird SM. Event-biased referral can distort estimation of hepatitis C virus progression rate to cirrhosis, and of prognostic influences. *J Clin Epidemiol.* 1 nov 2007;60(11):1140-8.
47. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Influence of Referral Bias on the Clinical Characteristics of Patients with Gram-Negative Bloodstream Infection. *Epidemiol Infect.* nov 2011;139(11):1750-6.
48. Kokmen E, Özsarfati Y, Beard CM, O'Brien PC, Rocca WA. Impact of referral bias on clinical and epidemiological studies of Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol.* 1 janv 1996;49(1):79-83.
49. Teschke K, Marion SA, Tsui JKC, Shen H, Rugbjerg K, Harris MA. Parkinson's Disease and Occupation: Differences in Associations by Case Identification Method Suggest Referral Bias. *Am J Ind Med.* 1 févr 2014;57(2):163-71.
50. Riggs JE, Libell DP, Hobbs GR. In-Hospital Stroke Mortality, Hospital Transfers, and Referral Bias at a Rural Academic Medical Center. *J Rural Health.* 1 mars 2002;18(2):294-7.
51. Nelson LM, Franklin GM, Hamman RF, Boteler DL, Baum HM, Burks JS. Referral bias in multiple sclerosis research. *J Clin Epidemiol.* 1 janv 1988;41(2):187-92.
52. Logroscino G, Marin B, Piccininni M, Arcuti S, Chiò A, Hardiman O, et al. Referral bias in ALS epidemiological studies. *PLoS ONE [Internet].* 16 avr 2018 [cité 19 nov 2018];13(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901916/>
53. Redfield MM, Gersh BJ, Bailey KR, Ballard DJ, Rodeheffer RJ. Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy: effect of referral bias and secular trend. *J Am Coll Cardiol.* 1 déc 1993;22(7):1921-6.
54. Paltiel O, Ronen I, Polliack A, Epstein L. Two-Way Referral Bias: Evidence from a Clinical Audit of Lymphoma in a Teaching Hospital. *J Clin Epidemiol.* 1 févr 1998;51(2):93-8.

55. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Referral bias in thyroid cancer surgery: Direction and magnitude. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 1 mai 2008;34(5):556-62.
56. Maradit Kremers H, Salduz A, Schleck CD, Larson DR, Berry DJ, Lewallen DG. Referral Bias in Primary Total Knee Arthroplasty: Retrospective Analysis of 22,614 Surgeries in a Tertiary Referral Center. *J Arthroplasty*. 1 févr 2017;32(2):390-4.
57. Poesen K, Pottel H, Colaert J, Niel CD. Epidemiology of infective endocarditis in a large Belgian non-referral hospital. *Acta Clin Belg*. 1 juin 2014;69(3):183-90.
58. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 1 août 2010;31(15):1890-7.
59. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest*. 1 sept 2007;132(3):1025-35.
60. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. avr 1981;94(4 pt 1):505-18.
61. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, de Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 oct 2010;29(10):1203-10.
62. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital—prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 1 mai 2011;17(5):769-75.
63. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Adults With Complicated, Left-Sided Native Valve Endocarditis: A Propensity Analysis. *JAMA*. 24 déc 2003;290(24):3207-14.
64. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. juin 2013;34(21):1597-606.
65. Le Recours à l'hôpital en Europe [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_766081/fr/le-recours-a-l-hopital-en-europe
66. Code de la santé publique - Article L1110-8. Code de la santé publique. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031931654&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>
67. Distances et temps d'accès aux soins en France métropolitain. 2011;8. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er764.pdf>

68. Guide to the Healthcare System in England [Internet]. GOV.UK. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/guide-to-the-healthcare-system-in-england>

69. NHS Choice Framework [Internet]. GOV.UK. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/the-nhs-choice-framework>

RÉSUMÉ DE LA THESE:

Introduction La plupart des études pronostiques sur l'endocardite infectieuse (EI) sont réalisées sur des échantillons de patients recrutés en centres tertiaires, mélangeant des patients admis directement dans ces centres et ceux qui y sont transférés, ce qui peut induire un biais de sélection particulier, le *biais d'orientation du patient*. Notre objectif était de caractériser ce biais.

Matériel et méthodes Nous avons analysé les données de la cohorte *EI 2008*, ayant recruté 497 patients avec un diagnostic d'EI certaine. Les patients étaient admis directement en centre tertiaire (groupe T), admis en centre non tertiaire puis transférés par la suite en centre tertiaire (groupe NTT) ou non transférés (groupe NT). Nous avons comparé les caractéristiques des patients, leur survie à 1 mois, 3 mois et 1 an, entre les groupes, puis identifié les facteurs pronostiques dans l'échantillon total et dans le groupe (NTT+T) à l'aide de modèles de Cox.

Résultats Comparés au groupe T, les patients du groupe NTT étaient plus souvent des hommes ($p=0.046$), des utilisateurs de drogues intraveineuses ($p=0.033$), avaient plus souvent des signes échocardiographiques d'EI ($p=0.017$) et des hémorragies cérébrales ($p=0.029$). Comparés au groupe NT, les patients du groupe NTT étaient plus jeunes ($p=0.001$), plus souvent des hommes ($p=0.034$), et présentaient plus fréquemment des perforations de valve ($p=0.025$). La survie dans le groupe (NTT+T) était significativement meilleure que celle du groupe NT à 1 an (73.0% vs 56.1%, $p=0.01$). Aucune différence de facteurs pronostiques identifiés n'a été trouvée entre les groupes, mais il y avait une différence de valeurs entre les HR estimés.

Discussion Le *biais d'orientation du patient* affecte la description des caractéristiques des patients et les estimations de survie. Il n'impacte pas de façon majeure les résultats des études pronostiques (identification et valeurs des HRs).

TITRE EN ANGLAIS:

Impact of referral bias on prognostic assessment in infective endocarditis: insights from a population-based cohort

THÈSE: SANTÉ PUBLIQUE – ANNÉE 2019

MOTS CLÉS : Endocardite infectieuse - Referral bias - Biais de sélection – Facteurs pronostics – Survie

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
