

DOSAGE DU (1-3)- β -D-GLUCANE SÉRIQUE (RÉFÉRENCE – 2015.02.04)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : CHU de Québec – Hôtel-Dieu de Québec
- 1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 23 décembre 2015
- 1.3 **Date de publication de l'avis** : 22 février 2016

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r François Rousseau et la D^{re} Annie-Claude Labbé n'ont pas participé aux délibérations et ils se sont retirés au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour le présent avis, l'expert consulté est le D^r Claude Lemieux, microbiologiste-infectiologue à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM.

2 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

2.1 Nom de l'analyse

Dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique (Essai Fungitell^{MD})

2.2 Description brève de l'analyse et précisions techniques et cliniques

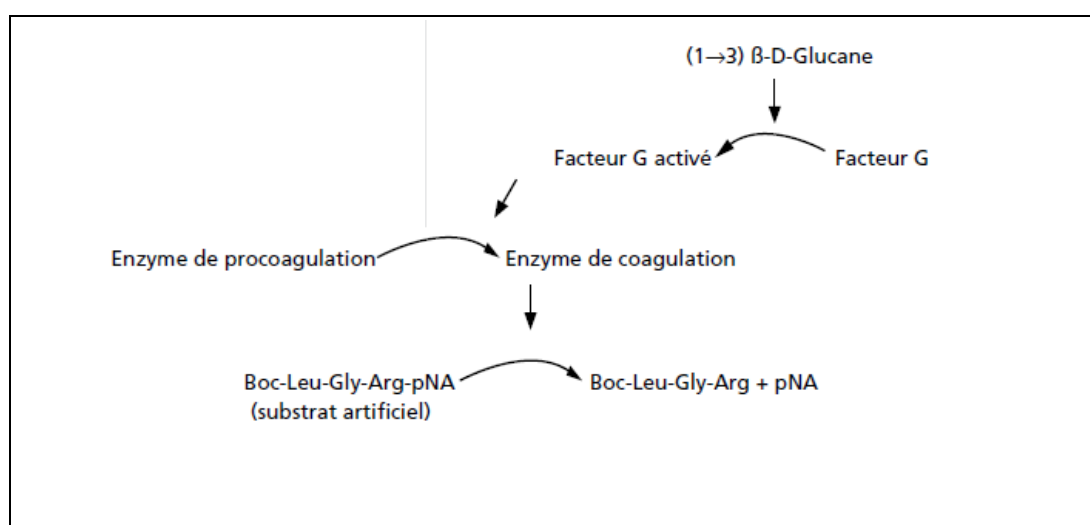
La molécule (1-3)- β -D-glucane (BDG) est un composant de la paroi cellulaire de plusieurs champignons. Le dosage quantitatif du BDG est basé sur une modification du mécanisme du

lysate d'amibocyte du limule. Les amibocytes du limule ont la propriété de libérer des facteurs de coagulation lorsqu'ils sont en présence de BDG.

Le BDG active une protéase spécifique à la sérine (facteur G). Le facteur G activé convertit l'enzyme de procoagulation en enzyme de coagulation active qui clive le p-nitroaniline (pNA) d'un substrat peptidique artificiel. La quantité de pNA ainsi libérée est mesurée par son absorbance à 405 nm (figure 1). La concentration en BDG est extrapolée à partir d'une courbe standard. L'essai Fungitell^{MD} est réalisé dans des microplaques sans étapes de lavage. Les valeurs de BDG obtenues sont interprétées comme suit [ACCI, 2011] :

- < 60 pg/ml : négatif;
- 60 à 79 pg/ml : indéterminé;
- ≥ 80 pg/ml : positif.

Figure 1 Mécanisme du lysat d'amibocyte



Source : Dépliant de la trousse Fungitell^{MD} [ACCI, 2011].

2.3 Modalités d'administration du test

Les prélèvements sanguins sont stabilisés par centrifugation puis les sérums sont acheminés au laboratoire de microbiologie de l'Hôtel-Dieu du CHU de Québec. Les prélèvements doivent être accompagnés d'une description des manifestations cliniques suggestives d'infections fongiques profondes et des conditions prédisposantes du patient.

Il s'agit d'une analyse dite de « court délai » qui sera faite dans les 3 à 4 jours ouvrables.

2.4 Société ou développeur

La trousse Fungitell^{MD} a été développée par Associates of Cape Cod, Inc. (ACCI).

2.5 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Santé Canada : 82 148, délivré le 2 mars 2010

FDA : 866.3050, délivré le 22 mars 2004

2.6 Valeur pondérée : 197,14

3 CONTEXTE

3.1 Patients ciblés

Les patients gravement malades et immunosupprimés qui risquent de développer des infections fongiques invasives (IFI) telles que l'aspergillose, la candidose et la pneumocystose et qui présentent des symptômes compatibles.

3.2 Description des maladies visées

Candidose invasive

Au Canada, des mycètes du genre *Candida* sont observés dans 85 % des cas d'IFI [Haider *et al.*, 2014]. Au Québec, 453 cas de candidose invasive (CI) ont été répertoriés entre 2003 et 2005, soit un taux d'incidence annuel équivalant à 3 cas par 100 000 habitants [St-Germain *et al.*, 2008]. Le diagnostic différentiel de la CI constitue un défi clinique important, puisque la majorité des symptômes sont non spécifiques. Les premières manifestations sont celles de la septicémie et les cultures peuvent se révéler positives tardivement en cours d'infection [Enoch *et al.*, 2006]. Suivant un diagnostic de CI, la probabilité de survie à 90 jours est de 59 % [Haider *et al.*, 2014].

Aspergillose invasive

Des *Aspergillus* sont observés dans 14,4 % des cas d'IFI au Canada [Haider *et al.*, 2014]. L'aspergillose pulmonaire invasive est la principale manifestation de l'infection par des *Aspergillus spp.* chez des patients immunovulnérables. Elle se manifeste par une invasion du parenchyme pulmonaire et de l'inflammation, et elle peut se répandre par voie hématogène [Barnes et Marr, 2006]. La vitesse de progression de l'infection et l'évidence des symptômes varient selon le niveau d'immunosuppression. En effet, jusqu'à un tiers des cas d'aspergillose invasive (AI) peuvent être asymptomatiques, ce qui rend le diagnostic différentiel plus complexe [Enoch *et al.*, 2006]. Suivant un diagnostic d'AI, la probabilité de survie à 90 jours est de 66 % [Haider *et al.*, 2014].

Pneumocystose

Pneumocystis jirovecii est observé dans 4,9 % des IFI au Canada [Haider *et al.*, 2014]. La pneumocystose est une infection respiratoire opportuniste sévère. Le début de l'infection peut être insidieux et se dérouler sur plusieurs semaines ou être fulminant et progresser rapidement en quelques jours. Les principaux symptômes de la pneumocystose sont l'hypoxie, la fièvre, une toux sèche et des difficultés respiratoires [Gigliotti *et al.*, 2014]. Lorsque l'état de santé se dégrade au point de nécessiter une admission aux soins intensifs et une assistance ventilatoire, le taux de mortalité devient supérieur à 80 % [Tellez *et al.*, 2008].

3.3 Nombre de patients visés

Aucun nombre n'a été avancé par le demandeur. Toutefois, ce dernier a constaté que le recours à cette analyse a augmenté de 150 % à 200 % annuellement au cours des trois dernières années pour atteindre 440 demandes en 2014-2015.

3.4 Spécialités médicales concernées

Infectiologie, hémato-oncologie, pneumologie, soins intensifs, médecine interne

3.5 Données médico-administratives

Selon les données du ministère de la Santé et des Services sociaux, 186 analyses de dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique ont été effectuées en 2013-2014 et 440 en 2014-2015. Ces analyses ont été réparties entre deux laboratoires américains : Beacon Diagnostics Laboratory et Mira Vista Diagnostics (tableau 1³⁹). Les deux laboratoires utilisent la trousse Fungitell^{MD} pour doser le BDG.

Tableau 1 Envois hors réseau relativement au dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique

ANNÉE	BEACON DIAGNOSTICS			MIRA VISTA			MONTANT GLOBAL (\$)
	VOLUME ANNUEL	COÛT UNITAIRE (\$)	COÛT TOTAL (\$)	VOLUME ANNUEL	COÛT UNITAIRE (\$)	COÛT TOTAL (\$)	
2012-2013	138	120	17 267	-	-	-	17 267
2013-2014	173	128,62 à 136,25	22 546	16	97,84 à 118,44	1 833	24 379

La recherche de l'antigène d'*Aspergillus*, galacto-mannane, et la recherche en immunofluorescence de *Pneumocystis jirovecii* ont respectivement été réalisées à 9 616 et 2 788 reprises pendant l'année financière 2014-2015 au Québec (tableau 2⁴⁰).

Tableau 2 Données médico-administratives québécoises d'analyses reliées au (1-3)- β -D-glucane pour la période 2014-2015

ANALYSE	CODE	VALEUR PONDÉRÉE (UNITÉS)	VOLUME	VALEUR ANNUELLE (\$)
Galacto-mannane	41001	31	9616	298 096
Pneumocystis immunofluorescence	41154	61	2788	170 068

3.6 Brève description de la situation actuelle

Le diagnostic de la candidose invasive repose actuellement sur la prise d'hémocultures dont la sensibilité est limitée (50 %), ce qui engendre des faux négatifs [Clancy et Nguyen, 2013]. Pour cette raison, les patients présentant des symptômes compatibles avec la CI sont traités avec des antifongiques sans attendre le résultat des hémocultures⁴¹.

Pour l'aspergillose invasive, le diagnostic repose sur la tomodensitométrie (présence de nodules pulmonaires), la recherche de galacto-mannane et l'isolement d'un *Aspergillus* à partir d'une culture de liquide broncho-alvéolaire. La sensibilité de la culture et de l'analyse en microscopie est d'environ 50 % [Schelenz *et al.*, 2015].

Pour la pneumocystose, le diagnostic repose sur la tomodensitométrie (opacité pulmonaire typique) et la mise en évidence de kystes de *P. jirovecii* par microscopie en immunofluorescence sur un liquide broncho-alvéolaire [Huang *et al.*, 2011].

3.7 Brève description des avantages évoqués de l'analyse proposée

Selon le centre demandeur, le test proposé permettra de confirmer ou d'infirmar la présence d'une infection fongique profonde suspectée.

39. Information fournie par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

40. Information fournie par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

41. Communications personnelles avec le D^r Claude Lemieux, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Notre-Dame du CHUM (10 septembre 2015).

Le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique (BDG) est utile en dépistage de la pneumocystose, puisqu'il est à la fois non effractif et suffisamment sensible pour permettre d'écarter un diagnostic de pneumocystose sans procédures effractives [Onishi *et al.*, 2012].

Le dosage combiné du BDG et du galacto-mannane est utile pour confirmer un diagnostic d'aspergillose invasive [Lu *et al.*, 2011].

L'obtention de deux résultats positifs consécutifs pour un patient chez qui on suspecte une infection fongique invasive permet de confirmer le diagnostic [Lamoth *et al.*, 2012].

Le dosage du BDG est un test permettant de poser un diagnostic d'IFI plus rapidement qu'avec les méthodes diagnostiques conventionnelles. Son dosage répété chez des patients à risque de développer une IFI permet de déceler des preuves de celle-ci jusqu'à 25 jours précédant l'apparition de la fièvre [Senn *et al.*, 2008].

4 DONNÉES PROBANTES

4.1 Valeur diagnostique

La revue des écrits a permis de repérer cinq méta-analyses concernant la performance du dosage du BDG relativement au diagnostic des IFI et de la pneumocystose. Un tableau-synthèse du devis des méta-analyses est présenté à l'annexe A.

Les publications retenues relativement au diagnostic des IFI sont les suivantes :

- Hou et ses collègues [2015] (11 études de cohorte prospective);
- Onishi et ses collègues [2012] (31 études traitant seulement des infections invasives à *Candida* et à *Aspergillus*);
- Lamoth et ses collègues [2012] (6 études de cohorte incluant plus de 50 % de patients en hémato-oncologie et à risque de développer une IFI);
- Lu et ses collègues [2011] (13 études incluant des patients immunosupprimés ou à risque de développer une IFI).

Les publications retenues relativement au diagnostic de la pneumocystose sont les suivantes :

- Karageorgopoulos et ses collègues [2013] (14 études);
- Onishi et ses collègues [2012] (12 études).

Les méta-analyses traitant du diagnostic des IFI ont toutes utilisé les critères de l'EORTC/MSG comme référence diagnostique (annexe B). De plus, d'autres comparateurs ont pu être employés, tels que les résultats d'autopsie (Lu, Hou et Karageorgopoulos), d'hémocultures, de cultures de matériel stérile (Hou), d'examens histopathologiques (Hou et Karageorgopoulos), de cytologie ou de microscopie (Onishi et Karageorgopoulos) et de PCR (Karageorgopoulos).

Pour certaines méta-analyses, l'admissibilité des études reposait également sur la présence d'une variété d'agents pathogènes ou, au contraire, sur la présence de pathogènes spécifiques. Afin de ne pas surestimer la spécificité du test pour déceler le BDG, les études primaires ayant recruté des patients sains comme témoins n'ont été retenues dans aucune méta-analyse, à l'exception de celle d'Onishi et ses collègues [2012]. Une analyse de sous-groupe de laquelle les témoins sains ont été exclus a toutefois été réalisée.

Infections fongiques invasives (performances globales)

Les données de performance globale sont présentées au tableau 3. De façon générale, le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique relativement au diagnostic des infections fongiques invasives présente les données de performance suivantes :

- Sensibilité de 61,5 % à 80 %;
- Spécificité de 82 % à 90,8 %;
- Aire sous la courbe ROC de 0,85 à 0,89. Hou et ses collègues [2015] précisent qu'une aire sous la courbe ROC entre 0,80 et 0,90 indique que l'analyse présente une bonne performance. Quant à Onishi, il conclut que la performance diagnostique du BDG pour les IFI est modérée;
- Rapport de cotes diagnostiques de 16,3 à 25,7.

Une hétérogénéité significative était observable entre les résultats des études incluses dans trois des méta-analyses ($I^2 = 71,6 \%$, 79% et $74,35 \%$) [Hou *et al.*, 2015; Lamoth *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2012]. Quant à la quatrième, une hétérogénéité élevée a été remarquée sur tous les indices (données non fournies) [Lu *et al.*, 2011].

Tableau 3 Performance globale du BDG pour détecter les infections fongiques invasives

ÉTUDE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]	HÉTÉROGÉNÉITÉ ENTRE LES ÉTUDES
Hou, 2015 (11)	75 [63-84]	87 [81-92]	19,53 [11,16-34,18]	0,89 [0,86-0,91]	$I^2 = 74,35 \%$
Onishi, 2012 (31)	80 [77-82]	82 [81-83]	25,7 [15,0-44,1]	0,88 [0,82-0,93]	$Q = 144,33$ $P < 0,001$ $I^2 = 79 \%$
Lamoth, 2012* (5)	61,5 [48,3-73,2]	90,8 [83,4-95,1]	16,30 [6,52-40,76]	ND	$P = 0,007$ $I^2 = 71,6 \%$
Lu, 2011 (13)	76 [67-83]	85 [73-92]	18,04 ⁴²	0,85 [0,81-0,88]	Hétérogénéité élevée notée sur tous les indices (données non fournies)

Sigles : ND : non déterminé; RC : rapport de cotes.

*Les analyses ont été réalisées selon que la définition d'un positif est l'obtention d'un seul résultat ou de deux résultats consécutifs au-dessus de la valeur seuil. Les données de l'étude de Lamoth qui ont été retenues par l'INESSS pour l'analyse sont celles basées sur l'obtention d'un seul résultat.

42. Le rapport de cotes diagnostiques a été calculé par l'INESSS en divisant le rapport de vraisemblance positif ($LR+ = 5,05$) par le rapport de vraisemblance négatif ($LR- = 0,28$) : $RC = LR+/LR-$.

Analyses de sous-groupes

1. Performances du test pour déceler le BDG relativement au diagnostic de l'AI et de la CI

Les valeurs de sensibilité et de spécificité établies pour le diagnostic de l'AI et de la CI individuellement sont semblables pour les deux types d'infection et entre les méta-analyses (sensibilité : 57 % à 81 % et spécificité : 77 % à 83 %), à l'exception de celles déterminées par Lamoth (AI et CI : spécificité 97 %) (tableaux 4 et 5).

Tableau 4 Performances du BDG pour la candidose invasive

ÉTUDE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]
Hou, 2015 (4)	80 [67-90]	77 [67-89]	25,43 [13,10-49,86]	0,88 [0,83-0,98]
Onishi, 2012 (19)	81 [77-85]	81 [80-83]	25,7 [12,9-51,2]	0,90 [0,85-0,95]
Lamoth, 2012 (2)	73 [57-85]	97 [95-98]	177,6 [16,1-1954,2]	ND
Lu, 2011 (8)	77,9 [ND]	ND	ND	ND

Tableau 5 Performances du BDG pour l'aspergillose invasive

ÉTUDE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]
Hou, 2015 (6)	73 [62-86]	81 [64-85]	23,15 [10,40-58,90]	0,85 [0,70-0,95]
Onishi, 2012 (17)	77 [71-82]	83 [82-85]	23,2 [9,9-54,4]	0,86 [0,77-0,94]
Lamoth, 2012 (4)	57 [33-83]	97 [96-98]	79,1 [21,0-298,6]	ND
Lu, 2011 (11)	76,8 [ND]	ND	ND	ND

En combinant l'usage du BDG et du galacto-mannane pour confirmer les cas d'aspergillose invasive, la sensibilité diminuait à 55 % alors que la spécificité augmentait à 98 % [IC95 % : 95-99] (tableau 6) [Lu *et al.*, 2011].

Tableau 6 Performances du BDG combiné au galacto-mannane pour l'aspergillose invasive

ÉTUDE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]
Lu, 2011 (7)	55 [44-61]	98 [95-99]	58,29 ⁴³	0,80 [0,76-0,83]

2. Performances du test pour déceler le BDG relativement à la trousse Fungitell^{MD}

Les données de performance combinées de la trousse Fungitell^{MD} pour le diagnostic des IFI sont présentées au tableau 7. Globalement, la trousse présente une sensibilité de 70 % à 82 %, une spécificité de 77 % à 86 %, un rapport de cotes de 11,22 à 26,52 et une aire sous la courbe ROC de 0,80 à 0,90. Lu et ses collègues ont noté que la trousse offrant la plus grande sensibilité était Fungitec^{MD} (86 %) et que celle offrant la plus grande spécificité était Wako^{MD} (97 %). Lamoth conclut que les différentes trousses présentent une performance diagnostique similaire. Par contre, dans l'analyse d'Onishi, la performance diagnostique de Fungitell^{MD} est statistiquement plus faible que celle de Fungitec G^{MD} et de Wako^{MD} (valeurs p non fournies).

43. Le rapport de cotes diagnostiques a été calculé par l'INESSS en divisant le rapport de vraisemblance positif (LR+ = 27,98) par le rapport de vraisemblance négatif (LR- = 0,48) : RC = LR+/LR-.

Tableau 7 Performance des différentes trousse de dosage du (1-3)- β -D-glucane pour le diagnostic des infections fongiques invasives

ÉTUDE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]
Hou, 2015 Fungitell ^{MD} (6)	82 [68-90]	86 [77-92]	26,52 [11,72-60,07]	0,90 [0,88-0,93]
Onishi, 2012 Fungitell ^{MD} (15) Fungitec ^{MD} (7) Wako ^{MD} (5)	75 [71-79] 89 [83-93] 84 [77-90]	77 [75-79] 90 [88-92] 90 [87-92]	12,0 [6,1-23,7] 100,7 [23,2-437,6] 60,1 [11,2-321,3]	0,86 [0,79-0,93] 0,96 [0,96-1,00] 0,94 [0,86-1,00]
Lamoth, 2012 Fungitell ^{MD} (4) Wako ^{MD} et Maruha ^{MD} (2)	70 [ND] 76 [ND]	81 [ND] 77 [ND]	ND ND	0,8002 [ND] 0,8448 [ND]
Lu, 2011 Fungitell ^{MD} (8) Fungitec ^{MD} (ND) Wako ^{MD} (ND)	75 [67-82] 86 [ND] 63 [ND]	79 [61-90] ND 97 [ND]	11,22 ⁴⁴ ND ND	0,80 [0,76-0,83] ND ND

3. Performances du test pour déceler le BDG relativement aux caractéristiques de la population cible

La performance de l'analyse en fonction de différentes populations a également été évaluée par Lu et ses collègues (tableau 8). Globalement, le test pour déceler le BDG présente de meilleures données de performance relativement au diagnostic d'une IFI chez les patients atteints de désordres hématologiques comparativement à ceux qui ont reçu une greffe d'organe (sensibilité : 76 % contre 66 %, spécificité : 95 % contre 45 %). Toutefois, cette conclusion devrait être interprétée avec précaution, puisqu'une hétérogénéité significative existe entre les données présentées pour les différentes populations (données non fournies).

Tableau 8 Performances diagnostiques du BDG chez des patients présentant différents facteurs de risque

PARAMÈTRES (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]
Désordres hématologiques (5)	76 [63-89]	95 [90-99]
Patients admis aux soins intensifs (2)	82 [63-100]	67 [26-100]
Receveurs d'une greffe d'organe (2)	66 [42-90]	45 [3-86]

Pneumocystose (performances globales)

Les méta-analyses traitant spécifiquement du diagnostic de la pneumocystose par le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique présentent respectivement les données de performance suivantes [Karageorgopoulos *et al.*, 2013; Onishi *et al.*, 2012] :

- Sensibilité de 94,8 et 96 %;
- Spécificité de 84 et 86,3 %;
- Aire sous la courbe ROC de 0,96 et 0,965;

44. Le rapport de cotes diagnostiques a été calculé par l'INESSS en divisant le rapport de vraisemblance positif (LR+ = 3,59) par le rapport de vraisemblance négatif (LR- = 0,32) : RC = LR+/LR-.

- Rapport de cotes diagnostique de 102,3 et 113,7. L'hétérogénéité des résultats obtenus selon les diverses études retenues de ces deux méta-analyses n'était pas significative.

Karageorgopoulos et ses collègues [2013] ont déterminé que le BDG a une sensibilité de 94,8 % et une spécificité de 86,3 % pour le diagnostic de la pneumocystose chez des patients porteurs du VIH ainsi que chez ceux présentant des hémopathies malignes ou d'autres facteurs de risque sous-jacents. Ils ajoutent que le rapport de vraisemblance négatif (*negative likelihood ratio*) de 0,06 [IC95 % : 0,03-0,11] indique qu'il est peu probable d'obtenir un résultat négatif chez un patient atteint de pneumocystose. Finalement, l'aire sous la courbe ROC > 0,90 indique une précision diagnostique très élevée du BDG pour le diagnostic de la pneumocystose.

Tous deux concluent que la sensibilité observée du BDG permet son utilisation comme test de dépistage de la pneumocystose [Karageorgopoulos *et al.*, 2013; Onishi *et al.*, 2012] (tableau 9).

Tableau 9 Performance globale du dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique pour le dépistage de la pneumocystose

MÉTA-ANALYSE (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	RAPPORT DE COTES [IC95 %]	AIRE SOUS LA COURBE ROC [IC95 %]	HÉTÉROGÉNÉITÉ ENTRE LES ÉTUDES
Karageorgopoulos, 2013 (14)	94,8 [90,8-97,1]	86,3 [81,7-89,9]	113,7 [55,7-232,3]	0,965 [0,945-0,978]	Q = ND P = 0,31 I^2 = ND
Onishi, 2012 (12)	96 [92-98]	84 [83-86]	102,3 [59,2-176,6]	0,96 [0,94-0,99]	Q = 7,24 P = 0,77 I^2 = 0 %

Abréviation : ND : non déterminé.

4.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue, puisque la recherche du (1-3)- β -D-glucane sérique n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de l'infection fongique.

4.3 Valeur thérapeutique

Aucune étude n'a été retenue, puisque la recherche du (1-3)- β -D-glucane sérique n'a pas pour objectif d'orienter ou de modifier les choix de traitement.

4.4 Validité analytique

Données de la trousse Fungitell^{MD}

Pour la détection des IFI (y inclus la cryptococcose), les données de validation apparaissant dans la monographie de la trousse Fungitell^{MD} présentent une sensibilité de 65,0 % [IC95 % : 60,1-70,0] et une spécificité de 81,1 % [IC95 % : 77,1-85,2]. La sensibilité de la trousse était de 69,5 % [IC95 % : 61,2-77,8] chez les patients recevant un traitement antifongique et de 75,0 % [IC95 % : 57,7-92,3] chez ceux qui n'en recevaient pas [ACCI, 2011].

Pour la détection de la CI, la trousse Fungitell^{MD} a présenté une sensibilité de 82,9 % sur une sérothèque de 175 échantillons [ACCI, 2011].

La répétabilité de la trousse Fungitell^{MD} a été déterminée par la reprise de 6 spécimens par 3 centres médicaux à 3 jours différents. Les variations intraessais et interessais ont respectivement été de 0,9 à 28,9 % et de 3,9 à 23,8 %. La comparaison des résultats de 285 spécimens testés par le fabricant et quatre centres hospitaliers a donné lieu à une reproductibilité intercentres de 96,4 % [ACCI, 2011].

Limites du test :

- *Cryptococcus spp.* produit de faibles taux de BDG;
- Les zygomycètes, dont *Absidia spp.*, *Mucor spp.* et *Rhizopus spp.*, ne sont pas connus pour produire du BDG;
- *Blastomyces dermatitidis* en phase de levure produit peu de BDG;
- Certains individus ont des taux de BDG qui tombent dans la zone indéterminée.

Les conditions suivantes spécifiques aux échantillons peuvent créer une interférence avec un résultat précis de dosage Fungitell^{MD} :

- Hémolyse
- Lipémie
- Présence de bilirubine
- Sérum trouble

Validation externe de la trousse Fungitell^{MD}

L'Associated Regional University Pathologists Inc. (ARUP) a réalisé une étude de validation de la trousse Fungitell^{MD} pour contribuer au diagnostic des IFI [Pickering, 2005]. Le dosage du BDG a été réalisé sur des échantillons sériques provenant de donneurs sains (36), d'hémocultures positives à levures (15) et à bactéries (25) et de patients chez qui on suspectait l'histoplasmosse (16) ou l'aspergillose (64). Les résultats obtenus ont été interprétés en fonction des valeurs seuils recommandées de la trousse Fungitell^{MD}. Celle-ci a présenté une sensibilité de 93,3 % et une spécificité de 77,2 %.

Afin de vérifier la reproductibilité de la trousse entre les divers laboratoires, l'ARUP a effectué une mesure du BDG sur 49 spécimens et les a acheminés au fabricant pour comparaison. Neuf (9) échantillons ont présenté des résultats discordants entre les 2 centres. Un coefficient de corrélation (R^2) de 0,9892 a été calculé [Pickering *et al.*, 2005].

La reproductibilité interessai du test pour détecter le BDG a été mesurée pendant 3 jours à partir de 15 sérums de concentration variant de 85 pg/ml à 2197 pg/ml. Le coefficient de variation (CV) maximal enregistré était de 16,8 %, et ce, pour un spécimen d'une concentration de 85 pg/ml de BDG. La reproductibilité intraessai a été analysée avec quatre sérums testés en triplicata lors d'un même essai. Un CV maximal de 4,8 % a été obtenu avec un spécimen d'une concentration de 181 pg/ml de BDG [Pickering *et al.*, 2005].

Les bactéries *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Nocardia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus spp.* peuvent générer des résultats faux positifs au dosage du BDG [Koncan *et al.*, 2015; Worasilchai *et al.*, 2015].

Des faux positifs au dosage du BDG peuvent survenir lorsque les antibiotiques suivants sont utilisés : colistine, ertapénem, céfazoline, triméthoprime-sulfaméthoxazole, céfotaxime, céfépime et ampicilline-sulbactam [Marty *et al.*, 2006], pipéracilline-tazobactam, amoxicilline et amoxicilline-clavulanate [Sulahan *et al.*, 2014].

Des membranes de cellulose utilisées en hémodialyse peuvent engendrer des résultats faux positifs au dosage du BDG [Kanda *et al.*, 2001]. L'usage de membranes de cellulose lors de la production de produits sanguins fractionnés (facteurs de coagulation, albumine, immunoglobulines) peut également causer des faux positifs [Nagasawa *et al.*, 2003; Usami *et al.*, 2002].

Des spécimens lipémiques peuvent engendrer des résultats faux négatifs alors que des spécimens hémolysés peuvent provoquer des résultats faux positifs [Pickering *et al.*, 2005].

4.5 Données fournies par le demandeur

Aucune donnée de validation locale n'est disponible, puisque l'analyse est effectuée par des laboratoires hors réseau.

Le demandeur envisage d'effectuer des contrôles internes pour chaque analyse. Les analyses seront menées en duplicata et les résultats discordants feront l'objet d'une reprise. À titre de contrôle externe, le laboratoire du demandeur compte participer à un programme d'échange de spécimens avec des centres hospitaliers européens⁴⁵.

5 IMPACTS BUDGÉTAIRES

N'ont pas été analysés.

6 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

N'ont pas été analysés.

7 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'AUTRES ORGANISATIONS

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'American Society for Microbiology (ASM) recommandent le dosage du BDG sérique pour le diagnostic de l'aspergillose dans les situations suivantes :

- Hôte immunocompromis;
- Infection du liquide pleural;
- Pneumonie nosocomiale;
- Pneumonie associée à la ventilation mécanique [Baron *et al.*, 2013].

L'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) décrit le dosage du BDG sérique comme un test prometteur (2010) et elle le mentionne à titre de test utilisé pour prédire un diagnostic de candidémie ou de candidose invasive dans les unités de soins intensifs [Bow *et al.*, 2010].

Dans la version 1.2013 des lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) concernant la prévention et le traitement des infections associées au cancer, on indique que le dosage du BDG est une analyse recommandée pour l'évaluation de patients à risque de développer des infections fongiques et qui présentent des infiltrats pulmonaires. Dans ce cas, un résultat positif au test pour déceler le BDG suggère la présence d'une pneumonie fongique [NCCN, 2013].

Les recommandations de la British Society for Medical Mycology (BSMM), publiées en 2015, mentionnent que le dosage du BDG est indiqué pour établir le diagnostic présomptif d'IFI.

45. Communication personnelle avec le D^r René Pelletier, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Québec (15 octobre 2015).

On indique également que l'analyse est très utile pour formuler le diagnostic de la pneumocystose, et ce, particulièrement lorsqu'un spécimen des voies respiratoires inférieures ne peut être prélevé. Le dosage du BDG sérique chez des patients à haut risque d'être atteints d'une IFI devrait être considéré; un résultat négatif permet d'exclure une IFI [Schelenz *et al.*, 2015].

Le dosage du BDG sérique a été recommandé par un comité d'experts de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [2012] pour établir le diagnostic de la candidémie, de la candidose invasive et de la candidose disséminée chronique [Cuenca-Estrella *et al.*, 2012].

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) ont révisé le critère diagnostique d'une infection fongique invasive en 2008 et ils y ont inclus le dosage du BDG sérique [De Pauw *et al.*, 2008].

8 SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION

Le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique contribue au diagnostic de l'aspergillose invasive, de la candidose invasive ainsi que de la pneumocystose. Ces infections présentent généralement des symptômes non spécifiques et surviennent chez des patients affaiblis et présentant des facteurs de risque. Les outils diagnostiques actuellement disponibles sont limités, peu sensibles, les délais peuvent être importants avant d'obtenir les résultats et certains sont effractifs.

Les avantages de l'analyse sont :

- La détection des principaux agents causant des infections fongiques invasives par un test non effractif;
- Une plus grande sensibilité que l'hémoculture pour diagnostiquer la candidose invasive (sensibilité : 73 à 80 %);
- Une sensibilité de 96 % pour dépister la pneumocystose permet d'écarter l'infection en présence d'un résultat négatif et d'éviter des prélèvements effractifs chez ces patients;
- En association avec la détection du galacto-mannane, permet de confirmer l'aspergillose invasive (spécificité : 98 %);
- L'analyse du BDG chez des patients à risque d'IFI permet de diagnostiquer l'infection plus rapidement qu'avec les méthodes diagnostiques conventionnelles.

Les groupes suivants recommandent le dosage du BDG :

- L'Infectious Diseases Society of America et l'American Society for Microbiology, pour le diagnostic de l'aspergillose;
- La British Society for Medical Mycology, pour le diagnostic présomptif de la pneumocystose;
- L'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, pour le diagnostic de la candidémie et de la candidose disséminée chronique;
- Le National Comprehensive Cancer Network, pour l'évaluation des patients à risque de développer des infections fongiques;
- L'European Organization for Research and Treatment of Cancer et le Mycoses Study Group, pour la présence probable d'une IFI.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☒ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Maintien de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Retrait de l'analyse du *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Aucune stratégie n'est mise en place par le laboratoire demandeur pour réduire les variations intraessais et interessais (respectivement de 0,9 à 28,9 % et de 3,9 à 23,8 %).
- ✓ Aucun algorithme clinique n'est joint à la demande.
- ✓ La population ciblée par l'analyse devrait être mieux circonscrite.
- ✓ Aucune donnée de validation locale obtenue par le laboratoire demandeur n'est présentée avec la trousse.
- ✓ Considérant l'importance de ne pas pénaliser les patients qui ont besoin de ce test, le comité recommande au MSSS de maintenir la possibilité que cette analyse soit disponible hors Québec.

ANNEXE A

Description du devis des méta-analyses évaluant la performance du dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique

MÉTA-ANALYSES	TESTS	PATIENTS	N ÉTUDES (N PATIENTS)	ANNÉE DES ÉTUDES	TYPES D'INFECTION	COMPARATEURS		
						EORTC/MSG		AUTRES
						POSITIFS	NÉGATIFS	
Lu, 2011	Fungitell ^{MD} , Fungitec ^{MD} , Wako ^{MD}	HM, GOS, SI	13 (1708)	2004-2010	IFI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	Autopsie
Lamoth, 2012	Fungitell ^{MD} , Fungitec ^{MD} , Wako ^{MD} , Maruha ^{MD}	HM, RCS	6 (1771)	2000-2008	IFI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	-
Hou, 2015	Fungitell ^{MD} , Fungitec ^{MD} , Wako ^{MD} , GKT-25M ^{MD}	HM, GOS, divers	11 (1068)	2004-2011	IFI (AI, CI)	Démontrées et probables	Possibles et exempts	Hémoculture, culture de matériel stérile, autopsie ou examen histopathologique
Onishi, 2012	Fungitell ^{MD} , Fungitec ^{MD} , Wako ^{MD} , GKT-25M ^{MD}	HM, VIH, SI, GOS	36 (5453)	1995-2011	AI, CI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	-
					P	-	-	Cytologie, examen direct des expectorations ou d'un liquide broncho-alvéolaire
Karageorgopoulos, 2013	Fungitell ^{MD} , Fungitec ^{MD} , Wako ^{MD}	HM, VIH, RCS, GOS	14 (2800)	1996-2010	P	-	-	Microscopie sur des expectorations ou sur un liquide broncho-alvéolaire

Sigles et abréviations : AI : aspergillose invasive; CI : candidose invasive; HM : hémopathies malignes; RCS : receveur de cellules souches; IFI : infections fongiques invasives;

P : pneumocystose; SI : soins intensifs; GOS : greffés d'organe solide.

Les méta-analyses de Lamoth et Hou ont utilisé les valeurs seuils recommandées pour les différentes trousse. Celles de Lu et de Karageorgopoulos ont utilisé les valeurs seuils se rapprochant le plus de celles recommandées si plus d'une valeur seuil était utilisée dans les études. Onishi a plutôt employé la valeur seuil offrant la meilleure performance dans les études lorsqu'elles en utilisaient plus d'une.

ANNEXE B

Les critères EORTC/MSG

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG - États-Unis) ont publié en 2002 des définitions standardisées des infections fongiques invasives, destinées à la recherche clinique et épidémiologique (critères EORTC/MSG) [Ascioglu *et al.*, 2002]. Ces critères classaient les patients en trois niveaux de probabilité d'un diagnostic d'IFI qui se développe soit chez un patient immunosupprimé, un patient qui a un cancer ou chez des greffés de cellules souches. Ces groupes comprenaient les IFI démontrées (*proven*), probables ou possibles.

Une infection démontrée requerrait seulement qu'un champignon soit détecté par analyse histologique ou par culture d'un spécimen de tissu d'un site infecté. Par opposition, les infections probables et possibles reposaient sur trois conditions :

1. un facteur propre à l'hôte, qui le rend à risque;
2. des signes et symptômes correspondant à la présence d'une IFI;
3. des preuves d'IFI obtenues autrement que par la culture ou la microscopie, mais qui sont indirectes comme la détection d'un antigène.

En 2008, les critères ont été réévalués afin de corriger certaines limites en plus d'incorporer les nouvelles méthodes d'imagerie et de nouveaux tests de laboratoire (dont le dosage du BDG) [De Pauw *et al.*, 2008].

RÉFÉRENCES

- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
- Associates of Cape Cod Incorporated (ACCI). Fungitell – Dosage de (1->3)- β -D-Glucane sérique. Falmouth, MA : ACCI; 2011. Disponible à : http://www.acciusa.com/pdfs/accProduct/Fungitell_multilang_pisheets/Fungitell%20Insert%20FR.pdf.
- Barnes PD et Marr KA. Aspergillosis: Spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):545-61, vi.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
- Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdiere M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21(4):e122-50.
- Clancy CJ et Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1284-92.
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):9-18.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
- Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: A review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 7):809-18.
- Gigliotti F, Limper AH, Wright T. Pneumocystis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4(12):a019828.
- Haider S, Rotstein C, Horn D, Laverdiere M, Azie N. The Prospective Antifungal Therapy Alliance® registry: A two-centre Canadian experience. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(1):17-23.

- Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The screening performance of serum 1,3-beta-D-glucan in patients with invasive fungal diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10(7):e0131602.
- Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, den Boon S, Kovacs J, Meshnick S, et al. HIV-associated Pneumocystis pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(3):294-300.
- Kanda H, Kubo K, Hamasaki K, Kanda Y, Nakao A, Kitamura T, et al. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1->3)-beta-D-glucan level. *Kidney Int* 2001;60(1):319-23.
- Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: A meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(1):39-49.
- Koncan R, Favuzzi V, Ligozzi M, Sorrentino A, Cornaglia G, Cascio GL. Cross-reactivity of Nocardia spp. in the fungal (1-3)-beta-D-glucan assay performed on cerebral spinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81(2):94-5.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β -glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012;54(5):633-43.
- Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1->3)-beta-D-glucan: A bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011;50(22):2783-91.
- Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1->3)-beta-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3450-3.
- Nagasawa K, Yano T, Kitabayashi G, Morimoto H, Yamada Y, Ohata A, et al. Experimental proof of contamination of blood components by (1->3)-beta-D-glucan caused by filtration with cellulose filters in the manufacturing process. *J Artif Organs* 2003;6(1):49-54.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – Version 1.2013: Prevention and treatment of cancer-related infections. Fort Washington, PA : NCCN; 2013. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):7-15.
- Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):5957-62.
- Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, Denning DW. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis* 2015;15(4):461-74.

- Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, et al. 1,3-beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):878-85.
- St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, Libman M. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(1):55-62.
- Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)-beta-D-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia *Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014;52(7):2328-33.
- Tellez I, Barragan M, Franco-Paredes C, Petraro P, Nelson K, Del Rio C. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with AIDS in the inner city: A persistent and deadly opportunistic infection. *Am J Med Sci* 2008;335(3):192-7.
- Usami M, Ohata A, Horiuchi T, Nagasawa K, Wakabayashi T, Tanaka S. Positive (1->3)-beta-D-glucan in blood components and release of (1->3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters for blood processing. *Transfusion* 2002;42(9):1189-95.
- Worasilchai N, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T, Thongbor N, Lorvinitnun P, Sukhontasing K, et al. (1->3)-beta-D-glucan and galactomannan testing for the diagnosis of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients, a pilot study. *Med Mycol* 2015;53(4):338-46.