

Test pour le (1→3)-β-D-glucane sérique

FUNGITELL STAT®			
<i>Notice d'utilisation</i>			
	Téléphone : (508) 540-3444 Numéro vert : (888) 395-2221 Fax : (508) 540-8680 Assistance technique : (800) 848-3248 Service client : (800) 525-8378	Rx Only <div>Σ</div> <div>10</div>	
PN002603-fr Rev7	REF FT007	2025-04-11	

Visiter www.fungitell.com pour obtenir la notice d'utilisation dans votre langue.

1. Utilisation prévue

Le test Fungitell STAT® est un test colorimétrique à base de zymogène de type protéase pour une détection qualitative du (1→3)-β-D-glucane dans le sérum de patients ayant des symptômes ou des conditions médicales les prédisposant à une infection fongique invasive. La concentration du sérum en (1→3)-β-D-glucane, un composant principal de la paroi cellulaire de plusieurs champignons dont l’importance médicale est reconnue¹, pourrait aider à diagnostiquer des mycoses profondes et des fongémies². Un test positif n’indique pas le genre de champignon en cause dans l’infection.

Les valeurs d’indice du (1→3)-β-D-glucane devraient être utilisées conjointement avec d’autres méthodes diagnostiques, telles que la culture microbiologique, l’examen histologique d’échantillons de biopsie et de radiographies. *Ce produit est destiné à une utilisation en diagnostic in vitro et professionnelle uniquement.*

2. Résumé et explication

Il y a une croissance de l’incidence des infections fongiques due à des infections opportunistes, notamment chez les patients immunodéfectifs^{3,4,5}. Les maladies fongiques invasives, tout comme les infections opportunistes, sont fréquentes parmi les malades du SIDA et ceux présentant des hémopathies malignes et compte pour une nombre croissant des infections nosocomiales, notamment chez les bénéficiaires d’une transplantation d’organe et autres patients recevant des traitements immunosuppresseurs^{6,7}. Plusieurs maladies fongiques sont contractées par l’inhalation de spores fongiques venant du sol, de détritux végétaux, de systèmes de traitement de l’air et des surfaces exposées. Certains champignons opportunistes sont présents dans et sur la peau humaine, le tube digestif et les muqueuses^{8,9}. Le diagnostic des mycoses invasives et des fongémies se fait en général sur un diagnostic ou sur des techniques radiologiques non spécifiques. Des marqueurs biologiques d’infection fongique ont été récemmment ajoutés aux méthodes diagnostiques actuellement disponibles².

Les organismes pathogènes fongiques opportunistes inclus le *Candida spp.*, l’*Aspergillus spp.*, le *Fusarium spp.*, le *Trichosporon spp.*, le *Saccharomyces cerevisiae*, l’*Acremonium spp.*, le *Coccidioides immitis*, l’*Histoplasma capsulatum*, le *Sporothrix schenckii*, l’*Exserohilum rostratum* et le *Pneumocystis jirovecii*. Le (1→3)-β-D-glucane produit par ces organismes, et autres, peut être détecté par le test Fungitell STAT®^{1,5,10,11}.

3. Principe de la procédure

Le test Fungitell STAT® (n° de catalogue FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) est une modification conceptuelle du format de test Fungitell® (n° de catalogue FT001, Associates of Cape Cod, Inc. ou ACC). Le test Fungitell STAT® (dispositif marqué CE 2019) a été développé pour répondre au besoin d’un format de test à usage unique et d’une taille de kit plus petite par rapport au format de plaque à 96 puits du test Fungitell® (dispositif prédiocat aux États-Unis et marqué CE 2008).

Le test Fungitell STAT® fournit une mesure qualitative du (1→3)-β-D-glucane. Le test se base sur une modification de la voie du lysat d’améboocytes de *limule* (LAL)^{12,13,14,15}. **Figure 1.** Le réactif Fungitell STAT® modifié élimine toute réactivité d’endotoxine bactérienne et réagit seulement au (1→3)-β-D-glucane, à travers la voie du facteur G. Le (1→3)-β-D-glucane active le facteur G, un zymogène de type sérine protéase. Le facteur G activé transforme l’enzyme pro-coagulante inactive en une zymogène coagulante active, qui à son tour coupe la para-nitroaniline (pNA) Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, créant un chromophore, para-nitroaniline (pNA), qui absorbe à 405 nm. L’étude cinétique du Fungitell STAT®, décrite ci-dessous, se base sur la détermination du taux d’augmentation de la densité optique produite par un échantillon sérique de patient. Ce taux est comparé à l’augmentation du taux de densité optique de la solution étalon Fungitell STAT® pour produire un indice. La solution étalon Fungitell STAT® est calibrée à 80 +/- 8 pg/ml qui est le seuil positif du test Fungitell®. Cette valeur d’indice de l’échantillon sérique de patient est qualitativement interprétée comme un résultat Négatif, Indéterminé ou Positif selon les plages de valeur d’indice fournies dans le **Tableau 1** ci-dessous.

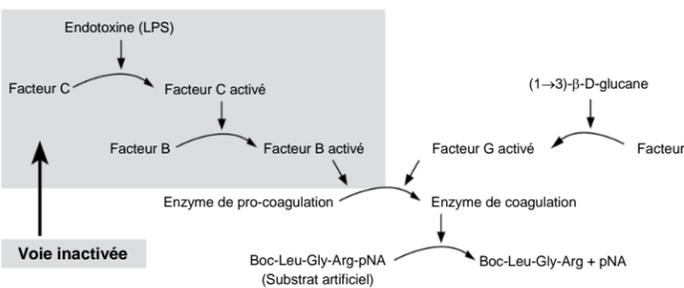


Figure 1. Voie du lysat d’améboocyte de limule

Tableau 1. Plages d’indice Fungitell STAT®	
Résultat	Valeur d’indice
Négatif	≤ 0,74
Indéterminé	0,75-1,1
Positif	≥ 1,2

4. Matériel fourni avec le produit Fungitell STAT®

Le produit Fungitell STAT® est destiné à être utilisé pour un diagnostic *in vitro*.

Les matériaux suivants fournis avec chaque produit suffisent pour 10 réactions au total (sur la base des 10 tubes de réactif Fungitell STAT®). Chaque produit contient également 5 tubes de solution étalon Fungitell STAT®.

- Le réactif Fungitell STAT®, un (1→3)-β-D-glucane lyophilisé LAL spécifique (10 tubes)

Le réactif Fungitell STAT® se compose de lysat d’améboocyte de limule, de substrat colorimétrique Boc-Leu-Gly-Arg-pNA et de tampon Tris. Il ne contient pas de protéines humaines ou mammifères. Le réactif Fungitell STAT® est exempt de niveaux interférents du (1→3)-β-D-glucane.
- Solution d’étalon de glucane Fungitell STAT® (5 tubes) (1→3)-β-D-glucane lyophilisé.

L’étalon de glucane Fungitell STAT® se compose de D-lactose et de (1→3)-β-D-glucane dérivé d’un extrait de la levure saccharomyces cerevisiae.

Contrôle interne : La concentration de la solution de (1→3) β-D-glucane étalon Fungitell STAT® est calibrée à la valeur de limite positive du produit Fungitell® (prédiocat aux États-Unis et marquage CE 2008) et par rapport à un étalon de référence interne. La solution étalon Fungitell STAT® contient une quantité connue de glucane. Les valeurs résultantes sont décrites dans la section Contrôle qualité et servent de contrôle interne pour le test Fungitell STAT®.
- Notice d’utilisation
- Guide visuel rapide

5. Matériel nécessaire mais non fourni

Tout le matériel doit être exempt de glucane interférent.

- Eau de réactif LAL* (flacon de 5,5 ml, n° de catalogue W0051-10)
- Solution alcaline de prétraitement à 0,125 M de KOH et 0,6 M de KCl* (flacon de 2,5 ml, n° de catalogue APS51-5)
- Pipettes pouvant fournir des volumes de 20-200 µL et 100-1 000 µL
- Embouts de pipette* (250 µL, n° de catalogue PPT25 et 1 000 µL, n° de catalogue PPT10)
- Embouts de pipette longs* (20-200 µL, n° de catalogue TPT50)
- Tubes à essai* pour la préparation des échantillons de patients et leur mélange à la solution de prétraitement sérique (12 x 75 mm, n° de catalogue TB240-5)
- Lecteur de tubes et logiciel de test cinétique
 - Lecteur de tubes à 8 puits PKF08 avec incubation (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)** et Beta Glucan Analytics (BG Analytics® ou logiciel BG Analytics®), manuel du logiciel BG Analytics® et protocole de vérification du système BG Analytics®** (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). Le dispositif PKF08 et le logiciel BG Analytics® sont fournis par Associates of Cape Cod, Inc. (n° de catalogue PKF08-PKG**). Le PKF08-PKG a été validé pour une utilisation avec le test Fungitell STAT®. **Ou**
 - Lecteur de tubes avec incubation (37 °C) capable de lire à 405 nm et 495 nm avec une plage d’au moins 0 – 1,0 unité d’absorbance, couplé à un logiciel informatique de test cinétique approprié capable d’analyser les réactions cinétiques et prenant en charge l’examen des critères répertoriés dans la section Contrôle qualité du mode d’emploi.
- Tubes stériles exempts de glucane pour l’aliquotage des échantillons. Des tubes certifiés sans RNase, DNase et pyrogène peuvent être utilisés.
- Parafilm®

** Ces produits, fournis par Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), sont certifiés sans glucanes interférents.*

***Les manuels d’utilisation sont téléchargeables sur le site Web ACC : www.fungitell.com.*

6. Conservation des réactifs

- Conservser le kit tel que fourni dans l’emballage d’origine, à une température comprise entre 2 et 8 °C et à l’abri de la lumière du soleil.
- Le réactif Fungitell STAT® et la solution étalon Fungitell STAT® sont conçus pour être utilisés jusqu’à 1 heure après reconstitution.

7. Mises en garde et précautions

- Ne pas pipeter à la bouche. Ne pas fumer, manger ou boire dans les zones où des échantillons ou des réactifs du kit sont manipulés.
- Respecter les consignes de sécurité opérationnelles et locales.
- Porter des gants de protection lors de la manipulation d’échantillons biologiques qui peuvent être infectieux ou dangereux. Les mains gantées doivent être considérées contaminées en tout temps ; tenir les mains gantées éloignées des yeux, de la bouche et du nez. Porter des lunettes de protection et un masque chirurgical s’il y a une possibilité de contamination par l’aérosol.
- Ne pas utiliser de produits dont les contenus sont endommagés.
- Élimination : Les résidus de produits chimiques et de préparations sont généralement considérés des déchets dangereux. L’élimination de ce type de déchets est régie par des lois et réglementations nationales et régionales. Contacter les autorités ou les entreprises de gestion des déchets locales pour obtenir des conseils pour l’élimination des déchets dangereux.
- Les fiches de données de sécurité** du réactif Fungitell STAT®, de la solution étalon Fungitell STAT®, de l’eau de réactif LAL et de la solution alcaline de prétraitement sont téléchargeables sur le site Web ACC : www.accusa.com.

7.1 Précautions procédurales

Le test Fungitell STAT® nécessite qu’une attention rigoureuse soit portée sur l’environnement et à la technique du test. Une formation complète du technicien à la méthode de test et à éviter la contamination est essentielle pour l’efficacité du test.

- Créer un environnement propre pour réaliser le test.
- Noter que le glucane, comme toute contamination fongique issue du corps humain, des vêtements, des contenants, de l’eau et des poussières en suspension dans l’air, pourrait interférer avec le test Fungitell STAT®.
- Les sources de contamination possibles comprennent les matériaux contenant de la cellulose tels que la gaze, les serviettes en papier et le carton, les pipettes en verre avec bouchons en coton et les embouts de pipette avec filtres en cellulose. La gaze et les éponges chirurgicales peuvent également libérer des quantités élevées de (1→3)-β-D-glucane^{21,22}. Pour d’autres sources de contamination liées au patient, voir la section Limites du test.
- Utiliser immédiatement les flacons ouverts contenant la solution alcaline de prétraitement et l’eau de réactif LAL et, si une contamination potentielle est à craindre, ne pas réutiliser ces substances.
- Le réactif Fungitell STAT® et la solution étalon Fungitell STAT® sont fournis comme un lot apparié. Pour cette raison, aucun réactif Fungitell STAT® ou composant de la solution étalon STAT® issus d’autres lots de produits ne doit être utilisé. Par conséquent, il est recommandé d’éliminer toute solution étalon Fungitell STAT® restante dès que tous les tubes de réactif Fungitell STAT® contenus dans un paquet ont été utilisés.
- Ne pas utiliser le matériel après sa date d’expiration.

7.2 Manipulation des échantillons

- Le prélèvement et la préparation du sérum doivent être effectués conformément aux réglementations locales en vigueur. Collecte des échantillons : Les échantillons de sang peuvent être recueillis dans des tubes stériles de préparation de sérum ou dans des tubes séparateurs de sérum (SST) pour la préparation du sérum.
- Conservation des échantillons : Les échantillons de sérum peuvent être conservés entre 2 et 8 °C pendant 15 jours maximum, ou être congelés à -20 °C pendant 27 jours maximum ou à -80 °C pendant 4 ans maximum.
- Étiquetage des échantillons : Les échantillons doivent être clairement identifiés conformément aux bonnes pratiques de l’établissement médical (laboratoire).

7.3 Remarques concernant les tests :

- Utiliser les bonnes pratiques de laboratoire conformément aux réglementations locales. Ce test est sensible à la contamination et au pipetage inexact.
- Afin d’assurer la sécurité de l’opérateur lors de la manipulation d’échantillons sériques et pour réduire le potentiel de contamination par du (1→3)-β-D-glucane issu de l’environnement pendant le processus, il est recommandé de travailler dans une enceinte de sécurité biologique.
- Pour réduire les déplacements inutiles des flacons en verre à l’intérieur et à l’extérieur de l’enceinte de sécurité biologique, il est recommandé de placer l’agitateur vortex dans cette dernière (à condition que le flux d’air essentiel soit maintenu).
- Il est recommandé d’utiliser des embouts de pipettes longs pour prévenir la contamination croisée entre les flacons.
- Une solution étalon Fungitell STAT® (bouchon rouge et étiquette en trait rouge) doit toujours être traitée dans les mêmes conditions et en même temps que le ou les échantillons de patient dans une série. Cela est essentiel car le résultat du test est un indice (échantillon/étalon) des taux de réaction cinétique (ou pentes, OD/s) de l’échantillon de patient et de la solution étalon Fungitell STAT®.
- Il est recommandé d’utiliser des portoirs de tubes séparés pendant la procédure, un pour les tubes de préparation des échantillons et un autre pour les tubes de réactif afin d’éviter la confusion et la contamination croisée.
- Il est recommandé de placer la solution étalon Fungitell STAT® à une position définie et cohérente dans le portoir de tubes, l’incubateur et le lecteur. Dans le lecteur PKF08, utiliser le premier puits sur la gauche étiqueté « Standard » (Étalon).
- À la fin de chaque étape de mélange, confirmer visuellement que la solution mélangée est homogène.

8. Procédure

Le produit Fungitell STAT® comporte un guide visuel rapide avec des illustrations et un résumé des fonctionnalités de l’instrument PKF08 et du logiciel BG Analytics®.

Les procédures suivantes sont déjà prédéfinies lors de l’utilisation du dispositif PKF08 et du logiciel BG Analytics® : Réglage du dispositif, évaluation des résultats et contrôle qualité. Pour plus d’informations, voir le manuel d’utilisation du logiciel BG Analytics® ou contacter le fabricant.

8.1 Réglage de l’instrument et programmation du test

8.1.1 **Lors de l’utilisation de PKF08 avec le logiciel BG Analytics® :** Allumer le dispositif et suivre les instructions du logiciel BG Analytics®. Pour des informations détaillées, voir le manuel du BG Analytics®.

- 8.1.2 **Si un autre instrument et logiciel sont utilisés,** les conditions suivantes doivent être remplies :
 - L’instrument doit être capable d’atteindre et de maintenir une température de 37 °C ± 1 °C.
 - L’instrument et le logiciel doivent être capables de lire la densité optique dans le temps (mode cinétique) à deux longueurs d’onde. Spécifiquement, ces longueurs d’onde doivent être réglées sur 405 nm et 495 nm.
 - Régler le mode cinétique à une durée de lecture de 40 minutes (2 400 secondes). Régler l’intervalle de lecture cinétique au niveau minimum autorisé par le logiciel/l’instrument.
 - La mesure doit être lancée immédiatement après l’insertion de l’échantillon.
 - Se reporter au manuel du logiciel pour savoir comment calculer une mesure du taux (de la pente) à partir du jeu de données. Aux fins de ce test, cela est généralement effectué en exécutant une régression linéaire sur les données cinétiques pour l’intervalle de temps proposé. Définir le calcul de la régression linéaire à exécuter sur la plage de 1 900 à 2 400 secondes à l’aide de la fonction « slice » (tranche) du logiciel.

8.2 Étiqueter les tubes

- Étiqueter un tube vide pour chaque échantillon sérique de patient à tester.
- Étiqueter un tube de réactif Fungitell STAT® pour chaque échantillon sérique de patient à tester.
- Étiqueter un tube de réactif Fungitell STAT® pour la solution étalon Fungitell STAT®.

8.3 Préparer l’échantillon sérique du patient

- Vortexer les échantillons sériques des patients pendant au moins 20 secondes pour en garantir l’homogénéité.

Remarque : Le processus de congélation peut entraîner une hétérogénéité des échantillons en raison du captage de l’eau vers le cristal de glace en croissance, excluant les solutés.
- Ajouter l’échantillon sérique du patient et la solution alcaline de prétraitement dans un rapport de 1:4 dans le tube vide étiqueté correspondant. Les volumes recommandés sont de 50 µl d’échantillon du patient et de 200 µl de solution alcaline de prétraitement.

Remarque : La solution alcaline de prétraitement convertit les glucanes à triple hélice en glucanes monocaténaïres^{14,15} qui sont plus réactifs dans le test. En outre, le pH alcalin sert à inactiver les inhibiteurs et les protéases sériques susceptibles d’interférer avec le test⁴.
- Vortexer pendant 15 secondes et recouvrir le tube.

8.4 Préparer la solution étalon Fungitell STAT®

- Remarque : Chaque produit (paire de solution étalon Fungitell STAT® et réactif Fungitell STAT®) est testé et libéré indépendamment. Par conséquent, il est important d’utiliser les volumes de reconstitution et la solution alcaline de prétraitement correspondant au numéro de lot. Ils sont disponibles sur l’étiquette de l’emballage de la solution étalon Fungitell STAT®, sur le certificat d’analyse du produit Fungitell STAT®, et disponible sur le site Web ACC. Recommandation : Avant de commencer le test, noter cette information sur le Guide visuel rapide fourni.*
- Reconstituer un flacon de solution étalon Fungitell STAT® avec le volume d’eau de réactif LAL spécifique du n° de lot et bien vortexer pendant 15 secondes.
 - Ajouter le volume de solution alcaline de prétraitement spécifique du lot N°.
 - Vortexer pendant 15 secondes et recouvrir le tube.

8.5 Incubation de prétraitement dans le lecteur de tubes

Incuber les tubes d’échantillon sérique du patient (de l’étape 8.3) et le flacon de solution étalon Fungitell STAT® (de l’étape 8.4) pendant 10 minutes à 37 °C.

Remarque : Lors de l’utilisation de l’instrument PKF08, à l’insertion d’un tube dans un puits, un voyant passe du rouge au vert. Pousser le tube à fond jusqu’à ce que le voyant passe au vert.

 Attention, les tubes sont fragiles. En cas de pénétration d’éclats de verre et de liquides dans une station de mesure du PKF08, contacter le service technique Associates of Cape Cod, Inc.

8.6 Préparation des tubes de réactif Fungitell STAT®

- Reconstituer chacun des flacons de réactif Fungitell STAT® (étiquetés dans l’étape 8.2 ci-dessus) avec 300 µL d’eau de réactif LAL.
- Vortexer doucement pendant 5 secondes **maximum**.

Remarque : Le réactif Fungitell STAT® contient un certain nombre de protéines actives requises pour le test et il est recommandé de manipuler doucement la solution. Un réglage maximum de 2 000 tr/min est recommandé pour tous les agitateurs vortex. Ne pas trop mélanger.
- À la fin de la pré-incubation :
 - Transférer 75 µL de chaque échantillon sérique de patient dans son tube de réactif Fungitell STAT® correspondant.
 - Transférer 75 µL de solution étalon Fungitell STAT® dans son tube de réactif Fungitell STAT® correspondant.
 - Vortexer tous les tubes pendant 5 secondes **maximum** et recouvrir.

8.7 Démarrage de la série

- Insérer les tubes dans le lecteur de tubes tout en confirmant que chacun d’entre eux est dans le puits prévu.
- Démarrer la lecture cinétique pour une période de 40 minutes, à 37 °C.

9 Calculer les résultats

9.1 Principe de mesure

Les résultats du test Fungitell STAT® doivent être utilisés comme aide au diagnostic d’une infection fongique invasive. Les taux standard de l’échantillon du patient et Fungitell STAT® sont dérivés du calcul de la pente (taux) entre 1 900 et 2 400 à partir des résultats du delta OD 405 - 495 nm. Les résultats de l’indice Fungitell STAT® sont obtenus par la division de la pente de l’échantillon du patient par la pente de la solution étalon Fungitell STAT® (voir Figure 2).

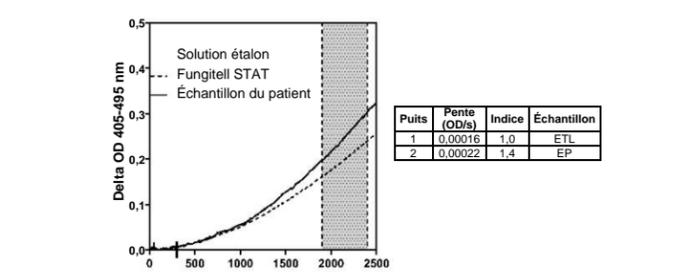


Figure 2. Exemple de courbes cinétiques Fungitell STAT® et analyse de données La région surhignée en gris est la zone de détermination de la pente (1 900 à 2 400 secondes), la ligne continue est un exemple d’échantillon de patient (EP) et la ligne pointillée est la solution étalon Fungitell STAT® (ETL). La pente de l’échantillon (c’est-à-dire 0,00022 OD/s) divisée par celle de 80 pg/ml de la solution étalon Fungitell STAT® (c’est-à-dire 0,00016 OD/s) donne un indice de 1,4 pour l’échantillon.

9.2 Lors de l’utilisation du PKF08 avec le logiciel BG Analytics® :

- La revue des critères de qualité est effectuée automatiquement par le logiciel. Le résultat est affiché dans le rapport final.
- Pour des séries de test valides, le logiciel BG Analytics® détermine une valeur d’indice pour chaque échantillon ou attribue un résultat négatif ou positif clair à l’échantillon.
- Si le logiciel montre une indication de paramètres non valides dans l’évaluation des résultats, suivre les instructions dans le manuel du logiciel BG Analytics®.

9.3 Si d’autres logiciels sont utilisés :

Vérifier que tous les critères de qualité sont satisfaits.

10. Contrôle qualité

Les critères de contrôle qualité de la solution étalon Fungitell STAT® et des résultats d’échantillon sérique de patient sont répertoriés ci-dessous, y compris des exemples de formes de courbes cinétiques attendues. Ces critères de contrôle qualité ont été validés pendant les études présentées dans la section Caractéristiques de performance.

- Pour tous les numéros de puits,** confirmer l’attribution de la solution étalon Fungitell STAT® ou du numéro d’échantillon

- Pour le résultat de la solution étalon Fungitell STAT®,**
 - le coefficient de corrélation (r) doit être ≥ 0,980 et
 - la pente doit être comprise dans la plage de pente attendue de 0,00010-0,00024 OD/seconde. *Si le résultat de la solution étalon Fungitell STAT® ne répond pas aux critères n° 1 et n° 2, la série est non valide et tous les échantillons doivent être préparés et testés à nouveau.*

- Pour tous les résultats d’échantillons de patients, faire ce qui suit :**
 - Déterminer si le résultat peut être en dehors de la plage de mesure du test**
 - Le résultat est probablement hors plage sur le côté **positif** si :
 - L’ordonnée à l’origine Y est positive et
 - La courbe cinétique dépasse 0,4 OD avant 1 000 secondes.
 - Le résultat est probablement hors plage sur le côté **négatif** si :
 - La courbe cinétique est positive après 500 secondes et
 - A une OD ≥ 0,00 et < 0,07 à la fin du test.

*Si le résultat de l’échantillon répond aux deux critères de résultat hors plage positif ou négatif, les critères de CQ généraux ci-dessous n’ont pas à être complétés, et la valeur d’indice ne doit **pas** être calculée. Tous les résultats hors plage du côté positif doivent être rapportés comme « positifs » et tous les résultats hors plage du côté négatif doivent être rapportés comme « négatifs ».*

B. Si les critères ci-dessus ne s'appliquent pas, vérifier le CQ général :

- la courbe cinétique doit être positive après 500 secondes,
- la courbe cinétique doit avoir une OD ≥ 0,00 à la fin du test,
- la pente doit être numériquement positive,
- le coefficient de corrélation (r) doit être ≥ 0,980 et
- la courbe cinétique doit avoir une forme de courbe croissante conformément aux exemples présentés dans la **Figure 3**.

Si le résultat de l'échantillon ne répond pas au critère n° 1 du CQ général, 3-5, le résultat de l'échantillon est non valide et l'échantillon doit être testé à nouveau. Alternativement, une méthode différente doit être utilisée.

Si le résultat de l'échantillon ne répond pas au critère n° 2 du CQ, cela suggère que le signal de l'échantillon est faible. Dans ce cas, l'utilisateur doit examiner attentivement la courbe fournie en contexte et déterminer la validité des résultats sur la base du système de qualité interne du laboratoire.

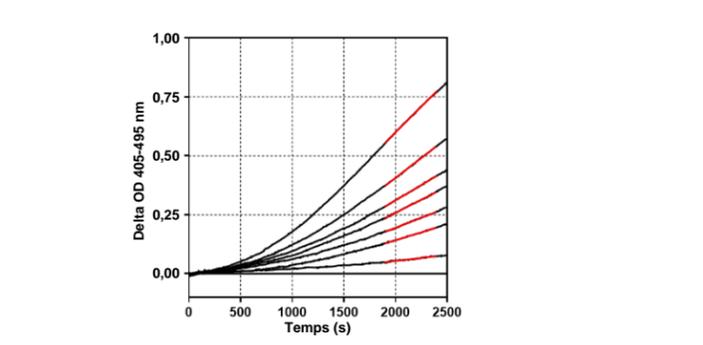


Figure 3. Exemples de formes de courbe cinétique appropriées

Les courbes cinétiques doivent avoir une forme de courbe croissante comme dans les exemples ci-dessus. Les exemples d'échantillon illustrés ici sont issus de toute la plage d'indice du test Fungitell STAT®. Utiliser ces exemples pour examiner les critères de qualité.

Remarque :

- Tout utilisateur du test doit établir un programme de contrôle qualité pour s'assurer que le test soit effectué de manière compétente, dans le respect de la réglementation applicable dans sa localité.
- Il est recommandé de tester des échantillons sériques de contrôle (négatifs, proches de la valeur limite ou fortement positifs) dans le cadre de vérifications supplémentaires du laboratoire et des bonnes pratiques de laboratoire. Ceux-ci ne sont pas inclus dans le kit Fungitell STAT®.

11. Interprétation des résultats

- Résultat négatif** Des valeurs d'indice ≤ 0,74 sont interprétées comme des résultats négatifs. Le laboratoire qui effectue le test doit informer le médecin traitant que toutes les infections fongiques n'entraînent pas des taux élevés de sérum (1→3)-β-D-glucane. Certains champignons, du genre *Cryptococcus*^{16,17}, produisent un taux très faible de (1→3)-β-D-glucane. Les *Mucorales*, tel que l'*absidia*, le *muco*r et le *rhizopus*¹¹⁻¹⁷ ne sont pas connus pour produire du (1→3)-β-D-glucane. De même, le *blastomyces dermatitidis*, dans sa phase de levure, produit très peu de (1→3)-β-D-glucane, et les patients souffrant de blastomycose ont généralement un taux de (1→3)-β-D-glucane indétectable au test Fungitell STAT®¹⁸.
- Résultat indéterminé** Des valeurs d'indice comprises entre 0,75 et 1,1 sont considérées non concluantes (équivoques). Des prélèvements et des analyses supplémentaires de sérum sont recommandés. Des prélèvements et des analyses fréquents sont une meilleure aide au diagnostic.
- Résultat positif** Des valeurs d'indice ≥ 1,2 sont interprétées comme un résultat positif. Un résultat positif signifie que du (1→3)-β-D-glucane a été détecté. Un résultat positif n'indique pas la présence d'une maladie et doit être utilisé en conjonction avec d'autres bilans cliniques pour établir un diagnostic.

12. Limites du test

- Les emplacements des tissus dans une infection fongique⁷, l'encapsulation, et la quantité de (1→3)-β-D-glucane produit par certains champignons pourraient affecter la concentration sérique de ce analyte. La capacité réduite du (1→3)-β-D-glucane à contribuer à la circulation sanguine peut réduire la capacité à détecter certaines infections fongiques.
- Certaines personnes ont des valeurs d'indice de (1→3)-β-D-glucane qui tombent dans la zone indéterminée. Dans ces cas, des tests de surveillance supplémentaires sont recommandés.
- La fréquence des tests dépendra du risque relatif d'infection fongique qu'encourt le patient. Des fréquences de prélèvement d' au moins deux à trois fois par semaine sont recommandées pour les patients à risque.
- Des résultats positifs ont été observés chez les patients hémodialysés^{19,20,39}, chez les sujets traités avec certains produits sanguins fractionnés tels que l'albumine de sérum et les immunoglobulines^{23,24} et dans les échantillons ou chez les sujets exposés à de la gaze et aux éponges chirurgicales contenant du glucane. Il faut 3 à 4 jours aux patients pour retrouver le niveau de base du sérum en (1→3)-β-D-glucane, après une exposition chirurgicale à des éponges et à des gazes contenant du (1→3)-β-D-glucane^{21,22}. En conséquence, il faudrait prendre en compte cela dans le choix du moment pour le prélèvement des patients opérés. L'examen complet des facteurs contribuant aux faux positifs du (1→3)-β-D-glucane se trouve dans l'article Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁹.
- Les échantillons prélevés au talon ou au doigt sont inacceptables, car il a été prouvé que la gaze imbibée d'alcool et utilisé pour préparer le site (et, potentiellement, le pool sanguin de la surface de la peau) contamine les spécimens. À ce jour, les études n'ont observé aucune différence entre les échantillons obtenus par prélèvement par ligne ou par ponction veineuse^{25,26}.
- Les niveaux de test ont été établis chez des sujets adultes. Les niveaux normaux et de seuil pour les enfants en bas âge et les enfants plus âgés sont à l'étude^{27,28}.

13. Caractéristiques de performance

13.1 Valeurs attendues

- Sensibilité et spécificité diagnostiques de la méthode de référence, test Fungitell®** Une étude prospective multicentrique menée pour déterminer la sensibilité et la spécificité diagnostiques du test Fungitell® (prédicat aux États-Unis et marqué CE 2008) a montré que les taux de (1→3) β-D-glucane sont augmentés dans différentes infections fongiques. Lorsque les signes et les symptômes sont présents à un taux de 80 pg/ml ou plus, la valeur prédictive selon laquelle le sujet est positif pour une infection fongique varie entre 74,4 et 91,7 %. En l'absence de signes et de symptômes à moins de 60 pg/ml, la valeur prédictive négative variait entre 65,1 % et 85,1 %²⁹.

- Détermination des valeurs de seuil du test Fungitell STAT®** Des échantillons congelés et désidentifiés de sérum de patients prélevés dans le cadre des soins cliniques de routine chez la population prévue et reçus au Beacon Diagnostics Laboratory, Inc pour test Fungitell® ont été utilisés aux fins de cette étude. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc est un laboratoire agréé des Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), faisant partie d'Associates of Cape Cod (ACC). Une population de 93 échantillons sériques de patients désidentifiés a été incluse dans l'étude avec des concentrations en (1→3)-β-D-glucane distribuées sur toute la plage de la courbe étalon du Fungitell® de 31-500 pg/ml. L'évaluation du seuil du test Fungitell STAT® a été effectuée après l'analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)³⁰. Les résultats ont montré que les valeurs d'indice Fungitell STAT du β-glucane ≥ 1,2 doivent être interprétées comme un résultat positif en alignement avec le seuil de 80 pg/ml du produit Fungitell®, tandis que les valeurs d'indice ≤ 0,74 doivent être interprétés comme des résultats négatifs en alignement avec le seuil de 60 pg/ml du produit Fungitell®. Ces valeurs de seuil ont été validées dans le cadre de l'étude de comparaison des méthodes et du calcul du pourcentage de concordance négative et du pourcentage de concordance positive présenté ci-dessous.

13.2. Comparaison des méthodes

De façon similaire à l'étude de la valeur de seuil mais en utilisant un ensemble d'échantillons différent, 488 échantillons de sérum de patients congelés et désidentifiés également avec des concentrations de (1→3)-β-D-glucane distribuées sur toute la plage de la courbe étalon du Fungitell® de 31 à 500 pg/ml ont été utilisés aux fins de l'étude de comparaison des méthodes³⁰. Celle-ci portait sur 309 échantillons qui tombaient dans la zone Négatif des résultats de test Fungitell®, 143 échantillons qui tombaient dans la zone Positif du Fungitell® et 36 échantillons qui tombaient dans la zone Indéterminé du Fungitell® (**Tableau 2**). Tous les échantillons ont été testés avec les tests Fungitell STAT® et Fungitell® pendant cette étude. Lorsque les échantillons tombant dans la zone Indéterminé du Fungitell STAT® étaient exclus de l'analyse, il y avait 290 échantillons restants pour l'analyse du pourcentage de concordance négative et 119 échantillons restants pour l'analyse du pourcentage de concordance positive.

Tableau 2. Performances du Fungitell STAT® par rapport au Fungitell®					
		Fungitell®			
		Négatif	Indéterminé	Positif	Total
Fungitell STAT®	Négatif	283	17	1	301 (61,7 %)
	Indéterminé	19	17	24	60 (12,3 %)
	Positif	7	2	118	127 (26,0 %)
Total		309 (63,3 %)	36 (7,4 %)	143 (29,3 %)	488 (100 %)
		PCN : 97,6 %* (283/290) IC à 95 % : (95,4, 99,9)		PCP : 99,2 %* (118/119) IC à 95 % : (95,4, 99,9)	

** Résultats indéterminés (c'est-à-dire équivoques) non inclus dans l'analyse ; si tous les résultats indéterminés sont considérés comme des résultats discordants (par ex. faussement positifs ou faussement négatifs), les performances sont comme suit : PCP - 73,8 % (118/160), IC à 95 % : (66,4 %, 80,0 %) ; PCN - 91,0 % (283/311), IC à 95 % : (87,3 %, 93,7 %)*

- Pourcentage de concordance négative** Deux cent quatre-vingt-trois (283) des 290 échantillons qui étaient négatifs lorsqu'ils étaient testés avec le dispositif Fungitell® ont également été négatifs avec le test Fungitell STAT®. Le pourcentage de concordance négative (PCN) calculé avec la méthode Fungitell® était de 97,6 % (intervalle de confiance à 95 % : 95,4 %, 99,9 %) (**Tableau 2**)
- Pourcentage de concordance positive** Cent dix-huit (118) des 119 échantillons qui étaient positifs lorsqu'ils étaient testés avec le dispositif Fungitell® ont également été positifs avec le test Fungitell STAT®. Le pourcentage de concordance positive (PCP) calculé avec la méthode Fungitell® était de 99,2 % (intervalle de confiance à 95 % : 95,4 %, 99,9 %) (**Tableau 2**).
- Plage de mesure, linéarité et exactitude** Les résultats d'indice allaient d'environ 0,4 à 3,5, couvrant toute la courbe étalon (31 à 500 pg/ml) du Fungitell®. La corrélation linéaire entre la concentration Fungitell® et les résultats d'indice Fungitell STAT® était de 0,92 (intervalle de confiance à 95 % : 89,9 % et 93,6 %). **Remarque :** lors de l'utilisation du PKF08 avec le logiciel BG Analytics®, le résultat de l'indice Fungitell STAT® est utilisé pour déterminer la catégorisation. Une valeur pg/ml estimée est fournie à titre de référence uniquement.

13.3 Étude analytique inter-laboratoires

La précision (c'est-à-dire répétabilité et reproductibilité), la sensibilité analytique et la spécificité analytique du Fungitell STAT® ont été évaluées en ensemençant du sérum humain avec du (1→3)-β-D-glucane de *Saccharomyces cerevisiae* pour produire un panel de cinq membres composé d'un échantillon faiblement négatif, d'un échantillon fortement négatif (juste en dessous du seuil inférieur de 0,74), d'un échantillon indéterminé (équivoque), d'un échantillon faiblement positif (juste au-dessus du seuil supérieur de 1,2) et d'un échantillon fortement positif (~2x au-dessus du seuil supérieur de 1,2). Le panel a été distribué à trois laboratoires CLIA pour être testé avec le test Fungitell STAT®. Chaque laboratoire a fourni 150 points de données (c'est-à-dire 5 échantillons x triple par série x deux opérateurs effectuant une série par jour x 5 jours) pour un total de 450 points de données et comprenant 30 séries (ou tests) et 90 points de données par échantillon (ou membre du panel). Les valeurs d'indice moyen de l'étude présentées dans le **Tableau 3** ci-dessous sont dérivées des données fournies par les trois laboratoires. La colonne Pourcentage positif représente le pourcentage d'échantillons tombant dans la zone Positif pour un membre donné du panel. Dans les trois laboratoires, le pourcentage de résultats positifs était de 1,1 % pour l'échantillon faiblement négatif, 0 % pour l'échantillon fortement négatif, 3,3 % pour l'échantillon indéterminé, 96,7 % pour l'échantillon faiblement positif et 100 % pour les échantillons fortement positifs.

Tableau 3. Étude analytique inter-laboratoires					
Membre du panel	Index moyen	Écart-type	CV (%)	Pourcentage positif (Nombre pos./ Nombre testé)	Spécificité analytique (vrai négatif) et sensibilité analytique (vrai positif)
Faiblement négatif	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 Vrai négatif

Tableau 3. Étude analytique inter-laboratoires					
Membre du panel	Index moyen	Écart-type	CV (%)	Pourcentage positif (Nombre pos./ Nombre testé)	Spécificité analytique (vrai négatif) et sensibilité analytique (vrai positif)
Fortement négatif	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 Vrai négatif
Indéterminé	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 Non positif
Faiblement positif	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 Vrai positif
Fortement positif	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 Vrai positif

Comme indiqué dans le Tableau 3, la variation inter-tests (c'est-à-dire le CV) variait de 11 à 20,4 % et a servi de mesure de reproductibilité. La variation intra-test variait de 0,4 % à 26,8 % et a servi de mesure de répétabilité. La distribution de la plage de CV (%) intra-test est présentée ci-dessous dans la **Figure 4**. Dans l'ensemble, 94 % des valeurs de CV étaient de 10 % ou moins et 75 % des valeurs de CV étaient de 6 % ou moins.

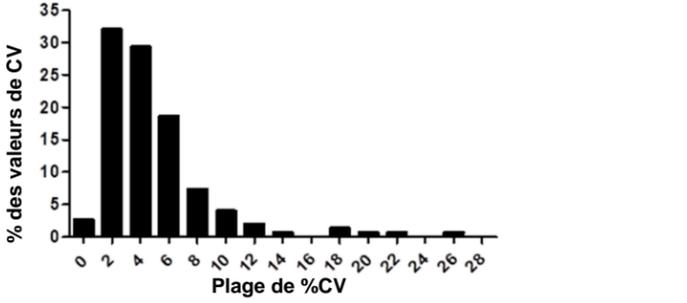


Figure 4. Distribution des valeurs de CV (%) intra-test

13.4 Justesse

Pour chaque lot du produit Fungitell STAT®, la concentration en (1→3)-β-D-glucane de la solution étalon Fungitell STAT® est calibrée à 80 +/- 8 pg/ml à l'aide de la méthode de référence Fungitell® et par rapport à un étalon de référence interne de (1→3)-β-D-glucane.

13.5 Substances interférentes

Les conditions d'échantillonnage ci-dessous peuvent influencer sur un résultat de test Fungitell STAT® exact :

- Les échantillons de couleurs non attendues ou troubles, par exemple, ceux qui sont fortement hémolysés, lipémiques, ou qui contiennent un excès de bilirubine pourraient créer une interférence optique avec le test. Si de tels échantillons sont testés, les résultats du test devraient être examinés à la recherche de preuves d'interférences optiques et de schémas cinétiques inhabituels.
- Un taux élevé d'immunoglobuline G, tel qu'il pourrait exister dans le sérum à cause de mélanomes multiples, pourrait entraîner une précipitation dans le mélange réactionnel après l'ajout du Fungitell STAT® au sérum prétraité⁶¹.
- Au moment de la rédaction de la présente, aucune substance activant le facteur G (élément de détection du (1→3)-β-glucane) du réactif Fungitell® autre que le (1→3)-β-glucane n'a été décrite. Dans certaines études, où des affirmations de réactivité croisée ont été faites, le traitement du matériau d'activation supposé avec de la (1→3)-β-glucanase purifiée ont éliminé le signal, démontrant que l'activation observée était due à une contamination par du (1→3)-β-glucane¹². Une contamination par de la sérine protéase peut également entraîner la libération de para-nitroaniline dans les mélanges réactionnels du Fungitell®, mais ceux-ci sont inactifs dans le cadre du processus de prétraitement.

14. Méta-Analyses

En outre, de nombreuses études évaluées par des pairs ont été publiées au sujet de l'apport du (1→3)-β-D-glucane sérique au diagnostic des infections fongiques invasives, y compris les méta-analyses de la performance diagnostique^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Légende des symboles

	Date limite d'utilisation		Consulter la notice d'utilisation
	Contenu suffisant pour « N » tests		Mandataire européen
	Code de lot		Marquage CE
	Dispositif médical pour diagnostic in vitro		Uniquement sur ordonnance
	N° de catalogue		Mise en garde
	Limite de température		Tenir à l'abri de la lumière du soleil
	Fabricant		Importateur
	Mandataire suisse		

16. Mandataires/Importateurs

Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Pays-Bas

	Mandataire suisse MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Suisse
	Importateur MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123, 2595 AM The Hague, Pays-Bas

Sponsor australien :
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australie

Remarque : Tout incident grave survenu en rapport avec le dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

17. Coordonnées

Siège social
Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445, États-Unis
Tél. : (888) 395-2221 ou (508) 540-3444, Fax : (508) 540-8680
E-mail : custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Royaume-Uni/ Europe
Associates of Cape Cod Int'l, Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Royaume-Uni
Tél. : (44) 151–547–7444, Fax : (44) 151–547–7400
E-mail : info@accuik.co.uk • www.accuik.co.uk

18. Historique des révisions

Rév. 1-3 : Ajout du numéro de catalogue PKF08-PKG et des instructions correspondantes ; détails concernant l'utilisation de la solution étalon Fungitell STAT® comme contrôle interne, coordonnées, clarifications et mise en forme. Clarification du critère de CQ général n° 3. Ajout des données de stabilité des échantillons et de la détermination de la valeur de seuil, sections Plage de mesure-Linéarité-Exactitude et Justesse. Rév. 4 : Changement de mandataire européen, remplacement de la valeur de 0,03 par 0,00 dans la section Contrôle qualité et changements mineurs à des fins de clarification. Rév. 5 : Suppression du mandataire européen Emergo Europe. Rév. 6 : Mise à jour des symboles utilisés. Ajout de MedEnvoy en tant qu'importateur dans l'UE et suppression de ACC Europe GmbH de la section 17. Mise à jour des symboles utilisés. Ajout du nom et de l'adresse du CE-REP, de l'importateur suisse et du CH-REP. Rév. 7 : Clarification de la conservation des réactifs. Ajout d'une mention indiquant qu'une estimation de la valeur pg/ml Fungitell; est fournie avec le rapport PKF08-BGA ; mise à jour du logo et de la référence au site Web de l'ACC à www.fungitell.com pour l'accès à l'étiquetage.

19. Références

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-gluacan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B. Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Flori, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaisse, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvinitseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
- Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus ameobocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
- Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.
- Miyazaki, T., Kohno, S., Miitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I, Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flori, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
- Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by Histoplasma or Blastomyces. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
- Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.
- Kato, A., Takita, T., Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.
- Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
- Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cocanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.
- Held J, Wagner D.β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1118-22.
- Ogawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. Int. J. Hematol. 80: 97-98.
- Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-(beta)-D-glucan as the screening test for the early diagnosis

- of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59:1016-22.
26. Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi, M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 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.* 15: R249.
27. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 14: 924-925.
28. Goudjil, S., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 26: 44-48.
29. Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vazquez, J., Pappas, P.G., Saeki, F., Ketchum, P.A., Wingard, J., Schiff, R., Tamura, H., Finkelman, M.A., Rex, J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Inf. Dis.* 41: 299-305.
30. D'Ordine, R.L., Garcia, K.A., Roy, J., Zhang, Y., Markley, B. and Finkelman, M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol.* 59(1):41-49.
31. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M.. 2012 Serum galactomannan and (1→3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.
32. 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; 52:750-70.
33. 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 Jul 6;10:e0131602.
34. 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; 54:633-43.
35. Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:7-15.
36. 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; 19:39-49.
37. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 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 Aug;48:351-61.
38. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 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 Aug;48:351-61.
39. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Amebocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D Glucan. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
40. Finkelman M. Specificity Influences in (1→3)-β-d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J. Fungi (Basel)* 2020 Dec 29;7(1):14