

DOSAGE DU (1-3)- β -D-GLUCANE SÉRIQUE (RÉFÉRENCE – 2015.02.004R)

Avis de réévaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU de Québec – Hôtel-Dieu de Québec

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 20 décembre 2016

1.3 Date de publication de l'avis : 17 février 2017

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.

Mise en situation

Le présent document constitue une réévaluation de l'avis « Dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique » qui a été publié le 22 février 2016.

Conflit d'intérêts

Le D^r François Rousseau n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré 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 respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

- D^r Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

2 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

2.1 Nom de l'analyse

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

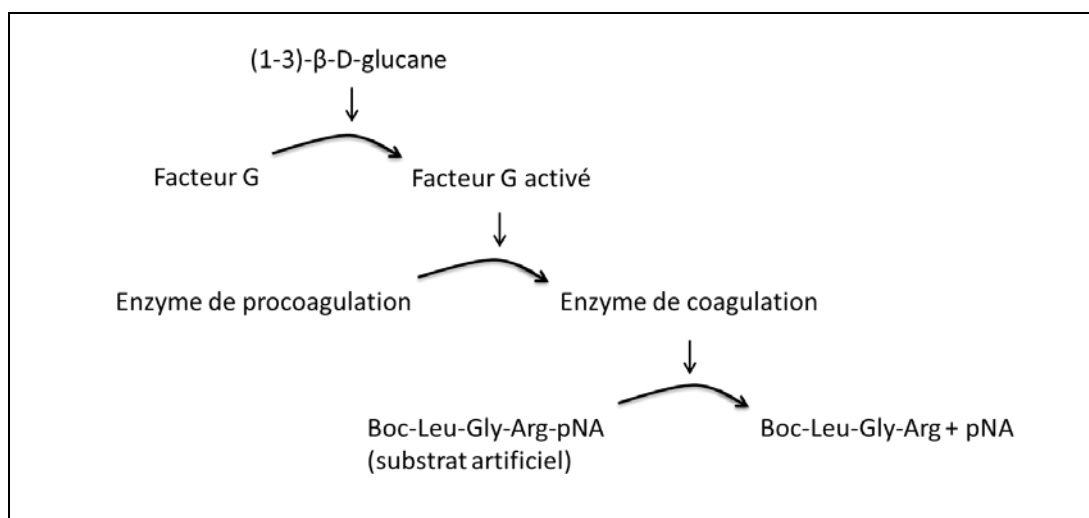
2.2 Description brève de l'analyse et précisions techniques et cliniques

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 lysat d'amibocyte du limule. Le principe s'appuie sur la propriété qu'ont les amibocytes du limule 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^{MC} est réalisé dans des microplaques sans étape de lavage. Les valeurs de BDG obtenues sont interprétées comme suit [ACCI, 2011] :

- < 60 pg/ml de sérum : négatif;
- 60 pg/ml à 79 pg/ml de sérum : indéterminé;
- $\geq$ 80 pg/ml de sérum : positif.

Figure 1 Mécanisme du réactif Fungitell^{MC}



Source : Inspiré du dépliant de la trousse Fungitell^{MC} [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'une infection fongique profonde 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, soit au moins 2 fois par semaine.

2.4 Société ou concepteur

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

2.5 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Santé Canada : 82148, émis le 2 mars 2010

FDA : 866.3050, émis le 21 mai 2004

2.6 Valeur pondérée : 197,14

3 CONTEXTE

3.1 Patients ciblés

Le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique (BDG) pourrait procurer une information utile pour prendre des décisions cliniques dans les conditions suivantes :

- Patients atteints de néoplasies hématologiques et neutropénies chez qui on suspecte une infection fongique invasive;
- Suspicion de candidose invasive chez les patients dont les risques sont reconnus;
- Complément au diagnostic présumé de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

3.2 Description de la maladie visée

Candidose invasive

Au Canada, des mycètes du genre *Candida* sont observés dans 85 % des cas d'infections fongiques invasives [Haider *et al.*, 2014]. Au Québec, 453 cas de candidémies¹ 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 candidose invasive 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 candidose invasive, la probabilité de survie à 90 jours est de 59 % [Haider *et al.*, 2014].

Aspergillose invasive

Des *Aspergillus* sont observés dans 14,4 % des infections fongiques invasives au Canada [Haider *et al.*, 2014]. L'aspergillose pulmonaire invasive est la principale manifestation de l'infection par des *Aspergillus spp.* chez les 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 peuvent être asymptomatiques, ce qui rend le diagnostic différentiel plus complexe [Enoch *et al.*, 2006]. Suivant un diagnostic d'aspergillose invasive, la probabilité de survie à 90 jours est de 66 % [Haider *et al.*, 2014].

¹ La candidose invasive inclut des entités cliniques autres que la candidémie, dans lesquelles les hémocultures sont typiquement négatives. Les candidémies représentent environ 50 % des candidoses invasives. C'est justement pour les formes de candidose invasive sans candidémie associée que le BDG a un avantage théorique par rapport à l'hémoculture traditionnelle. Communications personnelles avec le D^r Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (15 novembre 2016).

Pneumocystose

Pneumocystis jirovecii est observé dans 4,9 % des infections fongiques invasives au Canada [Haider *et al.*, 2014]. Basé sur le nombre annuel de cas au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, l'incidence de la pneumocystose pourrait représenter environ 75 infections par an au Québec².

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 prévu d'analyses et de patients visés

Aucun nombre n'a été avancé par le demandeur. Selon les experts consultés, entre 500 et 1 000 tests sont à prévoir annuellement pour le Québec, considérant une utilisation routinière pour le diagnostic de la pneumocystose. L'inclusion des patients à risque d'infection fongique invasive admis aux soins intensifs pourrait entraîner une augmentation importante du nombre d'analyses³.

3.4 Spécialités médicales concernées

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

3.5 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 malgré la présence d'une candidose profonde bien installée dans certains cas [Clancy et Nguyen, 2013]. Pour cette raison, les patients présentant des symptômes compatibles avec la candidose invasive sont traités avec des antifongiques sans attendre le résultat des hémocultures⁴.

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 % chez les patients atteints d'une pathologie hématologique (patients considérés à risque élevé pour l'aspergillose invasive) [Schelenz *et al.*, 2015]. Le galacto-mannane, qui est un polysaccharide spécifique à la paroi des *Aspergillus spp.*, est relâché lors de la croissance des hyphes. Il peut être détecté par une méthode immuno-enzymatique⁵. Cette épreuve de laboratoire a été réalisée à 9 616 reprises au Québec au cours de l'année financière 2014-2015⁶. La tendance actuelle

² Communications personnelles avec le D^r Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (6 octobre 2016).

³ Communications personnelles avec le D^r Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (6 octobre 2016).

⁴ Communications personnelles avec le D^r Claude Lemieux, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Notre-Dame du CHUM (10 septembre 2015).

⁵ Informations tirées de la trousse commerciale Platelia^{MC} *Aspergillus*, offerte par BioRad (Marnes-la-Coquette, France), homologuée par Santé Canada comme instrument de diagnostic médical (numéro de l'homologation : 86866).

⁶ Informations fournies par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

pour diagnostiquer l'aspergillose avec des tests moléculaires est de réaliser une épreuve par PCR en plus de la recherche de galacto-mannane⁷.

Pour la pneumocystose, le diagnostic repose sur la tomодensitométrie (opacité pulmonaire typique) et la mise en évidence de kystes de *P. jirovecii* par microscopie en immunofluorescence ou en cytologie (coloration de Grocott ou bleu de toluidine) sur du liquide broncho-alvéolaire [Huang *et al.*, 2011]. Cette épreuve de laboratoire a été réalisée à 2 788 reprises en 2014-2015⁸.

3.6 Données médico-administratives

Selon les données du ministère de la Santé et des Services sociaux, 192 analyses de dosage du BDG ont été effectuées en 2013-2014 et 204 en 2014-2015. Ces analyses ont été réparties entre deux laboratoires américains : Beacon Diagnostics Laboratory et Mira Vista Diagnostics (Tableau 1). Les deux laboratoires utilisent la trousse Fungitell^{MC} pour doser le BDG. Pour l'année 2014-2015, 180 des 204 demandes proviennent du CHU de Québec⁹.

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

ANNÉES	VOLUME ANNUEL	COÛT UNITAIRE (\$)	COÛT TOTAL (\$)
2012-2013	138	120	17 267
2013-2014	192	128,95	24 758
2014-2015	204	139,89	28 537

3.7 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

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

Le dosage du BDG est utile pour le diagnostic de la pneumocystose, puisqu'il est à la fois non invasif et suffisamment sensible pour permettre d'écarter un diagnostic de pneumocystose sans procédure invasive [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'infection fongique invasive plus rapidement qu'avec les méthodes diagnostiques conventionnelles. Son dosage répété chez des patients à risque de développer une infection fongique invasive permet de déceler des preuves de celle-ci jusqu'à 25 jours précédant l'apparition de la fièvre [Senn *et al.*, 2008].

⁷ Communications personnelles avec le Dr Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (6 octobre 2016).

⁸ Informations fournies par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

⁹ Idem.

3.8 Assurance qualité

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 aux exercices de contrôle de la qualité externe qui sont proposés par le laboratoire d'Associates of Cape Cod Inc. et qui sont constitués de 10 échantillons à tester 2 fois par année.

Le demandeur compte encadrer l'activité par des algorithmes de validation interne qui prévoient de répéter périodiquement l'analyse d'un certain nombre d'échantillons à des jours différents et d'apporter des correctifs s'il y a lieu selon des schémas inspirés par les documents du Clinical Laboratory Standard Institute.

Le demandeur compte explorer la possibilité d'automatiser l'analyse selon la méthode décrite par Prüller et ses collaborateurs [2014]. Le laboratoire du demandeur possède déjà deux analyseurs semblables à ceux qui sont utilisés dans cette étude.

3.9 Remplacement d'un autre test

Le dosage de BDG est complémentaire aux analyses disponibles pour le diagnostic des infections fongiques.

4 DONNÉES PROBANTES

4.1 Valeur diagnostique

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

4.1.1 Performance du dosage de BDG sérique pour le diagnostic des infections fongiques invasives

Deux revues avec méta-analyse traitant du diagnostic des infections fongiques invasives ont été rejetées; celle de He et ses collaborateurs [2015] avait comme objectif principal de déterminer la valeur seuil optimale pour chaque trousse de dosage du BDG alors que celle de Karageorgopoulos et ses collaborateurs [2011] présentait des lacunes méthodologiques. Les publications retenues relativement au diagnostic des infections fongiques invasives sont les suivantes :

- Hou et ses collaborateurs [2015] (11 études de cohorte prospective traitant du dépistage des infections fongiques invasives);
- Onishi et ses collaborateurs [2012] (31 études traitant seulement des infections invasives à *Candida* et à *Aspergillus*);
- Lamothe et ses collaborateurs [2012] (6 études de cohorte incluant plus de 50 % de patients en hématologie-oncologie et à risque de développer une infection fongique invasive);
- Lu et ses collaborateurs [2011] (13 études incluant des patients immunosupprimés ou à risque de développer une infection fongique invasive).

Afin d'apprécier la valeur du dosage de BDG sérique dans le diagnostic des infections fongiques invasives, les méta-analyses présentées dans cet avis ont toutes retenu les critères de l'EORTC/MSG comme référence relativement à la présence, possible, probable et confirmée d'une infection fongique invasive (annexe B). De plus, la capacité du test à

correctement identifier la présence d'une IFI a été comparée à d'autres méthodes diagnostiques telles que les résultats d'autopsie, d'hémocultures, de cultures de tissus habituellement stériles et d'examens histopathologiques.

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 dosage du BDG, les études primaires ayant recruté des patients sains comme témoins n'ont pas été retenues dans les méta-analyses à l'exception de celle d'Onishi et ses collaborateurs [2012]. Une analyse de sous-groupe de laquelle les témoins sains ont été exclus a toutefois été réalisée.

Performance globale

Les données de performance globale sont présentées au tableau 2. 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 %;
- Probabilité de confirmer une infection fongique invasive de 16,3 à 25,7 fois plus élevée lorsque le test de BDG est positif plutôt que négatif (rapport de cotes diagnostiques).

Tableau 2 Performance globale du BDG pour le diagnostic des 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]	Non disponible	p=0,007 $I^2 = 71,6 \%$
Lu, 2011 (13)	76 [67-83]	85 [73-92]	18,04 [§]	0,85 [0,81-0,88]	Hétérogénéité élevée notée sur tous les indices (données non fournies)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; I^2 = indice I^2 du test d'inconsistance; N : nombre; Q : méthode Q de Cochran, ROC : *receiver operating characteristic*.

* Hou et ses collaborateurs [2015] précisent qu'une aire sous la courbe ROC entre 0,80 et 0,90 indique que l'analyse présente une bonne performance.

[†] La méta-analyse réalisée par Onishi et ses collaborateurs inclut des études dont les contrôles négatifs sont des patients sains.

[‡] 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.

[§] 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-.

Performance de la trousse Fungitell^{MC}

La performance globale présentée par les revues avec méta-analyse englobe des analyses réalisées avec différentes troupes permettant le dosage du BDG. Des analyses de sous-groupe visant à évaluer la performance diagnostique de la trousse Fungitell^{MC} ont été

réalisées dans chaque méta-analyse. Les données de performance de la trousse Fungitell^{MC} pour le diagnostic des infections fongiques invasives sont présentées au tableau 3. Relativement au diagnostic des infections fongiques invasives, la trousse Fungitell^{MC} présente les données de performance suivantes :

- sensibilité de 70 % à 82 %;
- spécificité de 77 % à 86 %;
- Probabilité de confirmer une infection fongique invasive de 11,22 à 26,52 fois plus élevée lorsque le test Fungitell^{MC} est positif plutôt que négatif.

Tableau 3 Performance de la trousse Fungitell^{MC} 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 (6)	82 [68-90]	86 [77-92]	26,52 [11,72-60,07]	0,90 [0,88-0,93]
Onishi, 2012 (15)	75 [71-79]	77 [75-79]	12,0 [6,1-23,7]	0,86 [0,79-0,93]
Lamoth, 2012 (4)	70 [n.d.]	81 [n.d.]	n.d.	0,80 [n.d.]
Lu, 2011 (8)	75 [67-82]	79 [61-90]	11,22* [n.d.]	0,80 [0,76-0,83]

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; ROC : *receiver operating characteristic*.

* 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-.

Performances du dosage de BDG relativement au diagnostic de l'aspergillose invasive et de la candidose invasive

En excluant l'étude de Lamoth [2012], le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique pour le diagnostic de la candidose invasive présente les données de performance suivantes :

- sensibilité de 77,9 % et 81 %;
- spécificité de 77 % et 81 %.

De même, pour le diagnostic de l'aspergillose invasive, il présente les données de performance suivantes :

- sensibilité de 73 % et 77 %;
- spécificité de 81 % et 83 %.

L'étude de Lamoth présente une sensibilité plus faible pour le diagnostic de la candidose invasive (57 %) et une spécificité plus élevée pour les deux types d'infections (97 %) [Lamoth *et al.*, 2012]. Ces différences pourraient s'expliquer par la sélection d'études portant sur une population composée majoritairement de patients atteints de cancers hématologiques (Tableaux 4 et 5).

Tableau 4 Performances du BDG pour le diagnostic de 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]	n.d.
Lu, 2011 (8)	77,9 [n.d.]	n.d.	n.d.	n.d.

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; n.d. : non disponible; ROC : *receiver operating characteristic*.

Tableau 5 Performances du BDG pour le diagnostic de 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]	n.d.
Lu, 2011 (11)	76,8 [n.d.]	n.d.	n.d.	n.d.

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; n.d. : non disponible; ROC : *receiver operating characteristic*.

La performance du BDG sérique établie par les méta-analyses quant au diagnostic de la candidose invasive et de l'aspergillose invasive ne tenait compte ni de la trousse utilisée, ni de la valeur seuil utilisée pour déterminer les cas positifs. Les études réalisées avec la trousse Fungitell^{MC} à un seuil de positivité de 80 pg/ml qui sont incluses dans les méta-analyses sont présentées plus en détail aux annexes C et D.

Performances du dosage de BDG relativement aux caractéristiques de la population cible

En ce qui concerne la performance du dosage de BDG relativement au diagnostic d'une infection fongique invasive chez différentes populations cibles, rappelons d'abord que la méta-analyse réalisée par Lamoth et ses collaborateurs [2012] portait sur une population majoritairement composée de patients atteints de cancers hématologiques. De plus, la performance de l'analyse en fonction de différentes populations a été évaluée par Lu et ses collaborateurs (tableau 6). Globalement, le dosage de BDG présente de meilleures données de performance relativement au diagnostic d'une infection fongique invasive chez les patients atteints de désordres hématologiques comparativement à ceux qui ont reçu une greffe d'organe. Toutefois, cette conclusion devrait être interprétée avec précaution, puisqu'une hétérogénéité significative existe entre les données présentées pour les différentes populations (données non fournies) [Lu *et al.*, 2011].

Tableau 6 Performances diagnostiques du BDG chez des patients présentant différents facteurs de risque

PARAMÈTRES (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]
Cancers 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]

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre.

4.1.2 Performance du dosage de BDG sérique pour le diagnostic de la pneumocystose

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

- Li et ses collaborateurs [2015] (13 études réalisées chez des patients à risque d'une maladie pulmonaire et immunocompromis);
- Karageorgopoulos et ses collaborateurs [2013] (14 études traitant de la performance du BDG pour le diagnostic de la pneumocystose chez des patients à risque et chez des patients atteints d'autres maladies respiratoires);
- Onishi et ses collaborateurs [2012] (12 études traitant de la validité du BDG pour le diagnostic de la pneumocystose).

Afin d'apprécier la valeur du test de BDG sérique dans le diagnostic de la pneumocystose, les méta-analyses présentées ont comparé la capacité du test à correctement identifier celle-ci face à des méthodes diagnostiques telles que les résultats d'autopsie, d'examen histopathologiques, de cytologie ou de microscopie et d'analyses moléculaires.

Les données de performance du dosage de (1-3)- β -D-glucane sérique pour le diagnostic de la pneumocystose sont présentées au tableau 7. Les méta-analyses traitant spécifiquement du diagnostic de la pneumocystose par le dosage du BDG présentent respectivement les données de performance suivantes [Li *et al.*, 2015; Karageorgopoulos *et al.*, 2013; Onishi *et al.*, 2012] :

- Sensibilité de 91 % à 96 %;
- Spécificité de 75 % à 86,3 %;
- Probabilité de confirmer une pneumocystose de 30 à 113,7 fois plus élevée lorsque le test de BDG est positif plutôt que négatif;
- L'hétérogénéité des résultats obtenus selon les diverses études retenues de ces méta-analyses n'était pas significative.

Tableau 7 Performance globale du dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique pour le diagnostic 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
Li, 2015 (13)	91 [88-93]	75 [68-81]	30* N.d.	0,91 [88-93]	n.d. [†]
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 = n.d. p = 0,31 I ² = n.d.
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 %

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; I² = indice I² du test d'inconsistance; N : nombre; N.d. : non disponible; Q : méthode Q de Cochran, ROC : *receiver operating characteristic*.

*Le rapport de cotes diagnostiques a été calculé par l'INESSE en divisant le rapport de vraisemblance positif (LR+ = 3,60) par le rapport de vraisemblance négatif (LR- = 0,12)

†L'hétérogénéité a été déterminée pour chacun des paramètres et non pour l'ensemble. La valeur d'hétérogénéité était significative pour la spécificité (I² : 78,17; p = 0,00) alors qu'elle était non significative pour la sensibilité (I² : 0,91; p = 0,76).

Karageorgopoulos et ses collaborateurs [2013] ont déterminé un rapport de vraisemblance négatif (*negative likelihood ratio*) de 0,06 [IC95 % : 0,03-0,11], ce qui signifie qu'il est peu probable d'obtenir un résultat négatif chez un patient atteint de pneumocystose. Finalement, l'aire sous la courbe ROC supérieure à 0,90 indique une précision très élevée du BDG pour le diagnostic de la pneumocystose [Karageorgopoulos *et al.*, 2013].

Karageorgopoulos et Onishi concluent que la sensibilité du BDG permet son utilisation comme test de dépistage de la pneumocystose [Karageorgopoulos *et al.*, 2013; Onishi *et al.*, 2012].

Les données de performances déterminées par Li et ses collaborateurs sont plus faibles que celles des autres méta-analyses. Celles réalisées par Karageorgopoulos et Onishi ont inclus des études dans lesquelles les patients n'étaient pas testés consécutivement ou recrutés aléatoirement. De plus Onishi et ses collaborateurs ont exclu les patients qui ont reçu

d'autres diagnostics d'infections fongiques invasives [Li *et al.*, 2015].

Performance de la trousse Fungitell^{MC} pour le diagnostic de la pneumocystose

La méta-analyse réalisée par Onishi et ses collaborateurs a établi la performance de la trousse Fungitell^{MC} quant au diagnostic de la pneumocystose à partir de 5 études. La trousse a présenté les données de performance suivantes [Onishi *et al.*, 2012] :

- Sensibilité de 98 % [IC95 % : 93-100];
- Spécificité de 83 % [IC95 % : 81-85];
- Probabilité de confirmer une pneumocystose de 139,2 [IC95 % : 44,5-435,5] fois plus élevée lorsque le test Fungitell^{MC} est positif plutôt que négatif.

Les études réalisées avec la trousse Fungitell^{MC} à un seuil de positivité de 80 pg/ml qui sont incluses dans les méta-analyses sont présentées plus en détails à l'annexe E.

Performance du dosage de BDG relativement aux caractéristiques de la population cible

Onishi et Li ont déterminé la performance du BDG selon que les patients étaient porteurs du VIH ou non. Alors qu'Onishi n'a constaté aucune différence significative dans la performance diagnostique du BDG sérique entre la population ayant le VIH et celle ne l'ayant pas, Li a démontré une différence significative de sensibilité entre les deux groupes ($p = 0,04$) (Tableau 8) [Li *et al.*, 2015; Onishi *et al.*, 2012].

Tableau 8 Performances du BDG pour le diagnostic de la pneumocystose chez des patients porteurs du VIH ou non d'après la méta-analyse de Li et ses collaborateurs [2015]

PARAMÈTRES (N ÉTUDES)	SENSIBILITÉ % [IC95 %]	Valeur p	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]	Valeur p
VIH (3)	92 [88-95]	0,04	78 [64-92]	0,47
Autres (6)	85 [77-94]		73 [61-85]	

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre.

Suivant la différence de sensibilité du dosage de BDG quant au diagnostic de la pneumocystose chez les patients porteurs du VIH ou non, Li et ses collaborateurs arrivent à des conclusions distinctes pour les deux groupes. Selon eux, le dosage de BDG peut être utilisé comme test complémentaire de dépistage de la pneumocystose chez les patients porteurs du VIH compte tenu de sa sensibilité élevée et sa spécificité modérée. Toutefois, chez les patients testés qui ne sont pas porteurs du VIH, les résultats devraient être interprétés conjointement aux évidences cliniques et radiologiques [Li *et al.*, 2015].

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

4.4.1 Données de la trousse Fungitell^{MC}

Pour la détection des infections fongiques invasives (en incluant la cryptococcose), les données de validation apparaissant dans la monographie de la trousse Fungitell^{MC} présentent une sensibilité de 65,0 % [IC95 % : 60,1-70,0] et une spécificité de 81,1 % [IC95 % : 77,1-85,2]. Ces données ont été établies avec 359 échantillons cliniques. Quatre centres hospitaliers ont testé 285 de ces échantillons et ont obtenu des sensibilités et spécificités respectivement plus faibles de 2,8 % et de 7,0 % qu'Associates of Cape Cod Inc. [ACCI, 2011]. La performance établie par les différents centres hospitaliers est présentée au tableau 9.

Le livret de la trousse Fungitell^{MC} présente une corrélation de 96,4 % de ces 285 échantillons lorsque testés par Associates of Cape Cod Inc. et par les centres hospitaliers [ACCI, 2011]. Toutefois les données fournies dans le livret ne permettent pas de vérifier cette corrélation.

Tableau 9 Performance de la trousse Fungitell^{MC} établie par Associates of Cape Cod Inc. et par des centres hospitaliers

SITES	PATIENTS AVEC IFI DÉMONTRÉE OU PROBABLE			PATIENTS SANS IFI			Résultats équivoques ≥ 60 et < 80 pg/ml
	ÉCHANTILLONS	Sensibilité (%), ≥ 80 pg/ml		ÉCHANTILLONS	Spécificité (%), < 60 pg/ml		
		ACCI	SITES		ACCI	SITES	
1	50	64,0	64,0	40	97,5	70,0	4
2	24	58,3	50,0	20	85,0	75,0	5
3	33	75,8	66,7	43	86,0	93,0	5
4	36	58,3	61,1	39	76,9	76,9	7
total	143	64,3	61,5	142	86,6	79,6	21*

Abréviation : IFI : infection fongique invasive.

*21 résultats équivoques ont été obtenus par les centres hospitaliers et 18 par Associates of Cape Cod Inc.

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 candidose invasive, la trousse Fungitell^{MC} a présenté une sensibilité de 82,9 % sur une sérothèque de 175 échantillons [ACCI, 2011].

La répétabilité de la trousse Fungitell^{MC} a été déterminée par l'analyse de 6 échantillons positifs par 3 centres médicaux à 3 jours différents. Les coefficients de variation intra-essais et inter-essais ont respectivement été de 0,9 % à 28,9 % et de 3,9 % à 23,8 %.

4.4.2 Limites du dosage de BDG

Le dosage du BDG sérique comporte plusieurs limites. Entre autres, certains champignons produisent peu ou pas de BDG tels que *Cryptococcus spp.*, *Absidia spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Blastomyces dermatitidis* et risquent d'engendrer des résultats faux négatifs au dosage du BDG [ACCI, 2011].

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 [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, triméthoprim-sulfaméthoxazole, céfotaxime, céfépime et ampicilline-sulbactam [Marty *et al.*, 2006], pipéracilline-tazobactam, amoxicilline et amoxicilline-clavulanate [Sulahian *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].

Les conditions suivantes spécifiques aux échantillons peuvent créer une interférence avec un résultat précis de dosage Fungitell^{MC} [ACCI, 2011] :

- Hémolyse
- Lipémie
- Présence de bilirubine
- Sérum trouble

4.4.3 Validation externe de la trousse Fungitell^{MC}

L'Associated Regional and University Pathologists, Inc. (ARUP) a réalisé une étude de validation de la trousse Fungitell^{MC} pour contribuer au diagnostic des infections fongiques invasives [Pickering *et al.*, 2005]. Le dosage du BDG a été réalisé sur des échantillons sériques provenant de donneurs sains (36 patients), d'hémocultures positives à levures (15 patients) et à bactéries (25 patients) et de patients chez qui on suspectait l'histoplasmosse (16 patients) ou l'aspergillose (64 patients). Les résultats obtenus ont été interprétés en fonction des valeurs seuils recommandées de la trousse Fungitell^{MC}. En utilisant comme vrais positifs les infections fongiques invasives démontrées par biopsie, la sensibilité était de 93,3 % et la 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 échantillons et les a acheminés au fabricant pour comparaison. Neuf échantillons ont présenté des résultats discordants entre les deux centres. Un coefficient de corrélation (R^2) de 0,9892 a été calculé [Pickering *et al.*, 2005].

La reproductibilité inter-essai du test pour doser le BDG a été mesurée à partir de 15 sérums de concentration variant de 85 pg/ml à 2197 pg/ml sur trois jours différents. Le coefficient de variation (CV) maximal enregistré était de 16,8 % pour un échantillon d'une concentration de 85 pg/ml de BDG. La reproductibilité intra-essai 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 échantillon d'une concentration de 181 pg/ml de BDG [Pickering *et al.*, 2005].

4.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur propose l'utilisation d'algorithmes qui sont inspirés d'une conférence présentée au 25^e congrès de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases qui a eu lieu à Copenhague en 2015 [Lamoth *et al.*, 2015]. Les algorithmes du demandeur sont présentés à l'annexe F.

4.5.1 Données de validation locale

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

4.5.2 Données de validation supplémentaires

Suite à des communications avec Associates of Cape Cod Inc., le demandeur a fourni des justifications à la variabilité de la trousse mentionnée dans le livret de la trousse Fungitell^{MC}. Le D^r Malcolm A. Finkelman (ACCI) a indiqué que la distribution des résultats des analyses intra-essais et inter-essais présentés dans le livret s'établit telle que présentée aux tableaux 10 et 11¹⁰.

Tableau 10 Distribution des écarts obtenus lors des analyses intra-essais

	DISTRIBUTION DES PAIRES D'ANALYSES INTRA-ESSAIS					
Écart (%)	< 5 %	5 – < 10 %	10 - < 15 %	15 - < 20 %	20 - < 25 %	25 - < 28,9 %
Échantillons	26	23	2	1	1	1

Tableau 11 Distribution des écarts obtenus lors des analyses inter-essais

	DISTRIBUTION DES PAIRES D'ANALYSES INTER-ESSAIS				
Écart (%)	< 5 %	5 – < 10 %	10 - < 15 %	15 - < 20 %	20 - < 23,8 %
Échantillons	0	26	10	14	4

Le demandeur a transmis des données de validation plus récentes fournies par Associates of Cape Cod Inc. qui font état d'une reproductibilité plus acceptable. L'analyse de 20 échantillons a été réalisée à 4 reprises par le même technicien sur des lecteurs de plaque différents. Les analyses ont été réalisées sur des échantillons de 60 pg/ml à 471 pg/ml et ont présenté une variation de 0,4 % à 11,7 % dont la distribution est présentée au tableau 12¹¹. Les analyses ont présenté une corrélation de 0,9929.

Tableau 12 Distribution des écarts obtenus lors des analyses inter-essais réalisées par Associates of Cape Cod Inc.

	DISTRIBUTION DES PAIRES D'ANALYSES INTER-ESSAIS				
Écart (%)	< 5 %	5 – < 10 %	10 - < 15 %	15 - < 20 %	20 - < 23,8 %
Échantillons	46	27	7	0	0

5 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique comme complément au diagnostic d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. L'évaluation des coûts directs est présentée au tableau 13 et repose principalement sur les hypothèses suivantes :

- Cette analyse s'ajoute aux mesures actuellement en place pour effectuer le diagnostic de la pneumocystose, soit la microscopie en immunofluorescence.
- En 2014-2015, le nombre d'analyses envoyées hors Québec était de 204.

¹⁰ Les données de distribution des analyses intra-essais et inter-essais du D^r Malcolm A. Finkelman ont été transmises à l'INESSS par le biais de D^r René Pelletier le 4 mai 2016 et ont été fournies par D^r Malcolm A. Finkelman, Ph.D., responsable du développement de produit, Associates of Cape Cod Inc. le 10 mars 2016.

¹¹ Analyses réalisées au laboratoire de D^r Malcolm A. Finkelman, le 9 décembre 2015.

- Le coût total des envois hors Québec était alors de 28 537 \$ pour un coût moyen de 140 \$ par analyse.
- Le rapatriement de tous les tests effectués hors Québec est anticipé.
- Selon les experts consultés, 500, 750 et 1 000 analyses sont prévues pour le Québec au cours de chacune des 3 premières années suivant l'introduction du test au *Répertoire*.
- Ces analyses représentent 100 % des analyses prévues pour le Québec.
- La valeur pondérée (VP) proposée par le demandeur est de 197,14.

Tableau 13 Coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique comme complément au diagnostic d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre d'analyses envoyées hors Québec si le test n'est pas ajouté au <i>Répertoire</i>	225	236	248	709
Coûts des envois hors Québec	31 475 \$	33 014 \$	34 693 \$	99 182 \$
Nombre d'analyses anticipées si le test est ajouté au <i>Répertoire</i>	500	750	1 000	2 250
Coûts si l'analyse est introduite	98 570 \$	147 855 \$	197 140 \$	443 565 \$
Coût différentiel	67 095 \$	114 841 \$	162 447 \$	344 383 \$

En tenant compte de l'ensemble de ces considérations, les coûts directs liés à l'introduction de l'analyse permettant le dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique au *Répertoire* comme complément au diagnostic d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* sont estimés à 344 383 \$ pour le total des trois premières années.

6 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Le délai d'obtention du résultat de cette analyse est critique. De même, l'efficacité du diagnostic de la pneumocystose est critique puisque, suite à ce dernier, certains patients immunosupprimés tels que les greffés ou ceux atteints de maladies auto-immunes, demeureront sous prophylaxie à vie¹². La confirmation du diagnostic pourrait aussi permettre de mieux reconnaître des écloisions, qui sont de plus en plus observées dans les cohortes de greffés rénaux, incluant celles du Québec. L'identification rapide d'une écloision est critique pour la mise en place des mesures appropriées pour la contenir et éviter des cas supplémentaires.

7 POSITIONS OU ORIENTATIONS DES PRINCIPALES ORGANISATIONS CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a publié des recommandations concernant le diagnostic des infections fongiques invasives en 2016. Celle-ci indique que les tests diagnostiques sans culture, tel que le dosage du BDG, s'ajoutent à la pratique clinique comme complément aux cultures. Si utilisés et interprétés judicieusement, ces tests

¹² Communications personnelles avec le D^r Simon Frédéric Dufresne, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (6 octobre 2016).

peuvent identifier plus de patients atteints de candidose invasive et mieux diriger les traitements antifongiques. Le test de BDG sérique est le plus utile lorsqu'utilisé dans une population dont la situation est particulièrement suggestive d'une candidose invasive. Il n'est toutefois pas recommandé d'utiliser le BDG sérique pour guider la prise en charge clinique en pédiatrie [Pappas *et al.*, 2016]. L'IDSA recommande également le dosage du BDG sérique pour le diagnostic de l'aspergillose invasive chez les patients à haut risque (cancers hématologiques, patients greffés de cellules souches hématopoïétiques) [Patterson *et al.*, 2016].

L'Infectious Diseases Society of America, conjointement avec l'American Society for Microbiology (ASM), avait déjà fait référence au dosage de BDG sérique dans un guide d'utilisation des analyses de microbiologie pour le diagnostic des maladies infectieuses. Le guide, publié en 2013, propose son usage 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'European Conference on Infections in Leukemia recommande le dosage du BDG sérique pour contribuer au diagnostic de la pneumocystose. Un résultat négatif au test permet d'exclure une pneumocystose chez les patients à risque [Alanio *et al.*, 2016].

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

L'aspergillose invasive, la candidose invasive ainsi que la pneumocystose 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, certains sont invasifs et les délais peuvent être importants avant d'obtenir les résultats.

Le dosage de BDG sérique présente les possibilités suivantes :

- confirmer ou infirmer la présence d'une infection fongique profonde suspectée;
- diagnostiquer la pneumocystose par une méthode non-invasive;
- poser un diagnostic d'infection fongique invasive plus rapidement qu'avec les méthodes diagnostiques conventionnelles.

Quant aux infections fongiques invasives, les revues avec méta-analyses démontrent que la trousse Fungitell^{MC} permet leur diagnostic avec:

- une sensibilité : 70 % à 82 %;
- une spécificité : 77 % à 86 %;
- une probabilité de confirmer une infection fongique invasive de 11 à 27 fois plus élevée lorsque le test est positif plutôt que négatif.

Quant à la pneumocystose, les données recueillies démontrent que la trousse Fungitell^{MC} permet leur diagnostic avec:

- une sensibilité de 98 %;
- une spécificité de 83 %;
- une probabilité de confirmer une pneumocystose de 139 fois plus élevée lorsque le test est positif plutôt que négatif.

D'après les données de la trousse, le dosage Fungitell^{MC} présente une variabilité intra-essai et inter-essai élevée. De plus, l'infection par différentes bactéries, le traitement avec différents antibiotiques, l'hémodialyse et l'administration de produits sanguins fractionnés peuvent engendrer des résultats faux positifs au test.

Des recommandations concernant le dosage de BDG ont été émises par :

- La British Society for Medical Mycology et l'European Conference on Infections in Leukemia, qui le considèrent très utile et recommandent son usage pour le diagnostic de la pneumocystose;
- L'Infectious Diseases Society of America, l'American Society for Microbiology et l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, qui proposent son usage pour le diagnostic de la candidose invasive et de l'aspergillose invasive.

Les critères diagnostic de l'EORTC/MSG ont incorporé le dosage de BDG pour déterminer la présence probable d'une infection fongique invasive.

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

- ✓ Les membres du comité reconnaissent l'utilité clinique de l'analyse proposée au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ Le comité recommande un suivi prospectif du nombre d'analyses et un resserrement de l'algorithme pour éviter les dérives. À ce titre, le comité suggère que l'utilisation du test aux soins intensifs comme stratégie de surveillance des cas à haut risque de candidose invasive soit restreint.
- ✓ Le comité recommande également au centre demandeur de considérer l'automatisation du test.

ANNEXE A

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

MÉTA-ANALYSE	TESTS	PATIENTS	N ÉTUDES (N PATIENTS)	ANNÉE DES ÉTUDES	TYPES D'INFECTION	COMPARATEURS		
						EORTC/MSG		AUTRES
						POSITIFS	NÉGATIFS	
Lu, 2011*	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC}	HM, RO, SI	13 (1654)	2004-2010	IFI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	Autopsie
Lamoth, 2012†	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC} , Maruha ^{MC}	HM, RCS	6 (1771)	2000-2008	IFI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	-
Hou, 2015‡	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC} , GKT-25M ^{MC}	HM, RO, divers	11 (1029)	2004-2011	IFI (AI, CI)	Démontrées et probables	Possibles et exempts	Hémoculture, culture de matériel stérile, autopsie ou examen histopathologique
Onishi, 2012‡	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC} , GKT-25M ^{MC}	HM, VIH, SI, RO	36 (5453)	1995-2011	AI, CI	Démontrées et probables	Possibles et exempts	-
					Pneumocystose	-	-	Cytologie, examen direct des expectorations ou d'un liquide broncho-alvéolaire
Karageorgopoulos, 2013*	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC}	HM, VIH, RCS, RO	14 (2080)	1996-2010	Pneumocystose	-	-	Microscopie sur des expectorations ou sur un liquide broncho-alvéolaire
Li, 2015‡	Fungitell ^{MC} , Fungitec ^{MC} , Wako ^{MC} , GKT-25M ^{MC}	VIH et autres immunocompromis	13 (2233)	1999-2014	Pneumocystose	-	-	Manifestations cliniques combinées au PCR, cytologie, autopsie, radiologie

Abréviations : AI : aspergillose invasive; CI : candidose invasive; HM : hémopathies malignes; IFI : infections fongiques invasives; RCS : receveur de cellules souches; RO : receveur d'organe; SI : soins intensifs; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

* Les méta-analyses 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.

† Les méta-analyses de Lamoth et Hou ont utilisé les valeurs seuils recommandées pour les différentes trousses.

‡ Les méta-analyses d'Onishi et Li ont utilisé 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 échantillon 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].

ANNEXE C

Performances de la trousse Fungitell^{MC} à un seuil de 80 pg/ml pour le diagnostic de l'aspergillose invasive

ÉTUDES	POPULATION (N)	ASPERGILLOSE INVASIVE SELON EORTC/MSG	PERFORMANCE DE FUNGITELL ^{MC}	
			SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]
Acosta, 2011 Prospectif	USI avec un syndrome clinique compatible avec une pneumonie et présentant des facteurs de risque (51)	Démontrée/probable 10	80 [50,21-100]	75,61 [61,25-89,97]
Alexander, 2010 prospectif	Greffés pulmonaires (59 patients sans IFI et 14 patients avec IFI)	Démontrée/probable 7	57,1	ND
Hachem, 2009* Prospectif	HM avec aspergillose (22), HM avec candidémie (11), RO avec candidémie (12), Autres infections fongiques (17), RO sans IFI (20)	Démontrée/probable 22	67	90
Koo, 2009 rétrospectif	Patients consécutifs hospitalisés et à risque d'IFI (HM/BM et autres cancers (116 IFI démontrées/probables et 755 IFI possible/exclues)	Démontrée/probable 32	75 [57-89]	ND
Ostrosky-Zeichner, 2005 rétrospectif	Sélectionnés avec différentes conditions (142 IFI démontrées, dont 107 candidoses et 10 aspergilloses et 170 contrôles sains)	Démontrée 10	80	ND
Persat, 2008 rétrospectif	Sélectionnés avec différentes conditions (96 IFI démontrées, dont 26 candidémies, 70 aspergilloses; 20 pneumocystoses; 122 USI ou HM/BM et 40 donneurs de sang)	Démontrée/probable 70	68,6 [57,7-79,5]	73,0 [64.3-81.7]

Abréviations : HM : hémopathies malignes; HM/BM : unité d'hématologie et de greffe de moelle; IFI : infection fongique invasive; ND : non disponible; RO : Receveurs d'organes; USI : admis à l'unité de soins intensifs.

* Deux tests positifs

ANNEXE D

Performances de la trousse Fungitell^{MC} à un seuil de 80 pg/ml pour le diagnostic de la candidose invasive

ÉTUDES	POPULATION	CANDIDOSE INVASIVE SELON EORTC/MSG	PERFORMANCE DE FUNGITELL ^{MC}	
			SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]
Alam, 2007* rétrospectif	Sélectionnés avec différentes conditions (27 candidémies démontrées, 39 CI suspectées mais négatives à la culture, 10 candidoses vaginales et 16 contrôles sains)	Hémoculture positive 27	52	100
Del Bono, 2011 prospectif	USI, chirurgies abdominales et maladies infectieuses (152)	Démontrée/probable 100	79 ± 6,5 %	83 ± 10,2 %
Mohr, 2011 prospectif	USI, chirurgies à haut risque (57)	Démontrée/probable 9	87	73
Alexander, 2010 prospectif	Greffés pulmonaires (59 patients sans IFI et 14 patients avec IFI)	Démontrée/probable 8	87,5	ND
Hachem, 2009** Prospectif	HM avec aspergillose (22), HM avec candidémie (11), RO avec candidémie (12), Autres infections fongiques (17), RO sans IFI (20)	Démontrée/probable 23	62	90
Koo, 2009 rétrospectif	Patients consécutifs hospitalisés et à risque d'IFI (HM/BM et autres cancers (116 IFI démontrées/probables et 755 IFI possibles/exclues)	Démontrée/probable 41	63 [47-78]	ND
Ostrosky-Zeichner, 2005 rétrospectif	Sélectionnés avec différentes conditions (142 IFI démontrées, dont 107 candidoses et 10 aspergilloses et 170 contrôles sains)	Démontrée 107	77,6	ND
Persat, 2008 rétrospectif	Sélectionnés avec différentes conditions (96 IFI démontrées, dont 26 candidémies, 70 aspergilloses; 20 pneumocystoses; 122 USI ou HM/BM et 40 donneurs de sang	Démontrée/probable 26	85,2 [71,8-98,6]	64,4 [55.0-73.7]
Posteraro, 2011 prospectif	USI avec signes de sepsie (95)	Démontrée 14	92,9 [66,1-99,8]	93,7 [85,8-97,9]

Abbréviations : HM : hémopathies malignes; HM/BM : unité d'hématologie et de greffe de moelle; IFI : infection fongique invasive; ND : non disponible; RO : Receveurs d'organes; USI : admis à l'unité de soins intensifs.

*L'étude a été réalisée avec un seuil de résultat négatif < 60 pg/ml et un seuil de résultat positif > 80 pg/ml

** Deux tests positifs

ANNEXE E

Performances de la trousse Fungitell^{MC} à un seuil de 80 pg/ml pour le diagnostic de la pneumocystose invasive

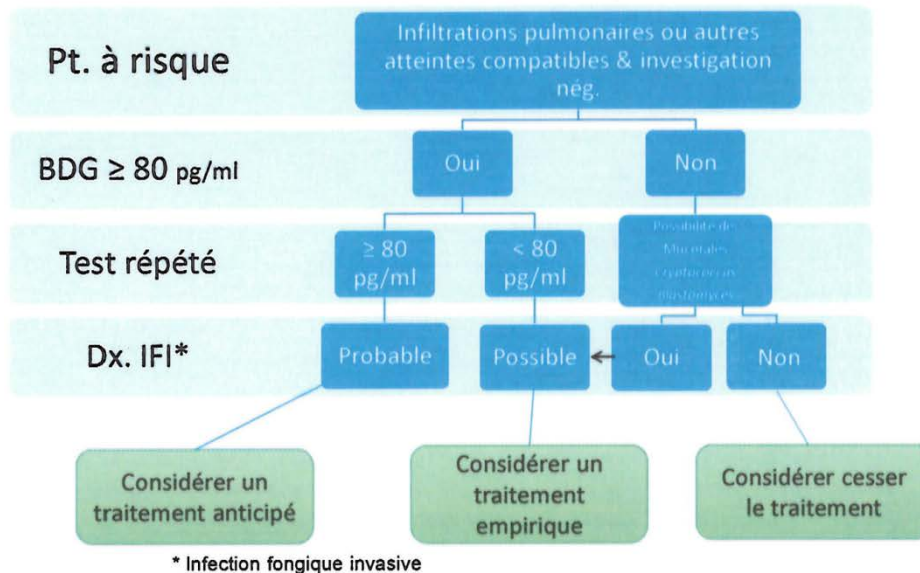
ÉTUDES	POPULATION	CRITÈRES DIAGNOSTIQUES PNEUMOCYTOSE	PERFORMANCE DE FUNGITELL ^{MC}	
			SENSIBILITÉ % [IC95 %]	SPÉCIFICITÉ % [IC95 %]
Damiani, 2011 rétrospectif	Nouveau-nés hospitalisés, immunocompétents avec pneumocystose primaire (14), Enfants hospitalisés avec syndrome respiratoire aigu (14), 8 patients colonisés, 6 adultes PJP (ctrl+)	MC+PCR 14	93	100
De Boer, 2011 prospectif	Patients consécutifs immunosupprimés suspectés de pneumocystose (31) : (20 RO, 8 HM, 3 autres)	MC+ER+CO/PCR 21	86	89
Desmet, 2009 rétrospectif	Patients consécutifs avec pneumocystose démontrée (16 VIH+, 12 VIH-) Contrôles sains (16 VIH+, 12 VIH-)	MC+CO+PCR 28	100	89,3
Salerno, 2014 rétrospectif	Patients consécutifs avec pneumonie, VIH+ (108)	MC+ER+CO 46	98 [94-100]	39 [27-51]
Sax, 2011 rétrospectif	Patients, VIH+ avec infection opportuniste aigue (252)	MC+ER+CO+AU 173	92,5 [87,5-95,9]	64,6 [53,0-75,0]
Koo, 2009 rétrospectif	Patients consécutifs hospitalisés et à risque d'IFI (HM/BM et autres cancers (116 IFI démontrées/probables et 755 IFI possibles/exclues)	MC+ER+CO 14	94 [64-100]	ND

Abréviations : AU : autopsie; CO : coloration; ER : évidences radiologiques; HM : hémopathies malignes; IFI : infection fongique invasive; MC : manifestations cliniques; ND : non disponible; PJP : pneumocystose; RO : receveurs d'organes; VIH : virus de l'immunodéficience humaine;

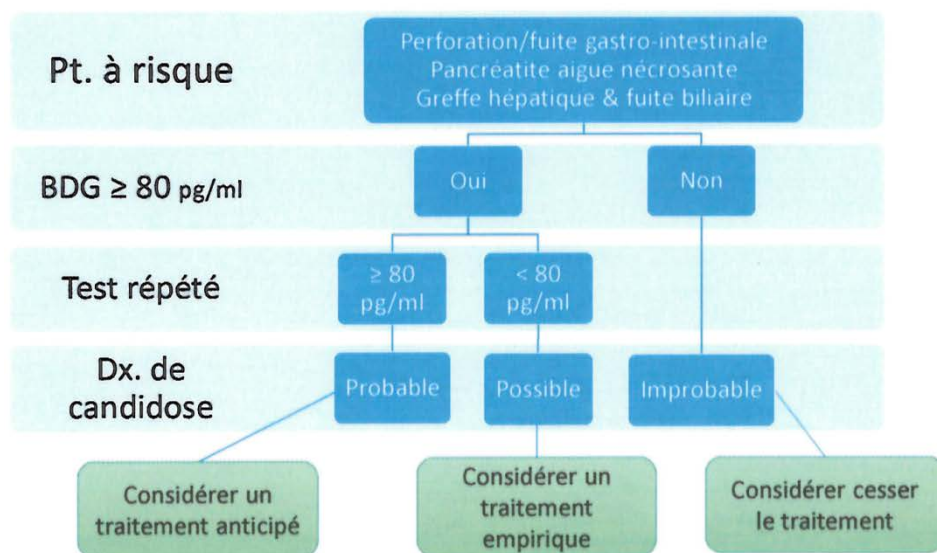
ANNEXE F

Algorithmes d'utilisation du dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique

Néoplasies hématologiques et neutropénie



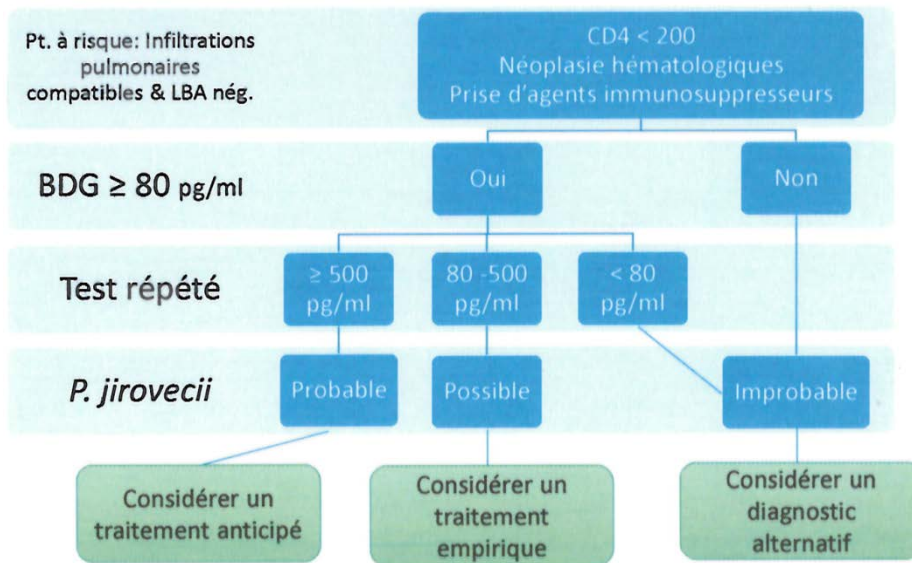
Candidose invasive (U.S.I.)



ANNEXE F (SUITE)

Algorithmes d'utilisation du dosage du (1-3)- β -D-glucane sérique

Pneumonie à *Pneumocystis*



Source : Les algorithmes ont été fournis par le demandeur.

RÉFÉRENCES

- Acosta J, Catalan M, del Palacio-Perez-Medel A, Lora D, Montejo JC, Cuetara MS, et al. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: Comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1→3)-β-D-glucan chromogenic assay in serum samples. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(7):1053-60.
- Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-β-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007;7:103.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2386-96.
- Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)β-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4083-8.
- 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)^a. *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
- 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.
- Damiani C, Le Gal S, Lejeune D, Brahimi N, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Serum (1→3)-β-D-glucan levels in primary infection and pulmonary colonization with *Pneumocystis jirovecii*. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):2000-2.
- De Boer MG, Gelinck LB, van Zelst BD, van de Sande WW, Willems LN, van Dissel JT, et al. β-D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative patients: A prospective study. *J Infect* 2011;62(1):93-100.

- 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.
- Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(12):2113-7.
- Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, Verhaegen J, Verbeken E, De Munter P, et al. Serum (1-3)- β -D-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):3871-4.
- 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.
- Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) β -D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: Low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009;47(1):129-33.
- 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.
- He S, Hang JP, Zhang L, Wang F, Zhang DC, Gong FH. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48(4):351.
- 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 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan level. *Kidney Int* 2001;60(1):319-23.
- Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(1):39-49.
- Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):750-70.

- Koncan R, Favuzzi V, Ligozzi M, Sorrentino A, Cornaglia G, Cascio GL. Cross-reactivity of *Nocardia* spp. in the fungal (1→3)-β-D-glucan assay performed on cerebral spinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81(2):94-5.
- Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1→3)-β-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1650-9.
- Lamoth F, Ostrosky-Zeichner L, Andes D, Cruciani M, Marchetti O, Racil Z, et al. Update on Beta-D-Glucan (BDG) for screening and confirmatory diagnosis. Copenhagen, Denmark : 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 25 au 28 avril 2015.
- 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.
- Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1→3)-β-D-Glucan: A bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2015;7(12):2214-25.
- Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1→3)-β-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)-β-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3450-3.
- Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Prospective survey of (1→3)-β-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol* 2011;49(1):58-61.
- Nagasawa K, Yano T, Kitabayashi G, Morimoto H, Yamada Y, Ohata A, et al. Experimental proof of contamination of blood components by (1→3)-β-D-glucan caused by filtration with cellulose filters in the manufacturing process. *J Artif Organs* 2003;6(1):49-54.
- Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):7-15.
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) β-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):654-9.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1-e60.

- Persat F, Ranque S, Derouin F, Michel-Nguyen A, Picot S, Sulahian A. Contribution of the (1→3)-β-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2008;46(3):1009-13.
- Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1→3)-β-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):5957-62.
- Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: A prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care* 2011;15(5):R249.
- Prüller F, Wagner J, Raggam RB, Hoenigl M, Kessler HH, Truschnig-Wilders M, Krause R. Automation of serum (1→3)-beta-D-glucan testing allows reliable and rapid discrimination of patients with and without candidemia. *Med Mycol* 2014;52(5):455-61.
- Salerno D, Mushatt D, Myers L, Zhuang Y, de la Rua N, Calderon EJ, Welsh DA. Serum and bal beta-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV positive patients. *Respir Med* 2014;108(11):1688-95.
- Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, Grant PM, Andersen J, Scully E, et al. Blood (1→3)-β-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;53(2):197-202.
- 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-β-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, Laverdiere M, Pelletier R, Rene 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)-β-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 jirovecii 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)-β-D-glucan in blood components and release of (1→3)-β-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)-β-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.