

Consultez le site **www.accusia.com** pour obtenir le mode d'emploi dans votre langue.

**USAGE PRÉVU**

Le test Fungitell® STAT est un test colorimétrique à base de zymogène de protéase pour une détection qualitative du (1→3)-β-D-glucane dans le sérum de patients ayant des symptômes de, 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<sup>1</sup>, dont l’importance médicale est reconnue, pourrait aider à diagnostiquer des mycoses profondes et des fongémies<sup>2</sup>. Un résultat positif n’indique pas le genre de champignon à l’origine de l’infection.

Les valeurs d’indice de (1→3)-β-D-glucane doivent être utilisées conjointement avec d’autres méthodes diagnostiques, telles que la culture microbiologique, l’examen histologique des échantillons de biopsie et l’examen radiologique.

**RÉSUMÉ ET EXPLICATION**

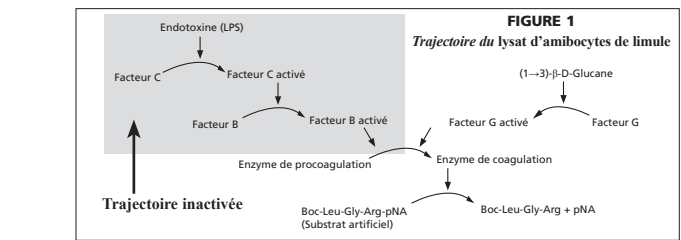
Il y a une incidence croissante des infections fongiques dues aux agents pathogènes opportunistes, notamment chez les patients immunodéficlients<sup>3,4,5</sup>. Les maladies fongiques invasives, tout comme les infections opportunistes, sont fréquentes parmi les malades du SIDA et ceux présentant des hémopathies malignes, et sont à l’origine d’un nombre croissant d’infections nosocomiales, notamment chez les bénéficiaires de transplantations d’organes et les autres patients recevant des traitements immunosuppresseurs<sup>6,7</sup>. De nombreuses maladies fongiques sont contractées par l’inhalation de spores fongiques provenant du sol, des détritux végétaux, des systèmes de traitement de l’air et / ou des surfaces exposées. Certains champignons opportunistes sont présents dans / sur la peau humaine, le tube digestif et les muqueuses<sup>8</sup>. Le diagnostic des mycoses invasives et des fongémies est généralement basé sur un diagnostic non spécifique ou des techniques radiologiques. Des marqueurs biologiques d’infection fongique ont été récemment ajoutés aux méthodes diagnostiques actuellement disponibles<sup>9</sup>.

Les agents pathogènes fongiques opportunistes comprennent 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 d’autres, peut être détecté par le test Fungitell® STAT<sup>10,11</sup>.

**PRINCIPE DE LA PROCÉDURE**

Le test Fungitell® STAT est une modification de la conception du format du test Fungitell®. Le test Fungitell® STAT 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®.

Le test Fungitell® STAT permet une mesure qualitative du (1→3)-β-D-glucane. Le test se base sur une modification de la trajectoire du lysat d’amibocytes de limule (LAL)<sup>12,13,14,15</sup>. **Figure 1.** Le réactif Fungitell® STAT est modifié pour éliminer la réactivité des endotoxines bactériennes et, par conséquent, pour ne réagir qu’au (1→3)-β-D-glucane, à travers le facteur G-médiane du côté de la trajectoire. Le (1→3)-β-D-glucane active le facteur G, un zymogène de protéase à sérine. Le facteur G activé convertit l’enzyme pro-coagulante inactive en une enzyme coagulante active, qui à son tour coupe la para-nitroanilide Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, créant un chromophore, la para-nitroaniline (pNA), qui absorbe à 405 nm. Le test cinétique Fungitell® STAT, décrit ci-dessous, se base sur la détermination du taux d’augmentation de la densité optique produite par un échantillon. Ce taux est comparé au taux d’augmentation de la densité optique du Fungitell® STAT Standard pour produire un indice. Cette valeur d’indice de l’échantillon de patient est qualitativement interprétée comme un résultat négatif, indéterminé ou positif selon les plages de valeurs d’indice fournies dans le **Tableau 1** ci-dessous.



Résultat	Valeur d’indice
Négatif	≤ 0,74
Indéterminé	0,75 à 1,1
Positif	≥ 1,2

**MATÉRIAUX FOURNIS AVEC LE PRODUIT FUNGITELL® STAT**

Le produit Fungitell® STAT est destiné au diagnostic *in vitro*. Les matériaux suivants fournis avec chaque produit sont suffisants pour un total de 10 réactions (sur la base des 10 flacons de réactif Fungitell® STAT). Chaque produit contient également 5 flacons Fungitell® STAT Standard et peut donc prendre en charge jusqu’à cinq cycles lorsque 1 flacon Fungitell® STAT Standard et 1 échantillon de patient sont testés par cycle. Alternativement, un seul flacon Fungitell® STAT Standard peut être utilisé avec jusqu’à 9 échantillons de patients.

- Le réactif Fungitell® STAT, un (1→3)-β-D-glucane lyophilisé spécifique LAL (10 flacons)  
*Le réactif Fungitell® STAT est exempt de niveaux interférents de (1→3)-β-D-glucane.*

2.Le Fungitell® STAT Standard (5 flacons), avec le volume de reconstitution spécifique au numéro de lot sur l’étiquette

3.Le mode d'emploi

4.Le guide visuel rapide

**MATÉRIAUX NÉCESSAIRES MAIS NON FOURNIS**

Tous les matériaux doivent être exempts de glucane interférent. Les verres doivent être dépyrogénés à la chaleur sèche pendant au moins 7 heures à une température minimale de 235 °C (ou dans des conditions équivalentes) afin de pouvoir être utilisés.

- Eau réactive LAL\* (flacon de 5,5 ml, n° de catalogue W0051-10)
- Solution alcaline de prétraitement 0,125 M KOH et 0,6 M KCl \* (flacon de 2,5 ml, n° de catalogue APSS1-5)
- Pipettes capables de fournir des volumes de 20 à 200 µL et 100 à 1000 µL.
- Embouts de pipette\* (250 µL, n° de catalogue PPT25 et 1000 µL, n° de catalogue PPT10)
- Longs embouts de pipette\* (20 à 200 µL, n° de catalogue TPT50)
- Tubes à essai\* pour la préparation des échantillons de patients et la combinaison de la solution de prétraitement du sérum. (12 x 75 mm, n° de catalogue TB240-5)
- Lecteur de tube et logiciel de test cinétique

- a) Un lecteur de tube d’incubation automatisé à 8 puits Lab Kinetics (instrument PKF08) et le logiciel Beta Glucan Analytics (BG Analytics™) fournis par Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) n° de catalogue PKF08-PKG\*\* **ou**
  - Lecteur de tube d’incubation (37 °C) capable de lire à 405 nm et 495 nm avec une plage d’au moins 0 à 1,0 unités d’absorbance et de loger des flacons de 12 mm de diamètre ; couplé à un logiciel informatique approprié de test cinétique capable d’observer et d’analyser la cinétique des réactions ainsi que de prendre en charge l’examen des critères énumérés dans la section Contrôle qualité du mode d’emploi.

8. Tubes de stockage stériles, sans glucane, à bouchon vissé, pour l’aliquotage des échantillons (la plupart des tubes certifiés RNase, DNase et sans pyrogène sont exempts de niveaux interférents du (1→3)-β-D-glucane).

9.Parafilm®

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

*\*\*Des copies papier des manuels d’utilisation du logiciel BG Analytics™ et de l’instrument PKF08 peuvent être téléchargées sur le site web d’ACC : [www.accusia.com](http://www.accusia.com).*

**Attention** - les pipettes en verre avec des bouchons en coton et les embouts de micropipette avec des filtres celluloseux sont des sources potentielles de contamination au glucane.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

*Ce produit est destiné au DIAGNOSTIQUE IN VITRO.*

*Le test Fungitell® STAT nécessite une attention rigoureuse à la technique et à l’environnement de test. Une formation approfondie du technicien à la méthode de test et à la prévention de la contamination est essentielle à l’efficacité du test.*

1.Certaines espèces fongiques produisent de très faibles niveaux de (1→3)-β-D-glucane et ne sont généralement pas détectées par le test Fungitell® STAT. Il s’agit notamment du genre *Cryptococcus*<sup>16,17</sup> ainsi que de *Mucorales* tels que l’*Absidia*, le *Mucor* et le *Rhizopus*<sup>17</sup>. En outre, le *Blastomyces dermatitidis*, sous sa forme de levure, produit de faibles niveaux de (1→3)-β-D-glucane et n’est donc généralement pas détecté par le réactif Fungitell® STAT<sup>18</sup>.

2.Ne pas pipetter de matériau avec la bouche. Ne pas fumer, manger ou boire dans les zones où sont manipulés les prélèvements ou les réactifs des kits. Respecter les règles de sécurité locales et celles de la société.

3.Créer un environnement propre pour effectuer le test. Utiliser des matériaux et des réactifs certifiés exempts des quantités de base de (1→3)-β-D-glucane détectables. Il convient de noter que le glucane ainsi que la contamination fongique provenant du corps humain, des vêtements, des contenants, de l’eau et de la poussière en suspension dans l’air peuvent interférer avec le test Fungitell® STAT. Les matériaux celluloseux tels que les gazes, le papier absorbant et les cartons d’emballage peuvent apporter du (1→3)-β-D-glucane à l’environnement dans lequel le test est effectué.

4.Ne pas utiliser les matériaux au-delà de leur date d’expiration.

5.Les échantillons de couleurs non attendues ou troubles, tels que ceux qui sont fortement hémolysés, lipidiques ou qui contiennent un excès de bilirubine, peuvent provoquer des interférences optiques avec le test. Si de tels échantillons sont testés, les résultats des tests doivent être examinés à la recherche de preuves d’interférences optiques et / ou de schémas cinétiques inhabituels.

6.Utiliser des vêtements de protection appropriés et des gants non poudrés pour manipuler les échantillons des patients.

7.Le sérum des patients hémodialysés peut contenir des taux élevés de (1→3)-β-D-glucane lorsqu’ou utilise certaines membranes de dialyses en cellulose<sup>19,20,28</sup>. L’hémodialyse avec le triacétate de cellulose, les membranes en polysulfone ou en polyméthacrylate de méthyle ne semblent pas influencer sur le test.

8.Les gazes et les éponges chirurgicales peuvent libérer des niveaux élevés de (1→3)-β-D-glucane pouvant, en raison de la contamination, provoquer un résultat temporairement positif au test Fungitell® comme cela a été observé chez les patients opérés<sup>21,22</sup>.

9.Les produits de fractionnement du sang tels que l’immunoglobuline intraveineuse et l’albumine peuvent également être chargés de (1→3)-β-D-glucane. S’ils sont injectés ou perfusés, ils augmentent les titres de (1→3)-β-D-glucane dans le sérum pendant un certain nombre de jours<sup>23</sup>.

10. Les produits dont le contenu est endommagé ne doivent pas être utilisés.

11. Les matériaux exposés à des fluides potentiellement contaminés (contenant des agents pathogènes) doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

**STOCKAGE DES RÉACTIFS**

Stocker tous les réactifs, tels que fournis, entre 2 à 8 °C et à l’abri de la lumière. Le réactif Fungitell® STAT et le Fungitell® STAT Standard doivent être utilisés dans l’heure qui suit la reconstitution.

**MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS**

1.Collecte de échantillons : pour la préparation du sérum, les échantillons de sang peuvent être recueillis dans des tubes de préparation de sérum ou dans des tubes séparateurs de sérum stériles.

2.Stockage des échantillons : les échantillons de sérum peuvent être stockés temporairement entre 2 à 8 °C avant le test, ou congelés à -20 °C ou moins pour un stockage à plus long terme.

3.Étiquetage des échantillons : les échantillons doivent être clairement étiquetés conformément aux pratiques approuvées de l’institution.

**PROCÉDURE**

Un guide visuel rapide comprenant un aperçu de la procédure de l’instrument PKF08 automatisé et du logiciel BG Analytics™ est également inclus dans le pack du produit Fungitell® STAT.

Un certain nombre d’étapes décrites dans la procédure ci-dessous sont automatisées lors de l’utilisation de l’instrument PKF08 et du logiciel BG Analytics™ et notamment, le réglage de l’instrument, le contrôle qualité et l’interprétation des résultats. Veuillez consulter le manuel d’utilisation du logiciel BG Analytics™ ou contacter le fabricant pour de plus amples informations.

*Remarque :*

- Adoptez de bonnes pratiques de laboratoire conformément à la réglementation locale. Ce test est sensible à la contamination et à l'imprécision du pipetage.*

- Il est recommandé d'effectuer les étapes 3 à 5 et 7 dans une cabine de sécurité biologique afin d'accroître la sécurité de l'opérateur lorsqu'il travaille avec des échantillons de patients et de réduire le risque de contamination par le (1→3)-β-D-glucane environnant pendant la procédure.*

- Afin de réduire les mouvements inutiles des flacons de verre dans et hors de la cabine de sécurité biologique, il est recommandé de placer le dispositif à tourbillon à l'intérieur de la cabine de sécurité biologique (tant que le flux d'air critique est maintenu).*

- Il est recommandé d'utiliser de longs embouts de pipette afin d'éviter la contamination croisée entre les flacons.*

- Un Fungitell® STAT Standard (bouchon rouge et étiquette à ligne rouge) doit toujours être traité dans les mêmes conditions et au même moment que le(s) échantillon(s) du patient au cours d'un cycle. Ceci est essentiel puisque le résultat du test est un indice (échantillon / standard) des taux de réaction cinétique (ou pentes, OD/sec) de l'échantillon du patient et du Fungitell® STAT Standard.*

- Il est recommandé d'utiliser deux portoirs de tubes pendant la procédure, un pour les flacons de préparation des échantillons (étapes 4 à 6) et un pour les flacons de réactifs (étapes 7 et 8). Cela permettra d'éviter le risque de confusion des flacons et de contamination croisée pendant la procédure.*

- Il est recommandé de placer le Fungitell® STAT Standard à une position définie et constante dans le portoir à tubes, l'incubateur et le lecteur. Lorsque vous utilisez l'instrument PKF08 et le logiciel BG Analytics™ , utilisez le premier puits sur la gauche étiqueté « Standard ».*

- À la fin de chaque étape de mélange, confirmez visuellement que la solution est mélangée de manière homogène.*

- Ne pas trop mélanger le réactif® STAT. Un réglage maximal de 2 000 tours par minute est recommandé pour tout dispositif à tourbillon. Ne pas faire tourbillonner pendant plus de 5 secondes.*

**1. Réglage de l’instrument**

Les réglages peuvent varier en fonction des instruments et des logiciels. D’une manière générale, les conditions suivantes doivent être remplies : l’instrument doit pouvoir atteindre et maintenir une température de 37 °C, à plus ou moins 1 °C. L’instrument et le logiciel doivent être capables de lire la densité optique au cours du temps (cinétique) à deux longueurs d’onde. Plus précisément, ces longueurs d’onde doivent être fixées à 405 nm et 495 nm. Réglez le mode cinétique sur une période de lecture de 40 minutes (2 400 secondes). Réglez l’intervalle cinétique de lecture au minimum autorisé par le logiciel / instrument sur la période de 40 minutes du test et pour lancer la lecture lors de l’insertion de l’échantillon. Consultez le manuel du logiciel pour déterminer comment calculer une mesure de taux (pente) à partir de l’ensemble des données. Pour les besoins de ce test, on y parvient généralement en exécutant une régression linéaire sur les données cinétiques au cours de la période suggérée. Réglez le calcul de régression linéaire pour qu’il s’exécute sur la plage comprise entre 1 900 et 2 400 secondes à l’aide de la fonction « tranche » du logiciel. La lecture doit commencer sans aucun décalage.

**2. Confirmer les informations spécifiques du numéro de lot du Fungitell® STAT Standard**

- Les volumes des solutions de reconstitution et de prétraitement spécifiques au n° de lot se trouvent sur l’étiquette de l’emballage du Fungitell® STAT Standard, sur le certificat d’analyse du produit Fungitell® STAT, et sont disponibles sur le site web d’ACC. Ces informations seront nécessaires pour effectuer l’étape 5 ci-dessous.
- Il est recommandé de noter les informations spécifiques au n° de lot figurant dans le guide visuel rapide fourni avec le produit Fungitell® STAT avant de commencer la procédure.

*Remarque : chaque produit (la paire Fungitell® STAT Standard et réactif Fungitell® STAT) est testé et commercialisé indépendamment. Il est donc important de noter et d'utiliser les informations spécifiques au n° de lot pour chaque paire.*

**3. Étiqueter les tubes**

- Étiquetez un tube vide pour chaque échantillon de patient à tester.
- Étiquetez un tube de réactif Fungitell® STAT pour chaque échantillon de patient à tester.
- Étiquetez un tube de réactif Fungitell® STAT pour le Fungitell® STAT Standard.

**4. Préparer les tubes à échantillons des patients**

- Faites tourbillonner les échantillons des patients pendant au moins 20 secondes pour en assurer l’homogénéité.  
*Remarque : le processus de congélation peut produire une hétérogénéité des échantillons en raison de l'absorption de l'eau vers le cristal de glace en croissance, excluant ainsi les solutés.*
- Dans le tube vide étiqueté approprié, ajoutez l’échantillon du patient et la solution alcaline de prétraitement dans un rapport de 1 pour 4. Les volumes recommandés sont de 50 µl d’échantillon de patient et de 200 µl de solution alcaline de prétraitement.  
*Remarque : la solution alcaline de prétraitement convertit les glucanes à triple hélice en glucanes à simple brin<sup>11,15</sup> qui sont plus réactifs dans le test. En outre, le pH alcalin sert à inactiver les protéases sériques et les inhibiteurs qui peuvent interférer avec le test<sup>16</sup>.*
- Faites tourbillonner pendant 15 secondes et couvrez.

**5. Préparer le tube du Fungitell® STAT Standard**

- Reconstituez un flacon de Fungitell® STAT Standard avec le volume d’eau réactive LAL spécifique au n° de lot et faites tourbillonner pendant 15 secondes.
- Ajoutez le volume de solution alcaline de prétraitement spécifique au n° de lot.  
*Remarque : les volumes des solutions de reconstitution et de prétraitement spécifiques au n° de lot se trouvent sur l'étiquette de l'emballage du Fungitell® STAT Standard, sur le certificat d'analyse du produit Fungitell® STAT, et sont disponibles sur le site web d'ACC.*
- Faites tourbillonner pendant 15 secondes et couvrez.

**6. Incubation de prétraitement dans un lecteur de tube**

Incubez les tubes d’échantillon du patient (à partir de l’étape 4) et le flacon de Fungitell® STAT Standard (à partir de l’étape 5) pendant 10 minutes à 37 °C.

**7. Préparer les tubes de réactifs Fungitell® STAT**

- Reconstituez chacun des flacons de réactifs Fungitell® STAT (étiquetés à l’étape 3 ci-dessus) avec 300 µl d’eau réactive LAL.
- Faites tourbillonner délicatement pendant 5 secondes **au maximum**.  
*Remarque : le réactif Fungitell® STAT contient un certain nombre de protéines actives nécessaires pour le test et il est recommandé de manipuler la solution avec délicatesse. Un réglage maximal de 2 000 tours par minute est recommandé pour tout dispositif à tourbillon. Ne pas trop mélanger.*
- À la fin du processus de pré-incubation :
  - Transférez 75 µl de chaque solution d’échantillon de patient dans son tube de réactif Fungitell® STAT correspondant.
  - Transférez 75 µl du Fungitell® STAT Standard dans son tube de réactif Fungitell® STAT correspondant.
- Faites tourbillonner tous les tubes pendant 5 secondes **maximum** et couvrez.

**8. Démarrer le cycle**

- Insérez les tubes dans le lecteur de tubes en vous assurant que chacun d’entre eux se trouve dans le puits prévu.
- Lancez la lecture cinétique pendant une durée de 40 minutes, à 37 °C.

**9. Examiner les critères de contrôle qualité**

*Voir la section Contrôle qualité ci-dessous et la **Figure 2**.*

**10. Interprétation des résultats**

*Voir la section Interprétation des résultats ci-dessous et la **Figure 3**.*

**ÉLIMINATION DES FLACONS EN FIN DE PROCÉDURE**

- Il est recommandé de jeter les flacons ouverts de solution alcaline de prétraitement et d’eau réactive LAL conformément aux procédures de votre laboratoire. N’utilisez pas ces matériaux pour plus d’un cycle afin d’éviter toute éventuelle contamination.

- Dans le cadre de la fabrication du produit, le réactif Fungitell® STAT et le Fungitell® STAT Standard sont commercialisés sous la forme d’un lot apparié et, pour cette raison, les composants du réactif Fungitell® STAT et du Fungitell® STAT Standard provenant de lots de produits différents ne doivent pas être utilisés. Par conséquent, lorsque tous les flacons de réactifs Fungitell® STAT d’un même emballage ont été utilisés, il est recommandé de jeter les flacons restants, le cas échéant, de Fungitell® STAT Standard.

**CONTRÔLE QUALITÉ**

- Pour tous les numéros de puits**, confirmez l’attribution du Fungitell® STAT Standard ou du n° d’échantillon

- Pour le résultat du Fungitell® STAT Standard**,
  - le coefficient de corrélation (*r*) doit être ≥ 0,980 et
  - la pente doit se situer dans la plage prévue de 0,00010 à 0,00024 OD/seconde.*Si le résultat du Fungitell® STAT Standard ne répond pas aux critères n° 1 et n° 2, le cycle n'est pas valable et tous les échantillons doivent être analysés à nouveau.*

**• Pour tous les résultats des échantillons de patients :**

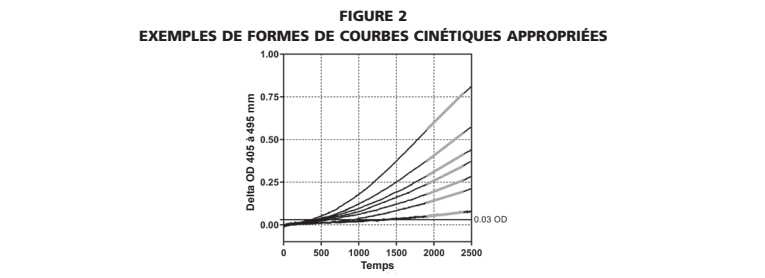
- A. Déterminer si le résultat est en dehors de la plage d’indice du test**
  - Le résultat est probablement en dehors de la plage du côté positif si :
    - L’ordonnée à l’origine est positive et
    - La courbe cinétique passe à 0,4 OD avant 1 000 secondes.
  - Le résultat est probablement en dehors de la plage du côté négatif si :
    - La courbe cinétique est positive après 500 secondes et
    - A un OD > 0,03 et < 0,07 à la fin du test.

*Si le résultat de l'échantillon répond aux deux critères du hors plage positif ou négatif, il n'est pas nécessaire de remplir les critères généraux de CQ ci-dessous, et la valeur d'indice ne doit **pas** être calculée. Tous les résultats hors plage du côté positif doivent être indiqués comme « Positif » et tous les résultats hors plage du côté négatif doivent être indiqués comme « Négatif ».*

**B. Si le résultat ne répond pas aux critères hors plage, vérifiez le CQ général :**

- la courbe cinétique est positive après 500 secondes,
- la courbe cinétique doit avoir un OD ≥ 0,03 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 vers le haut, conformément aux exemples présentés dans la **Figure 2**.

*Si le résultat de l'échantillon ne répond pas à **tous** les critères généraux de CQ des n° 1 à 5, le résultat de l'échantillon n'est pas valable et l'échantillon doit être testé à nouveau. Sinon, une autre méthode doit être utilisée.*



Des échantillons de contrôle (négatifs, proches des seuils de test, ou à des niveaux très positifs) peuvent être analysés pour vérifier que les réactifs et les tests fonctionnent correctement. Chaque utilisateur du test doit établir un programme de contrôle qualité pour assurer la bonne maîtrise de l'exécution du test conformément à la réglementation applicable à son emplacement.

#### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats du test Fungitell® STAT doivent être utilisés comme aide au diagnostic d'une infection fongique invasive. L'échantillon de patient et les taux du Fungitell® STAT Standard sont dérivés du calcul de la pente (taux) entre 1900 et 2400 à partir des résultats du delta OD 405 à 495 nm. Les résultats de l'indice Fungitell® STAT sont obtenus en divisant le taux (pente) de l'échantillon du patient par le taux (pente) du Fungitell® STAT Standard (*voir Figure 3*). Les résultats de l'indice vont d'environ 0,4 à 3,5, couvrant la totalité de la courbe standard (31 à 500 pg/mL) du prédictat Fungitell®. Les valeurs d'indice du Fungitell® STAT doivent être interprétées comme décrit ci-dessous :

#### RÉSULTAT NÉGATIF

Les valeurs d'indice ≤ 0,74 sont interprétées comme des résultats négatifs.

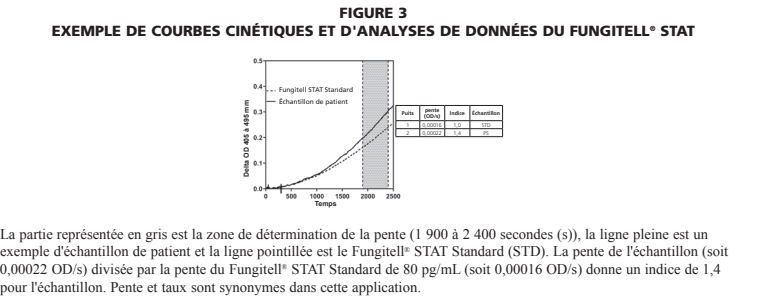
#### RÉSULTAT INDÉTERMINÉ

Les valeurs d'indice de 0,75 à 1,1 suggèrent une possible infection fongique. Des échantillonnages et des tests supplémentaires de sérum sont recommandés. Des échantillonnages et des tests fréquents améliorent l'utilité du diagnostic.

#### RÉSULTAT POSITIF

Les 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 résultats cliniques pour établir un diagnostic.

Le laboratoire qui effectue le test doit informer le médecin prescripteur que toutes les infections fongiques n'entraînent pas des taux élevés de (1→3)-β-D-glucane sérique. Certains champignons, tels que le genre *Cryptococcus*<sup>16,17</sup> produisent de très faibles niveaux de (1→3)-β-D-glucane. Les *Mucorales*, tels que l'*Abidia*, le *Mucor* et le *Rhizopus*<sup>17</sup> ne sont pas réputés produire du (1→3)-β-D-glucane. De même, le *Blastomyces dermatitidis*, dans sa phase de levure, produit peu de (1→3)-β-D-glucane, et les patients atteints de blastomycose ont généralement des taux indétectables de (1→3)-β-D-glucane dans le test Fungitell® STAT<sup>18</sup>.



La partie représentée en gris est la zone de détermination de la pente (1 900 à 2 400 secondes (s)), la ligne pleine est un exemple d'échantillon de patient et la ligne pointillée est le Fungitell® STAT Standard (STD). La pente de l'échantillon (soit 0,00022 OD/s) divisée par la pente du Fungitell® STAT Standard de 80 pg/mL (soit 0,00016 OD/s) donne un indice de 1,4 pour l'échantillon. Pente et taux sont synonymes dans cette application.

#### LIMITES DU TEST

1. L'emplacement des tissus dans une infection fongique<sup>19</sup>, l'encapsulation et la quantité de (1→3)-β-D-glucane produite par certains champignons peuvent affecter la concentration sérique de cet 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. Le *Cryptococcus spp.* produit de faibles niveaux de (1→3)-β-D-glucane<sup>17</sup>. Les *Mucorales*, y compris l'*Abidia spp.*, le *Mucor spp.* et le *Rhizopus spp.* ne sont pas réputés produire du (1→3)-β-D-glucane<sup>17</sup> Le *Blastomyces dermatitidis*, dans sa phase de levure, produit peu de (1→3)-β-D-glucane, et les résultats des tests sont généralement négatifs<sup>18</sup>. Ces informations doivent être fournies au médecin requérant.

2. Certaines personnes ont des valeurs d'indice de (1→3)-β-D-glucane qui se situent dans la zone indéterminée. Dans de tels cas, il est recommandé de procéder à des tests de surveillance supplémentaires.

3. La fréquence des tests dépendra du risque relatif d'infection fongique qu'encourt le patient. Il est recommandé de prélever des échantillons au moins deux à trois fois par semaine pour les patients à risque.

4. Des résultats positifs ont été observés chez les patients hémodialysés<sup>19,20</sup>, les sujets traités avec certains produits sanguins fractionnés tels que l'albumine sérique et les immunoglobulines et dans des échantillons ou chez des sujets exposés aux gazes et aux éponges chirurgicales contenant du glucane. Il faut 3 à 4 jours aux patients pour retrouver le niveau de base de (1→3)-β-D-glucane sérique, après une exposition chirurgicale à des éponges et à des gazes contenant du (1→3)-β-D-glucane<sup>21,22</sup>. En conséquence, il faudrait en tenir compte dans le choix du moment où l'on prélève des échantillons sur les patients opérés.

5. Les échantillons prélevés au talon ou au doigt sont inacceptables car il a été prouvé que les gazes imbibées d'alcool utilisées pour préparer le site (et, potentiellement, les dépôts de sang à la surface de la peau) contaminent les échantillons. Dans les études réalisées à ce jour, aucune différence n'a été observée entre les échantillons obtenus par tirage au trait ou par ponction veineuse<sup>23,24</sup>.

6. Les niveaux de test ont été établis chez des sujets adultes. Les niveaux normaux et de seuil pour les nourrissons et les enfants sont à l'étude<sup>25,26</sup>.

#### SUBSTANCES INTERFÉRENTES

Les conditions d'échantillonnage suivantes peuvent influencer sur la précision des résultats du test Fungitell® STAT :

- Hémolyse

- Turbidité de l'échantillon causée par la lipidémie

- La présence de bilirubine visible à l'œil nu

- Sérum trouble

- Des taux élevés d'immunoglobuline G, tels qu'ils peuvent exister dans le sérum en raison de mélanomes multiples, peuvent entraîner une précipitation dans le mélange réactionnel lors de l'ajout de Fungitell® STAT au sérum prétraité<sup>29</sup>.

#### VALEURS ATTENDUES

Une étude prospective multicentrique menée pour déterminer les caractéristiques de performance du test Fungitell (prédicat) a révélé que les valeurs de β-glucane sont élevées dans diverses infections fongiques. Lorsque les signes et 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, les valeurs prédictives négatives se situaient entre 65,1 % et 85,1 %.

Les valeurs d'indice du Fungitell® STAT β-glucane ≥ 1.2 sont interprétées comme un résultat positif en ligne avec le seuil de 80 pg/mL du produit prédictat Fungitell® tandis que les valeurs d'indice ≤ 0,74 sont interprétées comme des résultats négatifs en ligne avec le seuil de 60 pg/mL du produit prédictat Fungitell®.

#### CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES

#### TEST COMPARATIF DES MÉTHODES

Des échantillons de sérum de patients, anonymes et congelés, prélevés pour les soins cliniques de routine de la population visée et reçus au Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc pour les tests de prédictats Fungitell®, ont été utilisés pour les besoins de l'étude comparative des méthodes. Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc est un laboratoire agréé par Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) laboratory, qui fait partie d'ACC. Une population de 488 échantillons de sérum de patients anonymes a été incluse dans l'étude avec des concentrations de (1→3)-β-D-Glucane distribuées sur toute la plage de la courbe standard du prédictat Fungitell®. Ceux-ci comprenaient 309 échantillons qui se trouvaient dans la zone négative des résultats du test du prédictat Fungitell®, 143 échantillons qui se trouvaient dans la zone positive du prédictat Fungitell® et 36 échantillons qui se trouvaient dans la zone indéterminée du prédictat Fungitell® (**Tableau 2**). Tous les échantillons ont été testés avec les tests Fungitell® STAT et Fungitell® au cours de cette étude. Lorsque les échantillons se trouvant dans zone indéterminée du Fungitell® STAT ont été exclus de l'analyse, il restait 290 échantillons pour l'analyse de concordance en pourcentage négatif et 119 échantillons pour l'analyse de concordance en pourcentage positif

		<b>Prédicat Fungitell®</b>			
		Négatif	Indéterminé	Positif	Total
<b>Fungitell® STAT</b>	Négatif	283	1	1	301 (61,7 <span> </span> %)
	Indéterminé	19	17	24	60 (12,3 <span> </span> %)
	Positif	7	2	118	127 (26,0 <span> </span> %)
Total		309 (63,3 <span> </span> %)	36 (7,4 <span> </span> %)	143 (29,3 <span> </span> %)	488 (100 <span> </span> %)
		<b>NPA<span> </span>: 97,6<span> </span>%*</b> (283/290) 95 <span> </span> % CI <span> </span> : (95,4 <span> </span> ; 99,9)		<b>PPA<span> </span>: 99,2<span> </span>%*</b> (118/119) 95 <span> </span> % CI <span> </span> : (95,4 <span> </span> ; 99,9)	

*\*Résultats indéterminés (c.-à-d. équivoques) non inclus dans l'analyse ; si tous les résultats indéterminés sont considérés comme des résultats discordants (p. ex. faux positif ou faux négatif), les performances sont les suivantes : PPA - 73,8 % (118/160), 95 % CI : (66,4 %, 80,0 %) ; NPA - 91,0 % (283/311), 95% CI : (87,3 %, 93,7 %)*

#### POURCENTAGE DE CONCORDANCE DU NÉGATIF

Deux cent quatre-vingt-trois (283) des 290 échantillons qui étaient négatifs lors du test avec le dispositif de prédictat Fungitell® étaient également négatifs avec le test Fungitell® STAT. Le pourcentage de concordance du négatif (NPA) calculé avec la méthode de prédictat était de 97,6 % (Intervalle de confiance à 95 % : 95,4 %, 99,9 %) (**Tableau 2**)

#### POURCENTAGE DE CONCORDANCE DU POSITIF

Cent dix-huit (118) des 119 échantillons qui étaient positifs lors du test avec le dispositif de prédictat Fungitell® étaient également positifs avec le test Fungitell® STAT. Le pourcentage de concordance du positif (PPA) calculé avec la méthode de prédictat Fungitell® était de 99,2 % (Intervalle de confiance à 95 % : 95,4 %, 99,9 %) (**Tableau 2**).

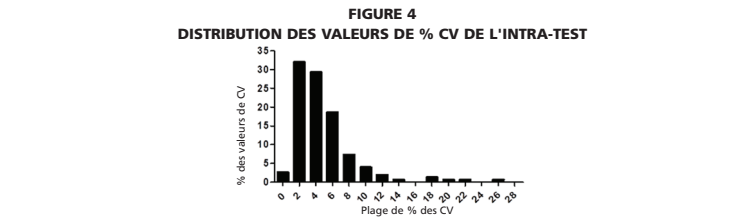
#### ÉTUDE DE REPRODUCTIBILITÉ

La reproductibilité du Fungitell® STAT a été évaluée en dopant le 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 (environ 2x au-dessus du seuil supérieur de 1,2). Le panel a été distribué à trois laboratoires de la CLIA pour être testé avec le test Fungitell® STAT. Chaque laboratoire a fourni 150 points de données (c.-à-d. 5 échantillons x 1 triplicata par série x deux opérateurs effectuant une série par jour x 5 jours) pour un total de 450 points de données. Les valeurs d'indice moyennes 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 pour un membre donné du panel qui se situe dans la zone Positive. Parmi les trois laboratoires, les résultats de pourcentage positif étaient 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.

<b>Membre du panel</b>	<b>Indice moyen</b>	<b>Écart type</b>	<b>% CV</b>	<b>Pourcentage Positif (Nombre pos./Nombre testé)</b>
Faiblement Négatif	0,55	0,10	20,4 <span> </span> %	1,1 <span> </span> % (1/90)
Hautement négatif	0,75	0,08	11,1 <span> </span> %	0 <span> </span> % (0/90)
Indéterminé	0,94	0,10	11,1 <span> </span> %	3,3 <span> </span> % (3/90)
Faiblement positif	1,6	0,30	18,7 <span> </span> %	96,7 <span> </span> % (87/90)
Hautement positif	2,6	0,40	15,4 <span> </span> %	100 <span> </span> % (90/90)

#### PRÉCISION

La variation intra-test (c.-à-d. le % CV) varie entre 0,4 % et 26,8 % et les valeurs inter-test entre 11 et 20,4 %. En ce qui concerne la plage de variation intra-test, la distribution de la plage de % CV 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.



#### MÉTA-ANALYSES

En outre, de nombreuses études évaluées par des pairs ont été publiées sur le sujet du (1→3)-β-D-glucane sérique pour le diagnostic des maladies fongiques invasives, notamment des méta-analyses des performances diagnostiques<sup>10,31,32,33,34,35,36,37</sup>.

#### LÉGENDE DES SYMBOLES

	« Utiliser avant le »		« Limitation de température »
	« Contenu suffisant pour 'N' tests »		« Fabricant »
	« Code de lot »		« Consulter le mode d'emploi »
	« Dispositif médical pour diagnostic in vitro »		« Représentant agréé »
	« N° de catalogue »		« Marque CE »

« Pour prescription médicale uniquement »

	ASSOCIATES OF	Téléphone <span> </span> :	(508) 540-3444
	<b>CAPE COD</b>	Numéro vert <span> </span> :	(888) 395-2221
	INCORPORATED	Fax <span> </span> :	(508) 540-8680
	124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA	Assistance technique <span> </span> :	(800) 848-3248
		Service client <span> </span> :	(800) 525-8378

**EC REP** Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Allemagne  
Représentant du Royaume-Uni : Associates of Cape Cod, Int'l., Inc, Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool, L33 7RX, Royaume-Uni

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

#### Références

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glycan 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 Anaissie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvinseva, 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.

11. 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.

12. Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. Thrombosis Res. 68: 1-32.

13. 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.

14. 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 ameboocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.

15. 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.

16. Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, 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.

17. Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flori, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakata, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gaurce types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.

22. Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Coeaurou, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glycan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAC Poster #M-168.

23. 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.

24. 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.

25. 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., Kongofo, 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 Materernal-Fetal and Neonatal Med. 26: 44-48.

29. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghorbali, 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 Waldenstrom's macroglobulinemia. J.Clin. Microbiol. 50:1054-6.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Onishi AI, 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.

34. 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.

35. 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.

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. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Ameboocyte 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.