



HAL
open science

Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of Influenza A/B virus at emergency department admission: a prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season

Maud Hablot

► To cite this version:

Maud Hablot. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of Influenza A/B virus at emergency department admission: a prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. Human health and pathology. 2020. dumas-02543194

HAL Id: dumas-02543194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02543194>

Submitted on 15 Apr 2020

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

Année : 2020

**ÉVALUATION DES PERFORMANCES D'UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE DE
GRIPPE A ET B PAR RT-PCR À L'ACCUEIL DES URGENCES :
ÉTUDE PROSPECTIVE PENDANT L'ÉPIDÉMIE 2017-2018**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Maud HABLOT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 03/04/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr. Le Professeur Guillaume DEBATY

Membres :

M. le Docteur Maxime MAIGNAN (directeur de thèse)

Mme. la Docteur Claire WINTENBERGER

M. le Professeur Olivier EPAULARD

M. le Docteur Michael LADWIG

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Mr le Pr Guillaume Debaty, vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury. Veuillez recevoir mes sincères remerciements, notamment pour avoir accepté si promptement d'intégrer ce jury dans ce contexte de crise sanitaire complexe.

Mr le Dr Maxime Maignan, merci pour ton soutien, tes conseils, ta patience et ta réactivité dans la réalisation de ce travail. Merci également de m'avoir initiée aux joies de la recherche et de me transmettre ta passion pour la médecine d'urgence.

Mme la Dr Claire Wintenberger, vous me faites le plaisir de juger ce travail et de m'accueillir dans votre service ensuite. Soyez assurée de mon respect.

Mr le Pr Olivier Epaulard, je suis honorée de votre présence dans ce jury. Soyez assuré de ma gratitude.

Mr le Dr Michael Ladwig, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'être présent pour cette étape si particulière. Tu es un modèle pour moi et je m'inspire de tes sourires généreux, de ta sérénité et de tes compétences en médecine d'urgence pour ma future carrière et ma vie personnelle.

Mme la Pr Françoise Carpentier, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je suis sincèrement navrée de soutenir ce travail sans votre présence.

À Jeff et Colin, à Ratiba et Erika, à l'équipe des urgences adultes du CHU, à Pierrick et Gaspard, à l'équipe paramédicale du service de cardiologie et à l'équipe de réanimation du CHMS, merci de m'avoir si bien accueillie et accompagnée, merci de m'avoir transmis votre savoir.

À Papa et Maman, merci pour tout, vraiment pour tout. Merci d'avoir fait de moi, avec votre amour et votre soutien inconditionnels, la jeune médecin et jeune femme que je suis aujourd'hui.

À Jules, merci. Merci d'avoir fait la vaisselle à ma place pendant toute la première année, merci d'avoir pris soin de moi pendant les nombreuses années suivantes. Je te souhaite d'être heureux chaque instant. À Marine qui partage ta vie et à qui je souhaite autant de bonheur.

À Bart, merci de m'aimer comme tu le fais. Merci de me donner envie, avec tant d'amour, de faire toujours mieux, de communiquer avec plus d'intelligence et d'être efficace pour obtenir tes carottes. Merci de ton soutien de chaque instant. Je nous souhaite beaucoup de petits et grands bonheurs et de toujours imaginer à deux de nouveaux projets.

À ma famille, à Papy Jean, Mamie Denise, Papy Pierre, Annie et Mamie Rolande, merci pour votre soutien tout au long de ces longues études pas toujours faciles à suivre, merci pour votre amour. À mes oncles et tantes, mes cousines et cousins, merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue et merci d'accepter les absences liées à ce drôle de métier que j'ai choisi.

À Anne et Pierre, merci de votre soutien tant moral que gourmand, merci pour les moments partagés ensemble et ceux à venir.

À la fratrie Bertrand, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, dans la joie de vivre de vos foyers.

À Tiphaine, merci de m'offrir cette belle amitié. Merci d'être cette jeune femme déterminée et joyeuse avec qui je partage tout, peu importe la distance. Tu seras une chouette médecin et j'ai hâte de vivre avec toi la suite de nos aventures.

À Sarah, merci d'être toujours là pour moi après toutes ces années, de l'école primaire à la thèse de médecine. Je suis si heureuse de grandir avec toi. Je te souhaite beaucoup, beaucoup de bonheur.

Aux Potimarrons, merci du fond du cœur pour ces moments partagés ensemble, tous ensemble ou avec chacun d'entre vous, en médecine ou ailleurs. À Émile, première graine de courge de cette joyeuse bande, à Ninon dont la sensibilité me fait réfléchir et grandir, à Colleen toujours douce et pertinente, à Valentin qui ouvre le premier la voie en avançant dans de grands projets bien avant tous, à Stéphane que j'apprends à connaître avec grand plaisir, à Manon dont la générosité et le brin de folie me font du bien, à Benjamin et son flegme que j'admire, à Florent passionné et passionnant, à Lucie qui partage sans compter son énergie et sa bonne humeur, à Céline dont la gentillesse me touche, à Léa et Victor dont les projets parfois farfelus sont une source d'inspiration, à Amélie plus discrète mais si précieuse, à Léa et son sourire sincère, et à Florian dont je suis fière d'être l'amie. Je nous souhaite encore de longues années d'amitié et de vacances partagées.

À mes co-internes de DESC, Noémie, Hélène, Camille, Florent, Junélie, Alex, Paula, PJ, Bérengère, Ayoub, Lisa, Mathilde, Aurèle, Florent. Merci d'avoir serré vos coudes aux miens pour apprendre ensemble ce métier qui nous passionne, merci pour les rires, les partages d'expérience plus ou moins réussies, les balades dehors en montagne.

Aux promotions d'urgentistes un peu plus vieilles ou un peu plus jeunes, j'ai hâte de poursuivre cette aventure avec vous.

À Marie et Marine, merci de votre amitié. Je ris de nos bêtises en montagne grâce à nos court-métrages si bien réalisés qui sont des souvenirs précieux.

À Clémentine et Marianne, merci pour ces moments passés en montagne ou derrière nos bureaux. Je me souhaite d'être urgentiste avec vous un jour et je nous imagine encore de belles sorties là-haut ensemble.

À Nicolas Raynaud et à tous les BEM, merci à vous qui m'avez permis de devenir une montagnarde bientôt capable de voler à votre rescousse.

LISTE DES ABREVIATIONS

CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CI	Confidence intervals
CLIA	Clinical laboratory improvement amendments
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
ED	Emergency department
IAO	Infirmiers d'accueil et d'orientation
IQR	Interquartile ranges
PCR	Polymerase chain reaction
RSV	Respiratory syncytial virus
RT-PCR	Reverse transcriptase –polymerase chain reaction
STARD	Standards for reporting diagnostic accuracy study

Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of Influenza A/B virus at emergency department admission: a prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season

Maxime MAIGNAN^{1*}, Damien VIGLINO¹, Maud HABLOT¹, Nicolas TERMOZ MASSON¹, Anne LEBEUGLE¹, Roselyne COLLOMB MURET¹, Prudence MABIALA MAKELE¹, Valérie GUGLIELMETTI¹, Patrice MORAND², Julien LUPO², Virginie FORGET³, Caroline LANDELLE³, Sylvie LARRAT²

1: HP2 INSERM U1042, University Grenoble Alpes; Emergency department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

2: Institut de Biologie Structurale (IBS), CEA, CNRS, University Grenoble Alpes; Laboratoire de Virologie. Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

3: TIMC-IMAG, CNRS, Grenoble INP, University Grenoble Alpes; Infection Control Unit, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France;

MESH TERMS : Influenza; Point-Of-Care Systems; Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; Emergency Service

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216308>

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	13
ABSTRACT	14
INTRODUCTION	15
METHODS	17
1. STUDY DESIGN AND SETTING	17
2. SELECTION OF PARTICIPANTS	18
3. INTERVENTIONS	18
4. MEASUREMENTS	19
5. OUTCOMES	20
6. STATISTICAL ANALYSIS.....	20
RESULTS	22
1. PATIENT CHARACTERISTICS	22
2. SENSITIVITY AND SPECIFICITY	23
3. EMERGENCY DEPARTMENT ACTIVITY	24
DISCUSSION	26
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	33
ANNEXES	39

RÉSUMÉ

Introduction : Des dispositifs innovants de diagnostic rapide de la grippe par réaction en chaîne polymérase en temps réel (RT-PCR), au chevet du patient, ont été récemment développés. La fiabilité de ces tests a été validée en laboratoire mais il n'existe pas d'évaluation en milieu clinique. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances diagnostiques d'un test rapide RT-PCR de grippe réalisé par les infirmiers d'accueil et d'orientation (IAO) aux urgences.

Méthode : Cette étude était prospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Les patients inclus étaient des adultes se présentant aux urgences avec des symptômes grippaux. Les IOA réalisaient 24h/24 et 7j/7 un prélèvement nasopharyngé, lequel était immédiatement testé grâce à un dispositif dédié (Cobas® Liat Roche Diagnostics, Meylan, France) situé dans la zone de triage. L'échantillon nasopharyngé était également analysé par une méthode RT-PCR classique au laboratoire de virologie. Le critère de jugement principal était les performances diagnostiques du test RT-PCR rapide réalisé à l'accueil des urgences.

Résultats : 187 patients ont été inclus en 11 jours en janvier 2018. L'âge médian des patients était de 70 (interquartile (IQ) 44 – 84) ans. Quatre-vingt-quinze (51%) patients étaient de sexe masculin. Neuf (5%) tests étaient dupliqués à cause d'un échec lors de la première analyse. La sensibilité du test RT-PCR rapide à l'accueil des urgences était de 0,98 (Intervalle de confiance à 95% (IC95%) 0,91 – 1) et la spécificité était de 0,99 (IC95% 0,94 – 1). Quatre-vingt-douze (49%) tests étaient réalisés durant la nuit ou le weekend. Le temps médian entre l'arrivée du patient à l'accueil des urgences et le résultat du test PCR était 46 (IQ 36 – 51) minutes.

Conclusion : Un test RT-PCR rapide réalisé par les infirmiers d'accueil et d'orientation dès l'accueil des urgences est applicable en pratique et performant.

ABSTRACT

Study objective: To investigate the performance of a rapid RT-PCR assay to detect influenza A/B at emergency department admission.

Methods: This single-center prospective study recruited adult patients attending the emergency department for influenza-like illness. Triage nurses performed nasopharyngeal swab samples and ran rapid RT-PCR assays using a dedicated device (cobas® Liat, Roche Diagnostics, Meylan, France) located at triage. The same swab sample was also analyzed in the department of virology using conventional RT-PCR techniques. Patients were included 24 hours-a-day, 7 days-a-week. The primary outcome was the diagnostic accuracy of the rapid RT-PCR assay performed at triage.

Results: A total of 187 patients were included over 11 days in January 2018. Median age was 70 years (interquartile range 44 to 84) and 95 (51%) were male. Nine (5%) assays had to be repeated due to failure of the first assay. The sensitivity of the rapid RT-PCR assay performed at triage was 0.98 (95% confidence interval (CI): 0.91 – 1.00) and the specificity was 0.99 (95% CI: 0.94 – 1.00). A total of 92 (49%) assays were performed at night-time or during the weekend. The median time from patient entry to rapid RT-PCR assay results was 46 [interquartile range 36 – 55] minutes.

Conclusion: Rapid RT-PCR assay performed by nurses at triage to detect influenza A/B is feasible and highly accurate.

INTRODUCTION

Respiratory viruses are responsible for the largest annual epidemics in western countries. In the United States of America, between 30,000 and 50,000 deaths per year are directly attributable to influenza.[1] The number of emergency department visits for influenza-like illnesses is estimated at around 100 per 100 000 inhabitants.[2] The management of these epidemics is therefore a real medical challenge. Many studies have shown increased emergency department stay lengths, bed use and premature patient departures during influenza epidemics.[3–5]

During influenza epidemics, the management of patients attending the emergency department for influenza-like illness is organized around three priorities. [6] The first priority is to assess the severity of the symptoms in order to determine the most appropriate clinical pathway for the patient: discharged home, admission to a general ward or admission to an intensive care unit. The second priority is assessment of the need for antiviral treatment; this is based on factors like co-morbidities and respiratory symptom severity. Thirdly, the patient is isolated to prevent aerosol transmission of respiratory viruses.[7] Identification of the virus is therefore essential at each stage of this management to predict symptom progression and the likelihood of clinical deterioration.[8,9] Viral identification is also necessary to ensure selection of appropriate anti-viral treatments and to avoid the unnecessary use of antibiotics; this is particularly important in certain patient groups, such as those at risk of bacterial colonization.[8,10] Evaluation of the patient's viral-status is important to determine if the patient requires isolation or not, and thus to ensure the smooth running of the emergency department and hospitalization units.[11]

The current gold-standard for the diagnosis of respiratory viruses is nucleic acid testing.[6] However, this analysis is normally performed in a virology laboratory and results are only available after several hours. New, rapid nucleic acid tests have been developed for use at point-of-care; they can be conducted at the bedside and yield results in less than 30 minutes.

Laboratory studies have shown that these tests have very high sensitivity and specificity.[12–18] Rapid nucleic acid testing is simple to use and thus can be performed as soon as the patient arrives in the emergency department, allowing rapid viral identification. At the time of writing, however, data are unavailable on the diagnostic accuracy of nucleic acid testing when performed by non-specialized personnel in busy, real-world point-of-care conditions. Accuracy of such assays could be lowered by inappropriate sampling and/or incorrect use of the device. In addition, the usefulness of these assays could be questioned by operational aspects related to the patient flow. The aim of this study was therefore to assess the diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for influenza A/B by nurses at a triage point of care.

METHODS

This study followed the Standards for Reporting Diagnostic Accuracy study (STARD) guidelines (see Appendix A).[19] The study was approved by both our National Review Board, the Advisory Committee on the Treatment of Information in the field of Health Research (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche, CCTIRS) and the national commission for liberties and data protection (Commission nationale de l'informatique et des libertés, CNIL). Informed oral consent for participation was obtained from each participant, in accordance with French law.

1. STUDY DESIGN AND SETTING

This study was conducted in the emergency department of a University Hospital (Grenoble Alpes University Hospital, France). At the time of writing, this hospital is the reference center for pulmonary and infectious diseases for a population of approximately 450,000 inhabitants and the Emergency Department is visited by approximately 65,000 people each year. Three other emergency departments receive low-acuity patients within the study area. Separate, dedicated facilities are available for obstetric, gynecological and pediatric emergencies.

The study took place in January 2018, when the 2017/2018 influenza season was at its peak. All patients were screened around the clock at triage, in an area that accommodated up to three patients and comprised a reception area (approximately 15m²) and an examination area (approximately 50m²). It was continuously staffed by two nurses with a third nurse from 4pm to 10pm. The nurses evaluated patients' symptom severity, prescribed x-rays for minor limb trauma and provided analgesia, all as part of a dedicated nurse-led screening protocol. For the purposes of this study, additional nurses were not recruited nor were their tasks modified (except for Influenza testing).

2. SELECTION OF PARTICIPANTS

Patients were eligible for participation if they were over 18 years of age, febrile (body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ evaluated either at home or in the emergency department) and also had at least one of the following symptoms: cough, rhinorrhea, dyspnea or a sore throat. Patients with an acute exacerbation of a chronic pulmonary disease were also included. Exclusion criteria were: a clearly-identified non-respiratory infection at triage, previous identification of a virus by another means, patient currently taking oseltamivir, or contraindications for nasopharyngeal swab sampling (e.g. otorhinolaryngology neoplasia, recent facial trauma, nasal surgery or active epistaxis). Eligibility was determined by a triage nurse; a physician explained the study to the patient who was included if he or she gave oral consent for participation. Patients were consecutively included.

3. INTERVENTIONS

At inclusion, a nasopharyngeal swab sample was taken by a triage nurse using the Centers for Disease Control and Prevention guidelines: a flexible, flocked swab was inserted into one nostril to a depth equal to the distance between the nostrils and the outer opening of the ear.[20,21] The swab was held in place for 5 seconds and was rotated while it was slowly removed. The tip of the swab was placed into the liquid transport media inside of sterile viral sample tube (Sigma Virocult®, MWE, Wiltshire, England) and the applicator stick was cut off. After 1 minute, 200 μL of this sample was taken to perform the rapid RT-PCR assay *in situ* in triage. The remainder of the sample was sent to the hospital virology laboratory for identification using the reference RT-PCR assay Human Influenza A/B PCR kit - R-DiaFlu™ (Diagenode Diagnostics, Ougrée, Belgium). The staff who performed the RT-PCR assay in the Virology Laboratory were unaware of the rapid RT-PCR assay results from the triage assay. At triage, the Roche cobas® influenza A/B Nucleic Acid test, a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) waived RT-PCR assay, was used on the cobas® Liat

system to detect Influenza A, Influenza B, and Respiratory Syncytial Virus (RSV). One cobas® Liat system was located in the triage examination area. Before the study, the triage nurses were trained to perform the nasopharyngeal swab sample and to run the rapid RT-PCR assay. The training consisted of a 10 minute video explaining the swab sampling process followed by 30 minutes of hands-on training in the use of the rapid RT-PCR assay. Following their swab, patients then either returned to the waiting room or were admitted to the emergency department monitoring area, depending on the severity of their symptoms.

All rapid assay test results were available in less than 25 minutes and were directly recorded in the patient's electronic medical record. The physician in charge of the patient was not blind to these results since the cobas® Liat system has been fully cleared by the European and French authorities, and the aim of the study was not to evaluate the impact of the results on clinical decision-making.

4. MEASUREMENTS

Data were prospectively collected on a dedicated case report form. The following descriptive data were recorded: age, sex, weight, height, smoking status and place of residence (home or nursing home). The Charlson Comorbidity Index was calculated.[22] Patients were asked if they had received the Influenza vaccination that year, when the symptoms began and if they had taken any antibiotics. Vital parameters at triage and the administration of any antiviral or antibiotic treatment in the emergency department were also recorded. Patient outcomes (hospitalization, intensive care unit admission and length of stay or death during hospitalization) were collected. Data relating to the emergency department activity were also collected: the number of patients presenting at the emergency department during the hour of inclusion (surrogate of triage activity) and the number of patients actually admitted to the emergency department at the time of inclusion (surrogate of emergency department activity).

5. OUTCOMES

The aim of the study was to assess the performance characteristics of the rapid RT-PCR assay (cobas® Liat system) performed at triage to detect influenza A/B, therefore RSV detection was not evaluated.

The primary outcome was diagnostic accuracy of the rapid RT-PCR assay to detect influenza A/B, including sensitivity, specificity and the negative and positive predictive values. RT-PCR performed in the department of virology using the Human influenza A/B PCR kit - R-DiaFlu™ (Diagenode Diagnostics, Ougrée, Belgium) was considered as the reference value for each sample. If different results were obtained from the rapid RT-PCR assay at triage and the laboratory RT-PCR, an Xpert® Xpress Flu/RSV assay (Cepheid, Sunnyvale, California, USA) was performed in the virology lab and a sample was also sent for analysis to the national influenza virus reference center (Centre National de Référence du Virus Influenza Région Sud, Lyon, France).

Secondary outcomes were the number of failures (*i.e.* no results because of operational issue) of the rapid RT-PCR assay, the number of tests performed during night-shifts and at weekends and the time between the patient's entry into the study and obtaining the results of the rapid RT-PCR assay. Patient entry time was defined as the time that the administrative record was created; it occurred just before evaluation by the triage nurse. We also wanted to describe the activity of the triage and the emergency department when RTt-PCR assays were performed.

6. STATISTICAL ANALYSIS

Based on the estimation that 45% of samples would be positive to influenza A or B, a sample size of 173 patients was required.²⁵ In this case, a specificity and sensitivity of 99% could be estimated with an accuracy of 2%.^[23] We included at least 185 patients in order to account for possible assay failures. The performance parameter results are expressed as 95% confidence intervals (CI) and alpha risk was set at 5%. 95% CI for sensitivity and specificity were

calculated according to the score method corrected for continuity.[24,25] Categorical data are expressed as numbers and percentages and quantitative data are expressed as medians and interquartile ranges (IQR). Missing data were not replaced. Statistical analyses were performed with SPSS (v20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

1. PATIENT CHARACTERISTICS

A total of 187 patients were included over the 11 days between the 4th to the 15th of January 2018. The flow chart of the study is shown in Fig 1. Patient characteristics are displayed in Table 1. Median length of stay in the emergency department was 5h 20min (Interquartile range (IQR): 4h 43min – 7h 39min). Four tests were used to calibrate the cobas® Liat system. Nine tests (5%) were performed in duplicate: four because a computer network failure led to the loss of results, two because of RT-PCR failure and three for unknown reasons. Thus 200 tests were analyzed for 187 patients.

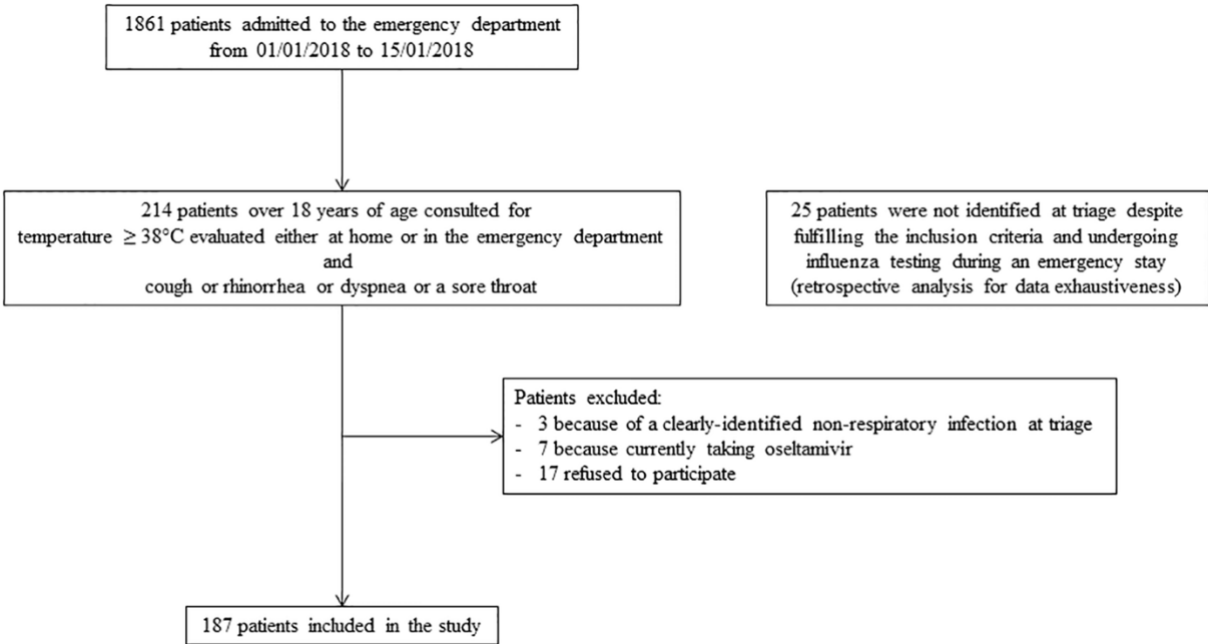


Fig 1. Study Flow chart.

	n = 187	Missing values
Age (years)	70 [44–84]	0
Male (n, %)	95 (51)	0
Body mass index (kg/m ²)	24.9 [21.7–27.9]	87 (47)
Charlson Comorbidity Index	2 [0–3]	11 (6)
Living in nursing home	25 (13)	0
Smoking status		47 (25)
Current	15 (8)	
Previous	59 (32)	
Influenza vaccination (yes)	40 (21)	83 (44)
Time since symptom onset (days)	3 [1–7]	18 (10)
Antibiotic treatment prior to ED visit	39 (21)	38 (20)
Vital parameters at triage		
Temperature (°C)	37.4 [36.9–38.3]	0
Oxygen saturation (%)	96 [93–98]	1 (0.5)
Respiratory rate (/min)	22 [17–30]	1 (0.5)
Heart rate (/min)	91 [79–102]	0
Systolic arterial pressure (mmHg)	135 [118–156]	0
Glasgow coma scale	15 [15–15]	0
Outcomes		
Hospitalization	85 (45)	0
Length of hospitalization (days)	6 [4–9]	0
Intensive care unit admission	6 (3)	0
Death	11 (6)	0

Data are presented as n (%) or median [interquartile]. ED: emergency department

Table 1. Patient characteristics.

2. SENSITIVITY AND SPECIFICITY

The rapid RT-PCR assay at triage identified a viral infection in 97 (52%) patients: 28 (15%) patients had a positive result for influenza A, 44 (24%) patients had a positive result for influenza B and 25 (13%) patients had a positive result for RSV. No viral co-infections were detected. The sensitivity and specificity of the rapid RT-PCR assay at triage to detect Influenza viruses were very high and only three results from the rapid RT-PCR assay at triage were different from the laboratory assay results. Of these three, two positive results for influenza A at triage were found to be negative in the department of virology. Further analysis of two of these samples, using Xpert® Xpress Flu/RSV assay found one positive and one negative result, findings that were confirmed by the national reference center. The third result discrepancy was

a negative influenza B triage result that was found to be positive by both assays in the department of virology and by the national reference center. Thus the rapid RT-PCR assay at triage had a global sensitivity for influenza A/B of 0.98 (95% CI: 0.91 – 1.00) and a specificity of 0.99 (95% CI: 0.94 – 1.00). The negative predictive value of the rapid PCR assay was 0.99 (95% CI: 0.94 – 1.00) and the positive predictive value was 0.99 (0.91 – 1.00). The results are shown in Table 2.

3. EMERGENCY DEPARTMENT ACTIVITY

A total of 67 (36%) rapid RT-PCR assays were performed during the night and 25 (13%) at weekends. Median time from patient entry to rapid RT-PCR assay results was 46 (IQR: 36 – 55) minutes. The median number of patients admitted during the hour in which each RT-PCR assay was performed was 10 (IQR: 7 – 11). During the study period, the median number of patients presenting per hour was 7 (IQR: 6 – 7). The median total number of patients present in the emergency department while each RT-PCR assay was performed was 52 (IQR: 44 – 60). During the study period, the median number of patients in the emergency department was 38 (IQR: 35 – 42).

Rapid RT-PCR assay in the ED	Influenza A/ B		Influenza A		Influenza B	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive (n)	71	1	27	1	44	0
Negative (n)	1	114	0	159	1	142
Sensitivity	0.98 (0.91–1.00)		1.00 (0.84–1.00)		0.98 (0.87–1.00)	
Specificity	0.99 (0.94–1.00)		0.99 (0.96–1.00)		1.00 (0.97–1.00)	
NPV	0.99 (0.94–1.00)		1.00 (0.97–1.00)		0.99 (0.96–1.00)	
PPV	0.98 (0.91–1.00)		0.96 (0.79–1.00)		1.00 (0.90–1.00)	

Data are presented as n or rate (95% CI). ED: emergency department; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

Table 2. Performance characteristics of the RT-PCR assay performed at triage.

DISCUSSION

This study demonstrated that the detection of influenza A/B virus using rapid RT-PCR assay at triage performed by nurses 24 hours-a-day, 7 days-a-week was both feasible and reliable. The sensitivity and specificity of the cobas® Liat system for the detection of influenza A/B was higher than 0.98, even when performed by a trained professional (in this case a triage nurse) without direct laboratory supervision. Less than five percent of tests failed.

Several other studies evaluated the accuracy of RT-PCR assay in the emergency department. One study, that used the cobas® Liat system in four emergency departments and eight outpatient clinics, reported a sensitivity and specificity above 0.97.[18] Two other studies that used the Cepheid's GeneXpert Xpert Flu assay in a population of adults presenting to the emergency department reported a sensitivity of 0.95 and a specificity of 0.99.[26,27] The Alere™ Influenza A&B (now ID NOW™) has also been tested in the emergency department showing a good specificity (0.98) but a low sensibility (0.64).[28,29] Direct comparison of rapid molecular tests for detection of influenza were analyzed under laboratory condition using samples of patients admitted to the emergency department. Under such conditions, sensitivities of the Abbott, Roche, and Cepheid tests were 0.91, 0.96, and 0.97, overall specificities 0.99, 0.98, and 0.98 respectively.[30] However, in all these studies, the tests were performed by laboratory assistants not healthcare professionals in real-life care settings. Furthermore, it is unclear whether tests were all performed in the ED or in laboratory of virology. Only large emergency centers can afford to employ a laboratory assistant [31] and this means that nucleic acid testing is usually performed either in the virology department by a laboratory assistant, which automatically lengthens the delay in obtaining the results, or in the emergency department by a clinician who is less skilled in the analysis of biological samples.

Only a few RT-PCR assays evaluation studies respected the usual constraints of using these systems in an emergency department. Two studies compared the cobas® Liat system in the emergency department to the Cepheid's GeneXpert Xpert Flu assay (central rapid testing) during the 2017-2018 flu season. [32,33] Sensitivity and specificity of the cobas® Liat system range from 0.85 to 0.99 and 0.96 to 0.99, respectively. The study reporting lower sensitivity may be biased because only negative results were systematically centrally controlled, thus increasing the likelihood of false positive. Only one study investigated the performance of this RT-PCR assay at triage.[11] Reported sensitivity and specificity were 1.00 and 0.95, respectively. However, this result is based on only 38 specimen obtained during the normal working day. Furthermore the samples used were only incidentally assayed using the rapid RT-PCR as well as the laboratory RT-PCR test, and thus results were at risk of being biased because it was not clear why they were selected to be tested twice.

The ease of performing rapid RT-PCR assays at the triage point of care and the accuracy of the results meant that the early viral identification facilitated appropriate treatment more quickly than if laboratory viral analysis had been used. In previous studies which failed to show an effect, or showed a minor effect, of nucleic acid testing on clinical decision-making in patients with respiratory symptoms it is notable that many clinical decisions, especially involving antibiotic prescriptions, were made before the viral identification test results were received.[34] Although triage is a complex area in the emergency department, with very specific constraints for staff, early nucleic acid testing would allow informed clinical decisions to be made. In this study, very few tests failed, despite the fact 49% were performed at night or weekends when staffing levels are routinely lower. Even though the majority of RT-PCR assays were performed during the busiest hours for the emergency department, results were available within a median of 46 minutes from a patient's entry into triage. Such a quick result would allow prompt

decisions.[7,35] Some authors have shown that the use of rapid RT-PCR assays in the emergency department may shorten patient length of stay by at least one hour.[28,32,36,37]

It must be remembered that identification of the virus is only a part of the clinical diagnosis and management. Although the results of this study are important, further studies are necessary to assess the clinical impact of influenza RT-PCR assay at triage in order to evaluate its effects on decision-making and the prescription of complementary examinations. Point of care testing is only useful if it has an impact on treatment. Some studies tend to show a positive impact on medical costs [36,38] and antiviral treatment [37] especially for patients with an influenza negative diagnosis highlighting the importance of sensitive testing which can assure a high negative predictive value. Interestingly one study demonstrates a change in clinical prescribing practices when using a point-of-care RT-PCR test compared with a rapid antigen detection suggesting increased confidence of clinicians in these tests.[39] However, a rapid diagnosis not only allows antiviral treatment to be administered early, but also prevents such treatment being administered unnecessarily. For example, it could prevent the unnecessary prescription of drugs such as neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir), which are recommended for patients with severe respiratory symptoms and limit contagion, however they have also been found to lead to drug resistance.[40,41] Finally, future studies should also investigate the performance of the cobas® Liat system in the detection of RSV.

This study had several limitations. First, the percentage of positive results for influenza was lower than that anticipated in the sample size calculation (39% vs. 45%). As a result, the accuracy of the estimation of sensitivity and specificity was lower than expected. Second, this study was conducted during an epidemic peak and so the results should be viewed in the context of the conditions during such a period. Positive predictive values decrease when tests are performed with a lower prevalence of the disease. So the results cannot be extrapolated to a

lower prevalence period. Moreover, it must be noted that the results may differ slightly depending on influenza strains and epidemics. Third, this study was conducted in a single care center setting. The results may therefore be specific to the population of this center and may not necessarily be applicable to other patient groups or settings such as children or smaller facilities, for example. Use of the rapid RT-PCR assay at triage in other care settings would depend on the organization of each emergency department and, importantly, on the availability of appropriately trained staff. Fourth, we report some high rates of missing values in Table 1. This may be partly explained because no dedicated research nurse or clinical research assistant was present at triage. Case report forms were fulfilled by triage nurse under indirect supervision of research nurse. We chose this organization to stay closer to the usual triage practice, so that the PCRs were performed in real conditions. Five, one study limitation is the fact that patients without fever either at home or at emergency department admission were not included. Fever may not be present in all influenza patients, especially in the elderly, and sampling and spectrum bias may have occurred.[42] Nevertheless, this criteria is very commonly used in other studies investigating the performance of novel PCR assay to diagnose influenza infection.[11,32] Moreover, we decided to include patients if they reported fever at home while having a normal body temperature at inclusion. This decision was made to consider a possible treatment-induced decrease in fever (e.g. paracetamol intake in the hours prior to emergency department admission).

CONCLUSION

Le diagnostic des infections virales respiratoires par des tests PCR rapides dès l'accueil des urgences, plutôt que par des prélèvements envoyés et analysés au laboratoire, pourrait améliorer considérablement les soins aux patients pendant les épidémies saisonnières de grippe. Cette étude a démontré la faisabilité et les bonnes performances diagnostiques du test rapide RT-PCR pour détecter la grippe A/B, lorsqu'il est effectué par des infirmières formées, à l'accueil des urgences. D'autres études sont maintenant nécessaires pour déterminer l'impact de ces tests sur les décisions cliniques et le devenir des patients.

THÈSE SOUTENUE PAR : Maud HABLOT

TITRE :

ÉVALUATION DES PERFORMANCES D'UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE DE GRIPPE A ET B PAR RT-PCR A L'ACCUEIL DES URGENCES : ETUDE PROSPECTIVE PENDANT L'ÉPIDÉMIE 2017-2018

CONCLUSION :

Le diagnostic des infections virales respiratoires par des tests PCR rapides dès l'accueil des urgences, plutôt que par des prélèvements envoyés et analysés au laboratoire, pourrait améliorer considérablement les soins aux patients pendant les épidémies saisonnières de grippe. Cette étude a démontré la faisabilité et les bonnes performances diagnostiques du test rapide RT-PCR pour détecter la grippe A/B, lorsqu'il est effectué par des infirmières formées, à l'accueil des urgences. D'autres études sont maintenant nécessaires pour déterminer l'impact de ces tests sur les décisions cliniques et le devenir des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 1/04/2020

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Guillaume DEBATY



FINANCIAL DISCLOSURE & CONFLICTS OF INTEREST

Financial Disclosure: This work was partly funded by Roche Diagnostics (<http://www.roche-diagnostics.fr/>), the industrial company that markets the cobas® Liat system. Roche Diagnostics had no access to the data and were not involved in the interpretation of the data or the writing of the manuscript. Maxime Maignan received this grant. There was no additional external funding received for this study.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest other than the support from Roche Diagnostics. Maxime Maignan received grants from MundiPharma and AstraZeneca. He received consultant fees from MundiPharma and Purdue. Damien Viglino received grants from MundiPharma and AstraZeneca.

BIBLIOGRAPHIE

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-300.
2. Martin LJ, Im C, Dong H, Lee BE, Talbot J, Meurer DP, et al. Influenza-like illness-related emergency department visits: Christmas and New Year holiday peaks and relationships with laboratory-confirmed respiratory virus detections, Edmonton, Alberta, 2004-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(1):33-40.
3. Muscatello DJ, Bein KJ, Dinh MM. Influenza-associated delays in patient throughput and premature patient departure in emergency departments in New South Wales, Australia: A time series analysis. *Emerg Med Australas*. 2018;30(1):77-80.
4. Schanzer DL, Schwartz B. Impact of seasonal and pandemic influenza on emergency department visits, 2003-2010, Ontario, Canada. *Acad Emerg Med*. 2013;20(4):388-97.
5. Beysard N, Yersin B, Meylan P, Hugli O, Carron P-N. Impact of the 2014-2015 influenza season on the activity of an academic emergency department. *Intern Emerg Med*. 2018;13(2):251-6.
6. Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, Coyne CJ. Influenza in the Emergency Department: Vaccination, Diagnosis, and Treatment: Clinical Practice Paper Approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. *J Emerg Med*. 2016;50(3):536-42.
7. Esteve-Esteve M, Bautista-Rentero D, Zanón-Viguer V. Risk of influenza transmission in a hospital emergency department during the week of highest incidence. *Emergencias*. 2018;30(1):7-13.

8. Chu HY, Englund JA, Huang D, Scott E, Chan JD, Jain R, et al. Impact of rapid influenza PCR testing on hospitalization and antiviral use: A retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2015;87(12):2021-6.
9. Hansen GT, Moore J, Herding E, Gooch T, Hirigoyen D, Hanson K, et al. Clinical decision making in the emergency department setting using rapid PCR: Results of the CLADE study group. *J Clin Virol.* 2018;102:42-9.
10. Green DA, Hitoaliaj L, Kotansky B, Campbell SM, Peaper DR. Clinical Utility of On-Demand Multiplex Respiratory Pathogen Testing among Adult Outpatients. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):2950-5.
11. Pedersen CJ, Rogan DT, Yang S, Quinn JV. Using a novel rapid viral test to improve triage of emergency department patients with acute respiratory illness during flu season. *J Clin Virol.* 2018;108:72-6.
12. Nolte FS, Gauld L, Barrett SB. Direct Comparison of Alere i and cobas Liat Influenza A and B Tests for Rapid Detection of Influenza Virus Infection. *J Clin Microbiol.* 2016;54(11):2763-6.
13. Chen L, Tian Y, Chen S, Liesenfeld O. Performance of the Cobas(®) Influenza A/B Assay for Rapid Pcr-Based Detection of Influenza Compared to Prodesse ProFlu+ and Viral Culture. *Eur J Microbiol Immunol.* 2015;5(4):236-45.
14. Ho YII, Wong AH, Lai RWM. Comparison of the Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV Assay to in-house Flu/RSV triplex real-time RT-PCR for rapid molecular detection of Influenza A, Influenza B and Respiratory Syncytial Virus in respiratory specimens. *J Med Microbiol.* 2018;67(11):1576-80.
15. Cohen DM, Kline J, May LS, Harnett GE, Gibson J, Liang SY, et al. Accurate PCR Detection of Influenza A/B and Respiratory Syncytial Viruses by Use of Cepheid Xpert

- Flu+RSV Xpress Assay in Point-of-Care Settings: Comparison to Prodesse ProFlu. *J Clin Microbiol.* 2018;56(2).
16. Young S, Illescas P, Nicasio J, Sickler JJ. Diagnostic accuracy of the real-time PCR cobas® Liat® Influenza A/B assay and the Alere i Influenza A&B NEAR isothermal nucleic acid amplification assay for the detection of influenza using adult nasopharyngeal specimens. *J Clin Virol.* 2017;94:86-90.
 17. Melchers WJG, Kuijpers J, Sickler JJ, Rahamat-Langendoen J. Lab-in-a-tube: Real-time molecular point-of-care diagnostics for influenza A and B using the cobas® Liat® system. *J Med Virol.* 2017;89(8):1382-6.
 18. Gibson J, Schechter-Perkins EM, Mitchell P, Mace S, Tian Y, Williams K, et al. Multi-center evaluation of the cobas® Liat® Influenza A/B & RSV assay for rapid point of care diagnosis. *J Clin Virol.* 2017;95:5-9.
 19. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Flu specimen collection guide. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/pdf/freeresources/healthcare/flu-specimen-collection-guide.pdf>
 21. H1N1 Influenza A Disease — Information for Health Professionals | NEJM. *New England Journal of Medicine.* Available from: https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMe0903992&aid=NEJMe0903992_attach_1&area=
 22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

23. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J.* 2003;20(5):453-8.
24. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Stat Med.* 1998;17:857-72
25. Erdogan S, Gülhan OT. Alternative Confidence Interval Methods Used in the Diagnostic Accuracy Studies. *Comput Math Methods Med.* 2016; 2016:7141050
26. Dugas AF, Valsamakis A, Gaydos CA, Forman M, Hardick J, Kidambi P, et al. Evaluation of the Xpert Flu rapid PCR assay in high-risk emergency department patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4353-5.
27. Antoniol S, Fidouh N, Ghazali A, Ichou H, Bouzid D, Kenway P, et al. Diagnostic performances of the Xpert® Flu PCR test and the OSOM® immunochromatographic rapid test for influenza A and B virus among adult patients in the Emergency Department. *J Clin Virol.* 2018;99-100:5-9.
28. Trabattoni E, Le V, Pilmis B, Pean de Ponfilly G, Caisso C, Couzigou C, et al. Implementation of Alere i Influenza A & B point of care test for the diagnosis of influenza in an ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):916-21.
29. Yoon J, Yun SG, Nam J, Choi SH, Lim CS. The use of saliva specimens for detection of influenza A and B viruses by rapid influenza diagnostic tests. *J Virol Methods.* 2017;243:15-19.
30. Valentin T, Kieslinger P, Stelzl E, Santner BI, Groselj-Strele A, Kessler HH, et al. Prospective evaluation of three rapid molecular tests for seasonal influenza in patients presenting at an emergency unit. *J Clin Virol.* 2019;111:29-32
31. Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, Sinclair J, McDermot S, Benzer TI. Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(4):456-60.

32. Schmidt RLJ, Simon A, Popow-Kraupp T, Laggner A, Haslacher H, Fritzer-Szekeres M, et al. A novel PCR-based point-of-care method facilitates rapid, efficient, and sensitive diagnosis of influenza virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2018; pii:S1198-743X(18)30805-X.
33. Youngs J, Iqbal Y, Glass S, Riley P, Pope C, Planche T, et al. Implementation of the cobas Liat influenza point-of-care test into an emergency department during a high-incidence season: a retrospective evaluation following real-world implementation. *J Hosp Infect.* 2019;101(3):285-288
34. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):401-11.
35. May L, Lung D, Harter K. An intervention to improve compliance with transmission precautions for influenza in the emergency department: successes and challenges. *J Emerg Med.* 2012;42(1):79-85.
36. Brachmann M, Kikull K, Kill C, Betz S. Economic and operational impact of an improved pathway using rapid molecular diagnostic testing for patients with influenza-like illness in a German emergency department. *J Clin Monit Comput.* 2019 Jan 4
37. Youngs J, Marshall B, Farragher M, Whitney L, Glass S, Pope C, et al. Implementation of influenza point-of-care testing and patient cohorting during a high-incidence season: a retrospective analysis of impact on infection prevention and control and clinical outcomes. *J Hosp Infect.* 2019;101(3):276-284.
38. Hansen GT, Moore J, Herding E, Gooch T, Hirigoyen D, Hanson K, et al. Clinical decision making in the emergency department setting using rapid PCR: Results of the CLADE study group. *J Clin Virol.* 2018;102:42-49.

39. Benirschke RC, McElvania E, Thomson RB Jr, Kaul KL, Das S. Clinical Impact of Rapid Point-of-Care PCR Influenza Testing in an Urgent Care Setting: a Single-Center Study. *J Clin Microbiol.* 2019. 27;57(3)
40. Dixit R, Khandaker G, Ilgoutz S, Rashid H, Booy R. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic. *Infect Disord Drug Targets.* 2013;13(1):34-45.
41. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist.* 2017;10:121-34.
42. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243-7

ANNEXES

A - THE STARD 2015 LIST

Section and topic	No	Item
Title or abstract		
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)
Abstract		
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)
Introduction		
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test
	4	Study objectives and hypotheses
Methods		
Study design	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)
Participants	6	Eligibility criteria
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location, and dates)
	9	Whether participants formed a consecutive, random, or convenience series
Test methods	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers or readers of the index test
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard

Section and topic	No	Item
Analysis	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory
	18	Intended sample size and how it was determined
Results		
Participants	19	Flow of participants, using a diagram
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard
Test results	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard
Discussion		
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test
Other information		
	28	Registration number and name of registry
	29	Where the full study protocol can be accessed
	30	Sources of funding and other support; role of funders

At the start of each item row, authors should specify the page number of the manuscript where the item can be found.

B – DONNÉES ANONYMISÉES DE L'ÉTUDE

num_inclusior	lenght_stay_ED	age	gender	BMI	institution	charlson
10	07:52:00	31,00	0,00	19,59	0,00	0,00
13	07:49:00	91,00	1,00	22,22	0,00	2,00
11	01:31:00	44,00	0,00		0,00	0,00
12	04:15:00	87,00	0,00	25,35	0,00	2,00
15	02:04:00	55,00	1,00	36,11	0,00	1,00
14	10:23:00	101,00	0,00		0,00	0,00
16	08:15:00	95,00	1,00	22,89	1,00	5,00
17	04:05:00	82,00	0,00		0,00	2,00
145	11:10:00	81,00	0,00	22,95	0,00	3,00
18	06:48:00	84,00	0,00		0,00	4,00
19	05:58:00	80,00	1,00	30,85	0,00	0,00
150	07:33:00	73,00	0,00	37,98	0,00	7,00
90	05:14:00	89,00	1,00	31,98	0,00	5,00
89	06:44:00	89,00	1,00		0,00	6,00
86	02:07:00	89,00	1,00	21,22	0,00	
29	01:36:00	20,00	1,00		0,00	0,00
87	04:11:00	65,00	1,00	27,34	0,00	3,00
79	05:27:00	72,00	0,00	24,22	0,00	3,00
138	08:30:00	24,00	1,00		0,00	0,00
181	07:54:00	47,00	1,00		0,00	0,00
9	02:36:00	26,00	0,00	28,40	0,00	0,00
6	11:51:00	53,00	1,00	21,22	0,00	1,00
3	22:24:00	68,00	0,00	26,54	0,00	2,00
113	01:55:00	42,00	1,00		0,00	0,00
4	04:36:00	87,00	0,00	24,22	1,00	5,00
1	07:33:00	49,00	0,00		0,00	2,00
2	07:34:00	75,00	1,00	19,07	0,00	3,00
110	05:57:00	78,00	0,00		0,00	2,00
171	06:27:00	78,00	0,00		0,00	0,00
163	01:14:00	27,00	0,00		0,00	0,00
76	06:01:00	94,00	1,00	44,19	0,00	3,00
136	03:33:00	28,00	1,00		0,00	0,00
75	07:50:00	30,00	1,00	27,17	1,00	0,00
119	05:10:00	47,00	0,00		0,00	0,00
132	05:23:00	62,00	1,00		0,00	1,00
77	00:34:00	26,00	0,00		0,00	0,00
159	04:24:00	87,00	1,00	14,83	0,00	2,00
96	04:40:00	66,00	0,00	21,55	0,00	
100	06:38:00	79,00	0,00	20,76	1,00	11,00
98	04:14:00	20,00	1,00		0,00	0,00
95	06:57:00	82,00	0,00	30,85	0,00	3,00
186	05:05:00	87,00	1,00		1,00	2,00
94	03:18:00	91,00	0,00	15,67	1,00	3,00
97	01:55:00	55,00	1,00	21,37	0,00	0,00
170	02:31:00	25,00	0,00		0,00	
92	09:34:00	30,00	1,00	19,92	0,00	0,00
118	07:32:00	24,00	0,00		0,00	0,00
126	06:17:00	73,00	1,00		0,00	1,00
127	02:19:00	95,00	1,00		0,00	0,00

111	03:25:00	44,00	1,00		0,00	2,00
39	07:21:00	54,00	1,00	23,44	0,00	2,00
38	07:19:00	89,00	0,00	24,22	0,00	6,00
42	09:06:00	87,00	0,00	20,18	0,00	
177	23:47:00	45,00	1,00		0,00	1,00
116	14:28:00	84,00	0,00		0,00	4,00
41	06:07:00	65,00	1,00	37,89	0,00	0,00
40	10:03:00	84,00	1,00	23,44	0,00	2,00
187	04:57:00	72,00	0,00	25,91	0,00	7,00
43	04:41:00	50,00	1,00	26,42	0,00	0,00
148	00:46:00	87,00	1,00		0,00	7,00
34	07:14:00	19,00	1,00	26,95	0,00	0,00
35	04:44:00	23,00	1,00		0,00	0,00
121	05:39:00	70,00	1,00		0,00	2,00
133	07:41:00	79,00	0,00		0,00	5,00
153	06:00:00	87,00	1,00	21,63	0,00	1,00
176	07:39:00	81,00	1,00		0,00	3,00
158	05:20:00	40,00	1,00	19,57	0,00	1,00
184	01:32:00	39,00	0,00		0,00	
88	04:53:00	65,00	1,00	27,34	0,00	2,00
78	02:34:00	97,00	0,00		0,00	
32	23:01:00	27,00	1,00	19,15	0,00	0,00
36	05:46:00	62,00	0,00		0,00	1,00
37	13:55:00	88,00	1,00		1,00	1,00
31	12:30:00	79,00	0,00	27,34	0,00	
33	05:38:00	23,00	1,00	26,12	0,00	0,00
81	04:39:00	36,00	0,00	27,78	0,00	0,00
30	06:02:00	95,00	1,00		1,00	2,00
80	03:39:00	80,00	1,00	29,30	0,00	3,00
84	04:13:00	86,00	1,00		1,00	6,00
82	05:14:00	78,00	0,00	27,76	0,00	1,00
83	07:07:00	52,00	0,00	24,68	0,00	0,00
85	05:51:00	71,00	0,00		0,00	1,00
185	05:31:00	78,00	1,00	23,96	0,00	9,00
108	09:35:00	77,00	0,00		0,00	3,00
147	14:01:00	64,00	0,00		1,00	5,00
144	15:36:00	78,00	0,00	24,17	0,00	3,00
28	07:47:00	64,00	1,00		0,00	0,00
27	00:50:00	50,00	1,00		0,00	0,00
25	06:04:00	67,00	1,00		0,00	5,00
26	09:30:00	81,00	0,00	28,40	0,00	2,00
24	08:09:00	71,00	1,00		0,00	3,00
169	05:10:00	81,00	0,00		0,00	2,00
23	07:01:00	90,00	1,00	34,17	0,00	1,00
114	16:37:00	95,00	1,00		1,00	2,00
66	23:26:00	89,00	1,00	27,06	1,00	4,00
59	20:20:00	92,00	1,00		0,00	
141	19:50:00	84,00	0,00	28,13	0,00	0,00
115	05:00:00	53,00	1,00		0,00	1,00
22	06:05:00	89,00	1,00	21,23	0,00	

61	18:01:00	55,00	1,00	41,44	0,00	9,00
21	04:40:00	40,00	0,00	31,18	0,00	0,00
54	18:00:00	69,00	0,00	23,74	0,00	
20	06:13:00	97,00	1,00	27,89	1,00	2,00
60	18:37:00	84,00	1,00		0,00	4,00
63	14:55:00	87,00	0,00	34,60	1,00	3,00
57	14:48:00	79,00	0,00	24,21	0,00	5,00
58	04:23:00	65,00	1,00		0,00	1,00
62	04:58:00	20,00	0,00		0,00	0,00
51	13:09:00	38,00	0,00	25,76	1,00	0,00
64	13:34:00	85,00	1,00	25,78	0,00	0,00
50	15:19:00	86,00	0,00	20,83	1,00	
53	12:30:00	82,00	0,00	29,76	0,00	4,00
56	09:56:00	51,00	0,00	39,84	0,00	3,00
154	07:00:00	64,00	0,00	21,19	0,00	4,00
47	06:14:00	84,00	0,00	22,13	0,00	2,00
52	04:46:00	84,00	1,00		0,00	0,00
134	07:54:00	33,00	0,00		0,00	0,00
46	06:15:00	60,00	0,00	24,69	0,00	6,00
49	08:19:00	61,00	1,00		0,00	0,00
122	07:35:00	23,00	1,00		0,00	0,00
48	01:51:00	38,00	1,00	27,68	0,00	0,00
149	08:18:00	88,00	1,00		0,00	5,00
125	02:42:00	22,00	0,00		0,00	0,00
183	18:56:00	70,00	1,00	27,81	0,00	8,00
180	09:53:00	25,00	0,00		0,00	0,00
157	10:10:00	76,00	1,00	19,34	0,00	2,00
142	01:47:00	40,00	1,00		0,00	0,00
137	09:21:00	53,00	0,00	25,26	0,00	2,00
45	03:29:00	31,00	0,00		0,00	0,00
117	06:29:00	86,00	0,00		0,00	2,00
70	18:03:00	33,00	0,00	27,78	0,00	0,00
73	01:55:00	59,00	1,00	32,42	1,00	3,00
65	01:43:00	27,00	1,00		0,00	0,00
140	09:29:00	73,00	0,00		1,00	0,00
69	09:54:00	88,00	1,00		0,00	10,00
152	05:11:00	37,00	1,00		0,00	0,00
104	03:45:00	82,00	0,00		0,00	
71	23:45:00	22,00	1,00	22,58	0,00	0,00
68	08:10:00	85,00	0,00		0,00	5,00
146	07:57:00	95,00	0,00		1,00	0,00
139	07:14:00	81,00	0,00	21,88	0,00	1,00
179	04:20:00	41,00	1,00		0,00	0,00
175	21:20:00	83,00	1,00	19,68	0,00	5,00
172	12:38:00	97,00	1,00		1,00	3,00
130	07:55:00	51,00	1,00		0,00	0,00
72	14:59:00	86,00	0,00	25,95	1,00	6,00
99	05:18:00	83,00	1,00		0,00	
74	00:38:00	23,00	0,00	30,42	1,00	1,00
55	09:19:00	78,00	0,00	24,91	0,00	4,00

67	00:10:00	49,00	1,00	21,89	0,00	0,00
102	06:24:00	70,00	0,00		0,00	0,00
101	04:51:00	77,00	0,00	21,79	0,00	2,00
174	05:11:00	42,00	1,00		0,00	0,00
103	07:04:00	81,00	1,00	19,98	0,00	3,00
167	03:22:00	87,00	1,00	24,89	1,00	3,00
151	10:20:00	74,00	0,00	24,21	0,00	1,00
106	08:34:00	87,00	0,00	24,15	0,00	4,00
173	09:05:00	54,00	1,00		0,00	0,00
166	07:12:00	88,00	0,00	20,02	1,00	3,00
129	08:32:00	88,00	1,00	29,75	0,00	3,00
93	22:18:00	86,00	0,00		1,00	2,00
143	19:51:00	90,00	1,00	25,59	0,00	1,00
161	05:30:00	82,00	1,00	31,04	0,00	2,00
109	18:43:00	57,00	0,00		0,00	8,00
105	07:28:00	25,00	1,00	18,59	0,00	0,00
182	06:17:00	37,00	0,00		0,00	2,00
107	04:45:00	48,00	1,00		0,00	1,00
135	02:49:00	17,00	0,00		0,00	1,00
164	05:30:00	69,00	0,00		0,00	0,00
162	05:34:00	90,00	1,00	20,96	0,00	4,00
7	08:11:00	76,00	0,00		0,00	6,00
155	17:40:00	51,00	1,00	24,61	0,00	2,00
178	05:08:00	89,00	1,00	22,98	0,00	3,00
165	03:29:00	44,00	0,00		0,00	
123	03:17:00	39,00	0,00		0,00	0,00
124	09:16:00	95,00	1,00		0,00	4,00
120	12:21:00	65,00	1,00		0,00	3,00
8	23:29:00	57,00	0,00		0,00	2,00
168	08:10:00	83,00	0,00	25,62	0,00	3,00
156	02:11:00	21,00	0,00		0,00	0,00
5	05:14:00	48,00	0,00	35,92	0,00	0,00
131	03:56:00	44,00	0,00		0,00	0,00
112	01:08:00	24,00	0,00		0,00	0,00
44	10:32:00	78,00	0,00	29,40	0,00	
128	04:03:00	63,00	0,00		0,00	2,00
160	08:12:00	64,00	0,00	34,31	0,00	4,00
91	00:41:00	35,00	1,00	20,76	0,00	0,00

ctive_smokin	past_smoking	ntibiotic_prio	vaccin_flu	delay_symp	resp_rate	temp	saturation
1,00	1,00	0,00	2,00	2,00		36,00	96,00
0,00	0,00	0,00	0,00	5,00		37,40	98,00
0,00	0,00	1,00	0,00	4,00	15,00	37,00	96,00
0,00	1,00	1,00	1,00	7,00	20,00	37,10	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	19,00	38,00	94,00
		0,00		3,00		38,50	97,00
0,00	2,00	0,00	2,00	1,00	32,00	36,40	94,00
0,00	1,00	1,00	2,00	1,00		37,20	98,00
0,00	1,00	0,00		4,00	36,00	38,50	93,00
0,00	1,00	1,00	0,00	3,00	19,00	37,40	90,00
0,00	0,00	1,00	2,00	7,00		36,40	95,00
0,00	1,00	0,00	1,00	15,00		37,60	86,00
0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	20,00	37,10	97,00
0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	30,00	37,40	98,00
0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	18,00	37,50	95,00
0,00	0,00	0,00	2,00	10,00		36,60	100,00
0,00	1,00	1,00	1,00	8,00	16,00	37,00	95,00
0,00	1,00	1,00	2,00	7,00	20,00	37,20	95,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		38,20	99,00
						38,20	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	37,10	
1,00	1,00	1,00	0,00	3,00	25,00	37,10	94,00
1,00	0,00	0,00	1,00	2,00	25,00	37,10	97,00
1,00	1,00	0,00		15,00		36,00	98,00
0,00	0,00	0,00	2,00	1,00	30,00	37,10	88,00
1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	20,00	37,00	96,00
0,00	0,00	0,00	0,00	15,00	20,00	36,80	94,00
		0,00		1,00		39,90	90,00
				2,00		37,50	98,00
0,00	0,00	0,00	0,00	15,00		37,10	96,00
0,00	0,00	1,00	1,00	4,00	38,00	39,20	92,00
1,00	1,00	0,00		15,00		37,10	99,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	14,00	37,80	99,00
1,00	1,00	0,00		1,00		37,80	96,00
		0,00		15,00	30,00	37,70	92,00
0,00	2,00	0,00	0,00	3,00	15,00	37,70	95,00
		0,00	1,00	1,00		39,20	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	15,00	9,00	36,40	94,00
0,00	1,00	1,00	2,00	7,00	20,00	36,90	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	12,00	38,50	100,00
0,00	0,00		0,00	5,00	30,00	36,70	100,00
				1,00		39,00	92,00
0,00	0,00	1,00	1,00	5,00	27,00	37,90	95,00
1,00	1,00	0,00	0,00	2,00		39,40	
				2,00		39,60	98,00
0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	15,00	37,50	98,00
0,00	0,00	0,00		2,00		39,20	97,00
		0,00		1,00		38,40	98,00
		0,00		1,00		37,00	93,00

		1,00	0,00		1,00		36,90	95,00
1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	1,00	30,00	37,00	99,00
2,00	2,00	2,00	0,00	2,00	3,00	20,00	36,90	98,00
0,00	0,00	0,00	1,00		14,00	30,00	38,50	96,00
					4,00		37,20	96,00
			0,00		7,00	30,00	37,90	95,00
1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	7,00	16,00	37,20	95,00
0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	15,00	38,00	39,00	80,00
0,00	1,00	0,00	0,00		7,00		36,80	93,00
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,00	17,00	38,50	98,00
			1,00				36,60	90,00
1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	10,00	12,00	37,30	99,00
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		38,10	100,00
0,00	1,00	1,00			5,00		37,40	95,00
0,00	1,00	0,00			2,00		36,60	96,00
		0,00	1,00		2,00		37,30	97,00
					5,00		38,10	99,00
					2,00		37,00	96,00
1,00	0,00		1,00	15,00				
0,00	0,00	0,00	1,00	7,00	15,00		36,70	100,00
0,00	0,00	0,00	2,00	2,00	26,00		36,90	94,00
0,00	0,00	0,00	0,00	8,00	32,00		38,40	94,00
0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	32,00		38,40	92,00
0,00	0,00	1,00	2,00	2,00	36,00		37,80	94,00
0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	32,00		38,40	93,00
0,00	0,00	0,00	0,00	8,00	20,00		37,00	98,00
1,00	1,00	0,00	0,00	6,00	25,00		36,90	97,00
2,00	2,00	1,00	2,00	3,00	29,00		36,60	93,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	15,00		38,20	79,00
0,00	0,00	1,00	2,00	11,00			38,40	95,00
0,00	1,00	1,00	0,00	8,00	15,00		37,60	97,00
1,00	1,00	0,00	2,00	1,00	15,00		37,80	96,00
0,00	0,00	0,00	0,00	15,00			38,90	94,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00			39,20	91,00
		0,00					37,50	96,00
		0,00					38,30	93,00
0,00	1,00	0,00		1,00			37,30	94,00
1,00	1,00	0,00	0,00	3,00			37,80	96,00
0,00	2,00	0,00	0,00	2,00			37,40	96,00
0,00	1,00	0,00	1,00	3,00	33,00		36,00	92,00
0,00	1,00	0,00	1,00	7,00	17,00		36,80	93,00
1,00	1,00	0,00	0,00	1,00			39,40	98,00
				3,00			39,20	96,00
0,00	2,00	1,00	2,00	10,00	30,00		36,10	91,00
0,00	0,00	1,00	1,00	12,00	30,00		37,00	97,00
0,00	0,00	1,00	1,00	5,00	24,00		38,80	87,00
2,00	2,00	2,00	1,00	1,00			38,80	93,00
0,00	0,00	0,00	0,00	4,00			35,60	95,00
1,00	1,00	0,00		1,00			36,60	96,00
0,00	1,00	0,00	1,00	3,00	35,00		37,00	95,00

0,00	0,00	0,00	0,00		20,00	36,90	95,00
1,00	1,00	0,00	0,00	4,00	26,00	37,70	91,00
0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	22,00	36,90	93,00
0,00	0,00	0,00	2,00	1,00	26,00	38,60	92,00
				1,00	25,00	36,40	95,00
0,00	1,00	0,00	2,00	1,00	26,00	37,40	89,00
0,00	1,00	0,00	2,00	2,00		37,50	98,00
				1,00	20,00	38,60	98,00
1,00	1,00	0,00	0,00	2,00		37,20	99,00
0,00	1,00	0,00	0,00	3,00	24,00	40,00	92,00
0,00	0,00	1,00	0,00	3,00	25,00	38,90	87,00
0,00	0,00	0,00	2,00	1,00	32,00	36,50	87,00
0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	30,00	39,10	99,00
0,00	0,00	0,00	0,00	7,00	29,00	38,50	95,00
1,00	0,00	0,00		10,00		38,40	97,00
0,00	1,00	0,00	0,00	2,00	15,00	39,10	98,00
0,00	0,00	1,00	0,00	10,00	28,00	36,90	96,00
				15,00		36,60	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	15,00	38,00	96,00
0,00	2,00	0,00	2,00	2,00		39,10	95,00
		1,00		5,00	18,00	37,10	99,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		39,10	98,00
0,00		0,00				36,60	98,00
0,00	0,00	1,00		3,00		36,90	99,00
				10,00		37,60	77,00
0,00	0,00	0,00				37,50	95,00
0,00	0,00	0,00		1,00		39,00	98,00
		0,00		7,00		37,60	96,00
1,00	1,00	0,00	1,00		38,00	35,70	94,00
2,00	2,00	0,00	0,00	2,00		39,50	96,00
		1,00		2,00		35,90	94,00
0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	12,00	37,10	99,00
0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	15,00	36,60	100,00
0,00	0,00	1,00	0,00	8,00	15,00	37,20	100,00
		0,00		1,00		38,50	96,00
0,00	2,00	1,00	0,00	10,00	22,00	36,10	93,00
0,00		0,00		1,00		37,30	99,00
0,00	1,00	0,00	1,00	1,00		38,30	97,00
0,00	1,00	0,00	0,00	2,00	17,00	38,90	100,00
0,00	1,00	2,00	2,00	1,00		36,90	99,00
		0,00	0,00	1,00	24,00	37,90	97,00
0,00	1,00	0,00				37,30	97,00
1,00	0,00	0,00		15,00		36,40	99,00
						36,70	92,00
		0,00		2,00		37,40	82,00
						38,10	100,00
0,00	1,00	0,00	1,00	2,00	20,00	38,00	90,00
0,00	2,00	1,00	1,00	8,00	30,00	35,70	95,00
0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	18,00	38,20	100,00
0,00	2,00	0,00	2,00	8,00	26,00	37,00	98,00

0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	15,00	36,40	98,00
2,00	2,00	0,00	2,00	3,00		37,10	96,00
0,00	1,00	1,00	0,00	12,00	22,00	37,20	88,00
						37,10	99,00
0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	40,00	36,60	99,00
0,00	1,00	0,00	0,00		36,00	36,00	96,00
		0,00	1,00			37,60	95,00
0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	17,00	38,20	97,00
						36,30	92,00
0,00	1,00	0,00				37,50	98,00
0,00	0,00	1,00		4,00		36,70	96,00
0,00	2,00	0,00	2,00	0,00	34,00	38,00	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		38,10	98,00
		0,00		10,00		37,10	91,00
0,00	1,00	0,00		1,00		38,50	93,00
0,00	0,00	1,00	0,00	3,00	17,00	36,70	98,00
				4,00		37,50	90,00
0,00	0,00	0,00		6,00	22,00	36,10	98,00
		0,00		1,00		36,90	100,00
					21,00	36,40	100,00
				21,00		36,70	92,00
0,00	1,00	0,00	1,00	3,00	20,00	37,70	96,00
		0,00		3,00		37,00	97,00
0,00	1,00	0,00			20,00	37,90	92,00
						37,80	93,00
		0,00		5,00		38,20	96,00
		0,00		1,00	24,00	37,30	92,00
0,00	1,00	0,00		1,00		38,90	96,00
		0,00	0,00	7,00	20,00	39,70	84,00
					19,00	39,60	96,00
0,00	0,00	0,00		2,00		38,70	97,00
1,00	1,00	0,00	0,00	4,00	15,00	38,60	93,00
					16,00	38,60	95,00
		0,00				37,60	99,00
	1,00	0,00	1,00	1,00	38,00	38,10	100,00
0,00	1,00	0,00	0,00	2,00	37,00	38,90	93,00
		1,00	1,00	3,00		37,10	97,00
0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	15,00	37,00	100,00

oxygene	heart_rate	stolic_pressu	glasgow	fluA	fluB	RSV	lab_fluA
0,00	80,00	100,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	97,00	159,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	88,00	116,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	74,00	88,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	112,00	131,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	83,00	176,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	56,00	151,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	116,00	155,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9,00	81,00	146,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,00	68,00	98,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	72,00	152,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5,00	72,00	172,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	86,00	137,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	96,00	149,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	57,00	203,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	94,00	129,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	86,00	114,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	96,00	177,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	91,00	140,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	118,00	156,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	135,00	70,00	15,00	1,00	0,00	0,00	0,00
2,00	102,00	146,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	89,00	123,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	87,00	138,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
15,00	130,00	133,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	86,00	113,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	60,00	200,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	93,00	188,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	75,00	171,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	120,00	111,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	161,00	160,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	103,00	109,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	88,00	124,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	80,00	109,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	79,00	151,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	107,00	144,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	102,00	194,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	100,00	118,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	85,00	109,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	88,00	135,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,00	78,00	166,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	84,00	150,00	15,00	0,00	0,00	0,00	
5,00	79,00	192,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00
			15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	88,00	104,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	107,00	122,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	130,00	140,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	95,00	135,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	101,00	166,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00

0,00	101,00	124,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	78,00	130,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	98,00	187,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	64,00	116,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	88,00	183,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9,00	84,00	150,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	81,00	113,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	190,00	128,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	97,00	121,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	95,00	125,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	76,00	179,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	96,00	107,00	15,00	0,00	0,00	0,00	1,00
0,00	93,00	134,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	89,00	168,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	68,00	154,00	12,00	0,00	0,00	1,00	0,00
6,00	109,00	108,00	11,00	0,00	1,00	0,00	0,00
9,00	150,00	121,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	96,00	136,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
			15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	98,00	131,00	15,00	0,00	0,00	1,00	
2,00	82,00	116,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	138,00	122,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	117,00	159,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
3,00	113,00	90,00	15,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3,00	85,00	166,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	98,00	132,00	15,00	1,00	0,00	0,00	
0,00	90,00	139,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
5,00	97,00	131,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	72,00	140,00	14,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	96,00	171,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	75,00	156,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	104,00	134,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	95,00	146,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	110,00	171,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
2,00	75,00	91,00	13,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	120,00	142,00	15,00	0,00	0,00	0,00	
6,00	100,00	111,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	75,00	105,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	105,00	124,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
4,00	113,00	211,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	128,00	185,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	92,00	163,00	15,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3,00	118,00	168,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
2,00	95,00	91,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
3,00	115,00	135,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9,00	115,00	90,00	14,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	85,00	215,00	12,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	74,00	109,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	65,00	141,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	100,00	118,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00

0,00	89,00	152,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9,00	124,00	132,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,00	77,00	118,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	89,00	115,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
3,00	91,00	102,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
3,00	77,00	132,00	15,00	0,00	0,00	0,00	
0,00	89,00	164,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	78,00	201,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	75,00	122,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,00	120,00	125,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
3,00	101,00	195,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
9,00	76,00	83,00	13,00	0,00	1,00	0,00	0,00
9,00	105,00	149,00	15,00	0,00	0,00	1,00	
0,00	100,00	142,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	91,00	109,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	102,00	135,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00		147,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	74,00	124,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	98,00	112,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	108,00	148,00	15,00	1,00	0,00	0,00	
0,00	96,00	127,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	101,00	144,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	64,00	124,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	97,00	149,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	100,00	126,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	71,00	121,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	164,00	166,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	74,00	147,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	90,00	162,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	112,00	152,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	89,00	157,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	86,00	166,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	76,00	136,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	86,00	126,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	78,00	155,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	82,00	160,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	71,00	125,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	98,00	155,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	107,00	112,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	86,00	137,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
3,00	102,00	154,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	69,00	125,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	111,00	129,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	86,00	145,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	85,00	155,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	70,00	108,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
4,00	94,00	103,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	115,00	114,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	125,00	165,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
9,00	84,00	135,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00

0,00	109,00	106,00	15,00	0,00	1,00	0,00	
0,00	100,00	136,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	75,00	165,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	69,00	126,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	101,00	119,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	84,00	148,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	101,00	121,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	104,00	95,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	122,00	131,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	82,00	118,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	66,00	171,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	73,00	99,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	74,00	160,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	81,00	174,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	100,00	109,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	134,00	115,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5,00	76,00	114,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	87,00	104,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	94,00	123,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,00		171,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	73,00	148,00	15,00	0,00	0,00	0,00	
0,00	86,00	194,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	95,00	174,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,00	66,00	186,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	98,00	169,00	15,00	0,00	1,00	0,00	
0,00	84,00	138,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
4,00	90,00	167,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	98,00	144,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	101,00	106,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	127,00	109,00	15,00	0,00	0,00	1,00	
0,00	96,00	115,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
0,00	76,00	131,00	15,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,00	103,00	136,00	15,00	0,00	1,00	0,00	
0,00	69,00	117,00	15,00	0,00	0,00	0,00	
9,00	93,00	165,00	15,00	1,00	0,00	0,00	1,00
2,00	126,00	138,00	15,00	0,00	0,00	1,00	0,00
0,00	70,00	113,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00	77,00	126,00	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00

lab_fluB	discharged	length_hosp	death	_patient_e	n_admission
0,00	1,00		0,00	68,00	8,00
0,00	1,00		0,00	70,00	8,00
1,00	1,00		0,00	61,00	9,00
1,00	0,00	9,00	0,00	57,00	9,00
0,00	1,00		0,00	49,00	9,00
0,00	0,00	13,00	0,00	64,00	9,00
0,00	1,00		0,00	45,00	10,00
0,00	1,00		0,00	59,00	7,00
0,00	0,00	15,00	0,00	53,00	9,00
1,00	0,00	7,00	0,00	52,00	9,00
0,00	1,00		0,00		13,00
1,00	0,00	5,00	0,00	54,00	7,00
1,00	0,00	15,00	0,00	52,00	7,00
0,00	0,00	6,00	1,00	61,00	7,00
0,00	1,00		0,00	63,00	7,00
0,00	1,00		0,00	60,00	7,00
0,00	0,00	5,00	0,00	55,00	7,00
0,00	1,00		0,00	60,00	8,00
0,00	1,00		0,00	45,00	11,00
1,00	1,00		0,00	45,00	8,00
0,00	1,00		0,00	27,00	4,00
0,00	0,00	5,00	0,00	43,00	4,00
0,00	0,00	3,00	0,00	44,00	6,00
1,00	1,00		0,00	31,00	6,00
0,00	0,00	4,00	1,00	43,00	12,00
0,00	1,00		0,00	30,00	12,00
0,00	1,00		0,00	43,00	12,00
1,00	1,00		0,00	38,00	10,00
0,00	1,00		0,00	36,00	10,00
0,00	1,00		0,00	36,00	10,00
0,00	0,00	5,00	0,00	36,00	11,00
1,00	1,00		0,00	39,00	11,00
0,00	1,00		0,00	53,00	11,00
0,00	1,00		0,00	44,00	11,00
0,00	0,00	1,00	0,00	45,00	6,00
0,00	1,00		0,00		7,00
1,00	0,00	8,00	0,00	47,00	7,00
0,00	0,00	4,00	0,00	44,00	8,00
0,00	0,00	11,00	0,00		10,00
0,00	1,00		0,00	60,00	11,00
0,00	0,00	3,00	0,00	44,00	11,00
	1,00		0,00	45,00	11,00
0,00	0,00	8,00	1,00	75,00	9,00
0,00	1,00		0,00	39,00	11,00
1,00	1,00		0,00	49,00	11,00
0,00	1,00		0,00	25,00	7,00
0,00	1,00		0,00	16,00	7,00
0,00	1,00		0,00	18,00	7,00
0,00	0,00	4,00	0,00	18,00	7,00

0,00	1,00		0,00	18,00	7,00
0,00	0,00	2,00	0,00	62,00	2,00
0,00	0,00	4,00	0,00	62,00	11,00
1,00	1,00		0,00	29,00	11,00
0,00	1,00		0,00	26,00	5,00
0,00	0,00	1,00	1,00	28,00	5,00
1,00	1,00		0,00	66,00	12,00
0,00	0,00	23,00	0,00	45,00	11,00
0,00	0,00	5,00	0,00	37,00	10,00
1,00	1,00		0,00	68,00	17,00
0,00	0,00	16,00	0,00	56,00	10,00
0,00	1,00		0,00		10,00
0,00	1,00		0,00		5,00
1,00	1,00		0,00	47,00	4,00
0,00	1,00		0,00	46,00	2,00
1,00	0,00	3,00	0,00	55,00	7,00
1,00	0,00	8,00	0,00	55,00	12,00
0,00	1,00		0,00	59,00	12,00
0,00	1,00		0,00	59,00	12,00
	1,00		0,00	46,00	10,00
1,00	0,00	9,00	0,00	63,00	10,00
0,00	0,00	4,00	0,00	55,00	11,00
0,00	1,00		0,00	31,00	7,00
0,00	1,00		0,00	36,00	4,00
1,00	1,00		0,00	60,00	2,00
0,00	1,00		0,00	46,00	6,00
1,00	1,00		0,00	67,00	12,00
1,00	0,00	3,00	1,00	60,00	12,00
1,00	0,00	4,00	0,00	53,00	12,00
0,00	1,00		0,00		12,00
1,00	1,00		0,00	71,00	10,00
0,00	1,00		0,00	57,00	12,00
0,00	1,00		0,00	69,00	16,00
0,00	0,00	9,00	0,00	59,00	12,00
1,00	0,00	12,00	1,00	58,00	5,00
	1,00		0,00	61,00	3,00
0,00	0,00	38,00	0,00	52,00	3,00
1,00	1,00		0,00		9,00
1,00	1,00		0,00		10,00
0,00	0,00	4,00	1,00	74,00	11,00
0,00	0,00	7,00	0,00	76,00	10,00
0,00	1,00		0,00	75,00	10,00
0,00	0,00	7,00	0,00	61,00	14,00
0,00	0,00	27,00	0,00		5,00
0,00	0,00	7,00	0,00	71,00	13,00
0,00	0,00	6,00	1,00	52,00	12,00
0,00	0,00	14,00	0,00		12,00
0,00	0,00	3,00	0,00	74,00	12,00
0,00	1,00		0,00	78,00	12,00
0,00	1,00		0,00	58,00	12,00

0,00	1,00		0,00		10,00
0,00	0,00	7,00	0,00	58,00	10,00
0,00	0,00	3,00	0,00		10,00
0,00	1,00		0,00	46,00	12,00
0,00	0,00	11,00	0,00		12,00
	0,00	6,00	0,00	84,00	8,00
0,00	0,00	15,00	0,00		8,00
0,00	1,00		0,00		8,00
0,00	1,00		0,00		5,00
0,00	0,00	3,00	0,00		6,00
0,00	0,00	2,00	0,00	42,00	2,00
1,00	0,00	0,00	1,00		2,00
	0,00	2,00	0,00		4,00
1,00	1,00		0,00	43,00	2,00
0,00	0,00	15,00	0,00	52,00	10,00
1,00	0,00	7,00	0,00	66,00	10,00
0,00	1,00		0,00	70,00	10,00
0,00	1,00		0,00	55,00	9,00
0,00	1,00		0,00	66,00	9,00
	1,00		0,00	57,00	7,00
0,00	1,00		0,00	64,00	9,00
0,00	1,00		0,00	70,00	12,00
0,00	0,00	8,00	0,00	62,00	12,00
0,00	1,00		0,00	64,00	12,00
0,00	0,00	24,00	0,00	64,00	12,00
0,00	1,00		0,00	44,00	6,00
0,00	0,00	2,00	0,00	30,00	8,00
1,00	1,00		0,00	28,00	2,00
0,00	0,00	1,00	0,00	30,00	4,00
0,00	1,00		0,00	32,00	4,00
1,00	1,00		0,00	34,00	10,00
0,00	0,00	13,00	0,00	64,00	10,00
0,00	1,00		0,00	50,00	10,00
0,00	1,00		0,00	48,00	6,00
1,00	1,00		0,00	47,00	6,00
0,00	1,00		0,00	64,00	6,00
0,00	0,00	6,00	0,00	48,00	6,00
0,00	1,00		0,00	53,00	10,00
0,00	1,00		0,00	64,00	10,00
1,00	0,00	4,00	0,00	57,00	9,00
0,00	0,00	4,00	0,00	51,00	9,00
0,00	0,00	35,00	0,00	50,00	8,00
0,00	1,00		0,00	51,00	13,00
0,00	0,00	8,00	0,00	51,00	13,00
1,00	1,00		0,00	56,00	13,00
1,00	1,00		0,00	58,00	8,00
1,00	0,00	19,00	0,00	49,00	10,00
0,00	0,00	6,00	0,00	52,00	4,00
0,00	1,00		0,00	41,00	4,00
0,00	0,00	4,00	0,00	42,00	7,00

	1,00		0,00	44,00	8,00
0,00	1,00		0,00		10,00
1,00	0,00	3,00	0,00	51,00	10,00
0,00	1,00		0,00	50,00	11,00
0,00	0,00	6,00	0,00		11,00
0,00	0,00	4,00	0,00	50,00	11,00
0,00	0,00	1,00	0,00	55,00	10,00
0,00	0,00	4,00	0,00		4,00
0,00	1,00		0,00	56,00	17,00
0,00	1,00		0,00	63,00	11,00
0,00	0,00	7,00	0,00	64,00	11,00
0,00	0,00	21,00	0,00	53,00	10,00
0,00	0,00	4,00	0,00	55,00	12,00
1,00	0,00	10,00	0,00	55,00	12,00
0,00	0,00	2,00	0,00	62,00	6,00
0,00	1,00		0,00	48,00	6,00
0,00	1,00		0,00	42,00	3,00
0,00	0,00	8,00	0,00	41,00	12,00
0,00	1,00		0,00	54,00	5,00
0,00	1,00		0,00	57,00	13,00
	1,00		0,00	59,00	13,00
1,00	1,00		0,00		10,00
0,00	1,00		0,00	46,00	7,00
0,00	0,00	3,00	0,00	45,00	7,00
	1,00		0,00	44,00	8,00
1,00	1,00		0,00	40,00	4,00
0,00	0,00	41,00	1,00	33,00	3,00
0,00	0,00	6,00	1,00	33,00	10,00
0,00	0,00	6,00	0,00	53,00	11,00
	0,00	9,00	0,00	51,00	11,00
0,00	1,00		0,00	50,00	9,00
1,00	1,00		0,00	47,00	11,00
	1,00		0,00	53,00	13,00
	1,00		0,00	56,00	13,00
0,00	0,00	6,00	0,00	72,00	5,00
0,00	0,00	3,00	0,00	43,00	12,00
0,00	0,00	4,00	0,00	53,00	17,00
0,00	1,00		0,00	54,00	11,00