

REF



SYSTEM

07028172119

07028172500

100

cobas e 801

Français

Information technique

Nom abrégé	ACN (code d'application)
GDF-15	10127

Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro du facteur 15 de croissance et de différenciation (GDF-15) dans le sérum et le plasma humains.

Le test Elecsys GDF-15 est une aide à la stratification du risque chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) sans élévation du segment ST (ST-) ou une insuffisance cardiaque chronique (ICC). Le test

Elecsys GDF-15 est une aide à la prédiction d'un risque hémorragique accru chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA).

Ce test par électrochimiluminescence « **ECLIA** » s'utilise sur le système d'immunoanalyse **cobas e 801**.

Note: Veuillez noter que le numéro apparaissant sur l'encart détient seulement les 8 premiers chiffres du numéro de catalogue à 11 chiffres qui est homologué: 07028172119 pour Elecsys GDF-15. Les 3 derniers chiffres -190 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques.

Caractéristiques

Le GDF-15 est un membre de la famille de la cytokine TGF- β (facteur de croissance transformant β).

Les taux de GDF-15 augmentent fortement en réponse à un stress pathologique ou physiologique associé à une inflammation, une hypoxie, une lésion ou un remodelage tissulaire, comme lors de maladies cardiovasculaires, de certaines tumeurs et de grossesse.^{1,2} Les taux de GDF-15 augmentent en relation avec la sévérité des maladies cardiovasculaires: les taux sériques sont élevés lors d'athérosclérose coronarienne, de SCA et d'insuffisance cardiaque (IC) stables.²

Des preuves croissantes indiquent que les taux de GDF-15 permettent d'anticiper les complications liées à la maladie cardiovasculaire indépendamment des facteurs de risques traditionnels: antécédent d'infarctus du myocarde (IM), âge, taux élevés de troponine T cardiaque, de fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B ou de protéine C-réactive ultrasensible. Les taux augmentés de GDF-15 sont un indicateur de risque élevé de mortalité chez les patients présentant un SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+),³ sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)^{4,5,6} et une IC.^{7,8} Les taux élevés de GDF-15 permettent également d'identifier les patients SCA ST- à risque élevé de récurrence d'IM⁴ et d'hémorragie.⁶

Par ailleurs, associer les taux de GDF-15 au score de GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) améliore de 6 mois la prédiction du risque de mort toutes causes et d'IM non fatal chez les patients SCA ST-.⁹ Les taux de GDF-15 élevés sont également associés à un risque accru de développer une IC suite à un SCA.¹⁰ Les taux de GDF-15 permettent donc d'identifier quels patients SCA bénéficieront d'un traitement agressif et de réduire potentiellement le nombre d'admissions hospitalières relatives à une IC.

La FA est fortement associée à un risque majeur d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès. Le risque d'AVC peut être limité par le contrôle des facteurs de risques et par les traitements aux anticoagulants oraux. Toute anticoagulothérapie est cependant liée à un risque accru de survenue de saignements. En pratique clinique, le bénéfice de l'anticoagulation orale pour FA est d'atteindre un équilibre entre la réduction du risque d'AVC ischémiques et l'augmentation du risque d'hémorragie. En pratique clinique, le risque de saignements peut être évalué par des calculs se basant uniquement sur les facteurs de risque cliniques, comme par exemple, le score de HAS-BLED¹¹ et, plus récemment, le score ORBIT¹². Plusieurs nouveaux biomarqueurs fournissant des informations supplémentaires sur le risque d'hémorragie chez les patients avec FA ont été présentés. Le score « ABC », introduit récemment et utilisant l'âge, les biomarqueurs GDF-15, cTNT-hs et hémoglobine, et l'historique clinique du patient apportent une nette amélioration dans la prédiction de la survenue de saignements chez les patients atteints de FA.¹³ Le score ABC pourrait donc être un outil décisionnel supplémentaire intéressant quant à

l'indication et le choix d'anticoagulants oraux chez les patients atteints de FA.

Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique: 18 minutes

- 1ère incubation: L'antigène dans l'échantillon (21 μ L) est mis en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de GDF-15 marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal spécifique de GDF-15 marqué au ruthénium.^{a)} Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell II M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence fournie via **cobas link**.

a) Ru(bpy)₃²⁺: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - composition et concentrations

Le **cobas e** pack est étiqueté GDF-15.

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon, 6.1 mL:
Microparticules tapissées de streptavidine 0.72 mg/mL; conservateur
- R1 Ac anti-GDF-15-biotine, 1 flacon, 7.6 mL:
Anticorps monoclonal (de souris) anti-GDF-15 biotinylé 1.5 μ g/mL;
tampon phosphate 95 mmol/L, pH 6.0; conservateur
- R2 Ac anti-GDF-15-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 7.6 mL:
Anticorps monoclonal (de souris) anti-GDF-15 ruthénylé 2.0 μ g/mL;
tampon phosphate 95 mmol/L, pH 6.0; conservateur

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Ce coffret contient des substances classées de la manière suivante selon le règlement CE 1272/2008:



Mise en garde

H319 Provoque une sévère irritation des yeux.

Prévention:

P264 Se laver la peau soigneusement après manipulation.

P280 Porter un équipement de protection des yeux/ du visage.

Réponse:

P305 + P351 + P338 EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P337 + P313 Si l'irritation oculaire persiste: consulter un médecin.

L'étiquetage de sécurité du produit est conforme à la réglementation EU GHS.

Contact tél.: tous pays: +49-621-7590

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement correct du test sont disponibles via **cobas** link.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Ranger le **cobas e** pack en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation automatique qui précède l'analyse.

Stabilité:	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
sur l'analyseur cobas e 801	16 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et EDTA tripotassique.

Les tubes de prélèvement de plasma avec héparinate de lithium et EDTA dipotassique contenant un gel séparateur peuvent être utilisés.

Critère d'acceptabilité: pente 0.9-1.1 + ordonnée à l'origine $\leq \pm 160$ pg/mL + coefficient de corrélation ≥ 0.95

Stabilité: 8 jours entre 20 et 25 °C, 14 jours entre 2 et 8 °C, 12 mois à -20 °C (± 5 °C). Une seule congélation possible.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons de patients et des calibrateurs se situe entre 20 et 25 °C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

- [REF] 07125941190, CalSet GDF-15, pour 4 x 1.0 mL
- [REF] 04917049190, PreciControl Cardiac II, pour 4 x 2.0 mL
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL, diluant pour échantillon
- Equipement habituel de laboratoire
- Analyseur **cobas e** 801

Matériel auxiliaire pour l'analyseur **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L, tampon système
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure

- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 réservoirs pour ProCell II M et CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L, tampon système
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 x 6 blocs de 105 embouts de pipettes et 105 cuvettes, 3 boîtes à déchets
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 tubes adaptateurs pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 tube adaptateur pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans le présent document. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules.

Placer le **cobas e** pack réfrigéré (entre 2 et 8 °C) dans le compartiment réactif. Éviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température des réactifs et l'ouverture/fermeture du **cobas e** pack.

Calibration

Traçabilité: la méthode a été standardisée par pesée de GDF-15 recombinant dans du sérum équin.

La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet respectif.

Fréquence des calibrations: Effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (le **cobas e** pack ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur).

La fréquence de calibration peut être réduite après une vérification acceptable de la calibration par le laboratoire.

Une nouvelle calibration est recommandée:

- après 12 semaines pour un même lot de réactif
- après 28 jours (pour un même **cobas e** pack resté sur l'analyseur)
- si nécessaire: par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies

Contrôle de qualité

Utiliser PreciControl Cardiac II.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque **cobas e** pack et après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Le cas échéant, refaire une analyse des échantillons concernés.

Se conformer à la réglementation et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés en pg/mL.

Interprétation des résultats

L'âge, l'athérosclérose et les processus de vieillissement du cœur (fibrose, par ex.) conduisent à une altération de la fonction cardiaque. Le développement d'une dysfonction cardiaque varie d'un individu à l'autre et est souvent asymptomatique aux stades précoces.^{14,15,16} La maladie cardiovasculaire (CV) est une raison majeure d'augmentation des taux circulants de GDF-15. Chez les personnes en établissements d'hébergement médicalisés, les taux de GDF-15 élevés sont associés à un risque accru de maladie CV, d'insuffisance rénale chronique et de certains types de cancer.^{17,18,19,20,21} Le GDF-15 est un marqueur de risque de mortalité toutes causes confondues, de mortalité CV et d'évènements CV

non fatals chez les patients atteints de maladie artérielle coronaire, d'insuffisance cardiaque et de FA.

Les taux de GDF-15 doivent être interprétés à la lumière des données de l'anamnèse du patient, du tableau clinique et d'autres informations (techniques d'imagerie, comptes rendus de laboratoire, affections concomitantes, effets thérapeutiques).

D'après des résultats récents, le GDF-15 associé au score ABC pourrait améliorer la prédiction de saignements importants.¹³ En tant que constituant du calcul du score ABC, le GDF-15 est recommandé dans les directives pour la FA de l'ESC de 2016 (Class IIa, LOE B).²²

Des instructions détaillées sur le calcul du risque de saignement à 1 an chez un patient à l'aide des résultats du GDF-15 et du score ABC figurent dans la brochure de Hijazi et coll.¹³

Limites d'utilisation - interférences

L'influence des substances endogènes et médicamenteuses suivantes sur les performances analytiques du test a été recherchée. Les interférences ont été testées jusqu'aux concentrations indiquées. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

Substances endogènes

Substance	Concentration testée
Bilirubine	≤ 1129 µmol/L ou ≤ 66 mg/dL
Hémoglobine	≤ 0.621 mmol/L ou ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotine	≤ 205 nmol/L ou ≤ 50 ng/mL
Facteur rhumatoïde	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 55 g/L
IgM	≤ 10 g/L
IgA	≤ 13 g/L
Albumine	≤ 70 g/L

Critère d'acceptabilité: recouvrement par rapport à la valeur initiale: ± 80 pg/mL pour des concentrations en GDF-15 ≤ 800 pg/mL ou ± 10 % pour des concentrations de > 800 pg/mL à 2000 pg/mL ou ± 14 % pour des concentrations > 2000 pg/mL

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à des concentrations en GDF-15 de 150000 pg/mL.

Substances pharmaceutiques

L'influence de 16 médicaments fréquemment administrés a été recherchée in vitro. Aucune interférence n'a été observée.

Par ailleurs, les médicaments utilisés en cardiologie suivants ont été testés. Aucune interférence n'a été observée.

Médicaments utilisés en cardiologie

Médicament	Concentration testée mg/L
Carvédilol	37.5
Clopidogrel	75.0
Digoxine	0.25
Épinéphrine (adrénaline)	0.50
Insuline	1.60
Lidocaïne	80.0
Lisinopril	10.0
Méthylprednisolone	7.50
Métoprolol	150
Nifédipine	30.0
Phenprocoumone	3.00

Médicament	Concentration testée mg/L
Propafénone	300
Rétéplase	33.3
Simvastatine	30.0
Spirolactone	75.0
Tolbutamide	1500
Torasémide	15.0
Vérapamil	240

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte, des anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Limites et intervalles

Domaine de mesure

400-20000 pg/mL (défini par la Limite de Détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la Limite de Détection sont exprimés de la manière suivante: < 400 pg/mL. Les taux situés au-dessus du domaine de mesure sont exprimés de la manière suivante: > 20000 pg/mL ou jusqu'à 100000 pg/mL pour les échantillons dilués (1/5).

Limites inférieures de mesure

Limite du Blanc, Limite de Détection et Limite de Quantification

Limite du Blanc = 350 pg/mL

Limite de Détection = 400 pg/mL

Limite de Quantification = 400 pg/mL

La Limite du Blanc, la Limite de Détection et la Limite de Quantification ont été déterminées conformément aux exigences EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La Limite du Blanc correspond au 95^{ème} percentile d'au moins 60 déterminations d'échantillons exempts d'analyte dans plusieurs séries indépendantes. La Limite du Blanc correspond à la concentration au-dessous de laquelle on obtient des échantillons exempts d'analyte avec une probabilité de 95 %.

La Limite de Détection a été déterminée sur la base de la Limite du Blanc et la déviation standard des échantillons de faible concentration. La Limite de Détection correspond à la concentration en analyte la plus basse détectable (valeur située au-dessus de la limite du blanc avec une probabilité de 95 %).

La Limite de Quantification est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse, mesurable de manière reproductible et donnant un CV inter-séries ≤ 20 %.

Dilution

Les échantillons présentant une concentration en GDF-15 située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués à l'aide de Diluent MultiAssay. Rapport de dilution recommandé: 1/5 (dilution automatique sur les analyseurs ou dilution manuelle). La concentration de l'échantillon dilué doit être ≥ 3500 pg/mL.

Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Si la dilution est effectuée par l'analyseur, le logiciel tient compte automatiquement de la dilution lors du calcul du résultat.

Valeurs de référence

Les taux circulants de GDF-15 ont été déterminés dans 739 échantillons de volontaires apparemment sains. Les sujets étaient cliniquement bien caractérisés et âgés de 20 à 79 ans. Les sexes féminin et masculin ont été distribués en nombre égal et aucune différence n'a été observée.

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Les statistiques descriptives des taux de GDF-15 dans le groupe de référence sont résumées dans le tableau suivant:

Âge en années	n	Moyenne pg/mL	SD pg/mL	Médiane pg/mL	95 ^{ème} centile pg/mL
20-< 30	127	514	273	429	831
30-< 40	120	564	223	500	852
40-< 50	125	660	266	614	1229
50-< 60	119	807	285	757	1466
60-< 70	122	937	306	866	1476
≥ 70	126	1187	547	1060	2199

Taux de GDF-15 dans les maladies cardiovasculaires

Les mesures de GDF-15 rapportées dans les trois études de performances cliniques décrites dans cette section ont été effectuées sur l'analyseur cobas e 601.

Stratification du risque dérivée des taux de GDF-15 pour les patients avec ICC

Une étude des performances cliniques, basée sur les échantillons de l'étude HF ACTION dérivée²³ a été menée pour évaluer le GDF-15 comme prédicteur de risque d'IC et comparer ses performances par rapport aux prédicteurs de risque établis. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité toutes causes confondues (mort toutes causes). Les critères secondaires étaient la mort cardiovasculaire (mort CV) et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (hospitalisation IC). Des modèles de Cox à risques proportionnels hiérarchiques ont été créés dans lesquels des covariables ont été successivement ajoutées pour chacun des critères. Les covariables suivantes ont été utilisées: Démographiques (Dém): âge, sexe, race, IMC (indice de masse corporelle) et tabac; Paramètres cliniques (Clin): étiologie, classement NYHA ≥ 3, fraction d'éjection ventriculaire gauche, antagoniste d'aldostérone, ACEi/ARB (angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker), diurétiques de l'anse, bêta-bloquants, hypertension, diabète, débit cardiaque, sodium et débit de filtration glomérulaire (DFG); Biomarqueurs: NT-proBNP, hsTnT. Au total, 910 sujets ont été inclus dans l'analyse et suivis pendant 4 ans.

Corrélation des taux de GDF-15 avec la classification NYHA pour les patients diagnostiqués d'ICC

L'augmentation des taux de GDF-15 (en pg/mL) est en corrélation avec le classement NYHA:

	Classement fonctionnel NYHA		
	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
n* (%)	569 (62.5)	329 (36.2)	12 (1.3)
Moyenne (pg/mL)	1958	2712	5619
SD (pg/mL)	2000	2503	5559
Médiane (pg/mL)	1425	1985	3231
5 ^{ème} centile (pg/mL)	527	615	648
95 ^{ème} centile (pg/mL)	5151	6956	≥ 20000

* n = 910: nombre total de la population de l'étude dérivée. Aucun patient NYHA I.

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et mort toutes causes seule et avec addition de covariables

Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque de mort toutes causes dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté avec les covariables Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC* 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	1.96 (1.70, 2.26)	< 0.0001	0.718 (0.672, 0.763)
GDF-15 + Dém	1.87 (1.58, 2.21)	< 0.0001	0.725 (0.679, 0.771)
GDF-15 + Dém + Clin	1.69 (1.39, 2.07)	< 0.0001	0.743 (0.700, 0.787)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.38 (1.11, 1.72)	0.0042	0.769 (0.728, 0.810)
GDF-15 + Dém + Clin + hsTnT	1.55 (1.25, 1.92)	< 0.0001	0.752 (0.709, 0.795)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.34 (1.07, 1.69)	0.0120	0.771 (0.729, 0.812)

* IC = Intervalle de confiance

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et mort CV seule et avec addition de covariables

Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque de mort CV dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté avec les covariables Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	2.10 (1.77, 2.48)	< 0.0001	0.731 (0.677, 0.785)
GDF-15 + Dém	2.01 (1.64, 2.46)	< 0.0001	0.747 (0.693, 0.801)
GDF-15 + Dém + Clin	1.84 (1.44, 2.34)	< 0.0001	0.787 (0.741, 0.834)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.48 (1.14, 1.94)	0.0038	0.810 (0.766, 0.854)
GDF-15 + Dém + Clin + hsTnT	1.71 (1.32, 2.21)	< 0.0001	0.793 (0.747, 0.838)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.47 (1.12, 1.95)	0.0063	0.810 (0.766, 0.854)

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et hospitalisation IC seule et avec addition de covariables

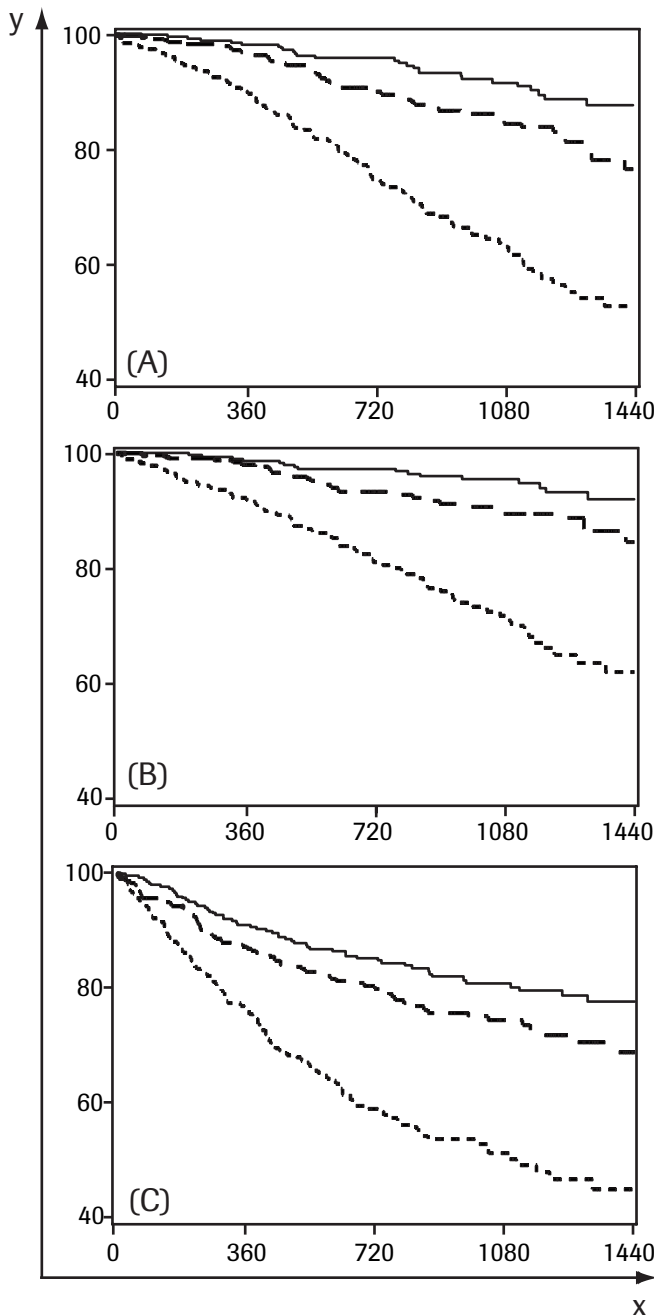
Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque d'hospitalisation IC dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté des covariables avec Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	1.59 (1.41, 1.80)	< 0.0001	0.639 (0.599, 0.680)
GDF-15 + Dém	1.69 (1.47, 1.94)	< 0.0001	0.688 (0.653, 0.723)
GDF-15 + Dém + Clin	1.50 (1.26, 1.79)	< 0.0001	0.725 (0.690, 0.759)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.23 (1.02, 1.48)	0.0341	0.756 (0.725, 0.787)
GDF-15 + Dém + Clin + hsTnT	1.40 (1.17, 1.68)	0.0003	0.734 (0.700, 0.768)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.20 (0.99, 1.46)	0.0591	0.758 (0.727, 0.789)

Ces résultats montrent l'information pronostique indépendante du GDF-15 chez les patients avec IC sur une période de 4 ans.

Des modèles similaires ont été créés avec des taux de GDF-15 catégorisés pour définir des seuils séparant les groupes de patients à haut, moyen et faible risque de mort toutes causes et mort CV ainsi que d'hospitalisation IC. En créant deux facteurs GDF-15 binaires utilisant les tertiles arrondis 1200 pg/mL et 2300 pg/mL comme valeurs seuil, c.-à-d. en comparant les taux de GDF-15 bas versus moyens/élevés et les taux de GDF-15 bas/moyens versus élevés dans deux modèles séparés, les HR suivants ont été obtenus: 3.10 (≥ 1200 pg/mL) et 3.40 (≥ 2300 pg/mL) pour la **mort toutes causes**, 3.55 (≥ 1200 pg/mL) et 3.81 (≥ 2300 pg/mL) pour la **mort CV** et 2.06 (≥ 1200 pg/mL) et 2.50 (≥ 2300 pg/mL) pour l'**hospitalisation IC**.

Un modèle similaire, réalisé avec un facteur GDF-15 de trois catégories (bas, moyen et haut) a donné des HR de 1.81 (moyen vs bas) et 4.72 (haut vs bas) pour la **mort toutes causes** (fig. A), de 1.95 (moyen vs bas) et 5.55 (haut vs bas) pour la **mort CV** (fig. B) et de 1.38 (moyen vs bas) et 2.94 (haut vs bas) pour l'**hospitalisation IC** (fig. C).



x = jours
 y = (A) % libre de mort toutes causes
 (B) % libre de mort CV
 (C) % libre d'hospitalisation IC

— : < 1200 pg/mL
 - - : 1200-2299 pg/mL
 . . : ≥ 2300 pg/mL

Stratification du risque dérivée des taux de GDF-15 chez des patients SCA ST-

Une étude des performances cliniques utilisant des échantillons provenant d'une étude dérivée de biomarqueurs de l'étude MERLIN TIMI 36²⁴ trial in sur des patients SCA ST- a été menée pour évaluer le GDF-15 comme prédicteur de risque de SCA et comparer ses performances avec celles des prédicteurs de risque établis. Le critère d'évaluation primaire était la mort toutes causes et les critères secondaires la mort CV et le groupe mort CV/IM. Des modèles de Cox à risques proportionnels hiérarchiques ont été créés dans lesquels des covariables ont été successivement ajoutées pour chacun des critères. Les covariables suivantes ont été utilisées: Démographiques (Dém): âge, sexe, IMC (indice de masse corporelle) et tabac; Paramètres cliniques (Clin): eDFG, anamnèse de l'IC et score de risque TIMI; Biomarqueurs: NT-proBNP, hsTnT. Au total,

4330 sujets ont été inclus dans l'analyse et suivis pendant une moyenne de 1 an.

Statistiques descriptives des taux de GDF-15 (pg/mL) à partir des caractéristiques de la ligne de base des sujets

	Risque TIMI 0-2	Risque TIMI 3-4	Risque TIMI ≥ 5
n	1064	2323	943
Moyenne (pg/mL)	1119	1428	1926
SD (pg/mL)	906	1139	1409
Médiane (pg/mL)	922	1163	1522
5 ^{ème} centile (pg/mL)	471	551	677
95 ^{ème} centile (pg/mL)	2355	3181	4651

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et mort toutes causes seule et avec addition de covariables

Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque de mort toutes causes dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté avec les covariables Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	2.50 (2.21, 2.84)	< 0.0001	0.740 (0.706, 0.773)
GDF-15 + Dém	2.11 (1.82, 2.44)	< 0.0001	0.759 (0.727, 0.791)
GDF-15 + Dém + Clin	1.90 (1.61, 2.24)	< 0.0001	0.787 (0.757, 0.817)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.46 (1.22, 1.75)	< 0.0001	0.822 (0.794, 0.849)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.48 (1.23, 1.76)	< 0.0001	0.822 (0.795, 0.850)

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et mort CV seule et avec addition de covariables

Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque de mort CV dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté avec les covariables Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	2.46 (2.15, 2.81)	< 0.0001	0.733 (0.697, 0.769)
GDF-15 + Dém	2.07 (1.77, 2.42)	< 0.0001	0.758 (0.723, 0.792)
GDF-15 + Dém + Clin	1.78 (1.50, 2.13)	< 0.0001	0.796 (0.765, 0.827)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.37 (1.13, 1.67)	0.0012	0.827 (0.799, 0.855)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.39 (1.14, 1.68)	0.0009	0.829 (0.801, 0.857)

Relation entre taux de GDF-15 log2-transformés et le groupe mort CV/IM seul et avec addition de covariables

Le GDF-15 contribue de façon indépendante à la prédiction du risque du groupe mort CV/IM dans un ratio de Cox à risque proportionnel (HR) ajusté avec les covariables Dém, Clin et biomarqueurs:

Modèle	HR (IC 95 %) des taux de GDF-15 log2-transformés	valeur p	Statistique C IC 95 %
GDF-15 seul	1.77 (1.60, 1.95)	< 0.0001	0.633 (0.606, 0.660)
GDF-15 + Dém	1.58 (1.41, 1.78)	< 0.0001	0.651 (0.625, 0.678)
GDF-15 + Dém + Clin	1.39 (1.23, 1.58)	< 0.0001	0.696 (0.671, 0.721)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP	1.18 (1.04, 1.35)	0.0132	0.718 (0.693, 0.742)
GDF-15 + Dém + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.19 (1.04, 1.36)	0.0103	0.720 (0.696, 0.744)

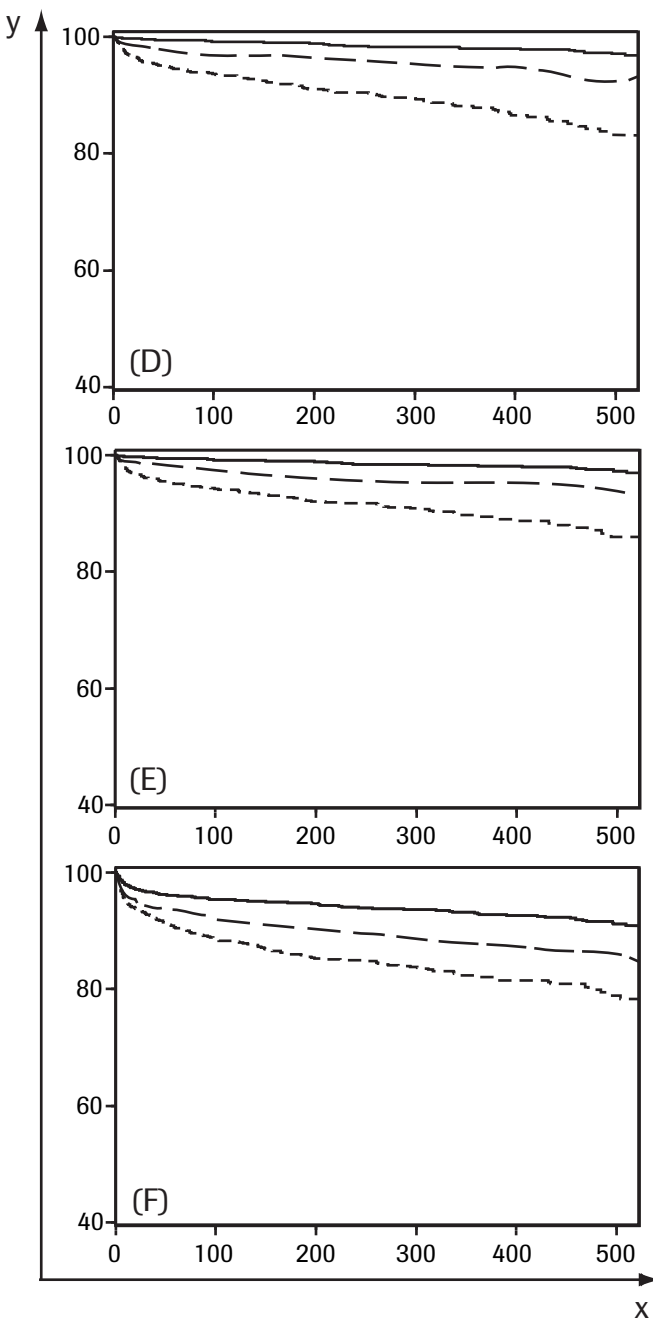
Elecsys GDF-15



Ces résultats montrent l'information pronostique indépendante du GDF-15 chez les patients SCA ST- sur une moyenne d'1 an.

Des modèles similaires ont été créés avec des taux de GDF-15 catégorisés pour définir des seuils séparant les groupes de patients à haut, moyen et faible risque de mort toutes causes et mort CV ainsi que de mort CV/IM. En créant deux facteurs GDF-15 binaires utilisant les tertiles arrondis 1200 pg/mL et 1800 pg/mL comme valeurs seuil, c.-à-d. en comparant les taux de GDF-15 bas versus moyens/élevés et les taux de GDF-15 bas/moyens versus élevés dans deux modèles séparés, les HR suivants ont été obtenus: 4.34 (≥ 1200 pg/mL) et 4.17 (≥ 1800 pg/mL) pour la **mort toutes causes**, 4.03 (≥ 1200 pg/mL) et 3.80 (≥ 1800 pg/mL) pour la **mort CV** et 2.16 (≥ 1200 pg/mL) et 2.13 (≥ 1800 pg/mL) pour la **mort CV/IM**.

Un modèle similaire, réalisé avec un facteur GDF-15 de trois catégories (bas, moyen et haut) a donné des HR de 2.63 (moyen vs bas) et 6.32 (haut vs bas) pour la **mort toutes causes** (fig. D), de 2.57 (moyen vs bas) et 5.79 (haut vs bas) pour la **mort CV** (fig. E) et de 1.78 (moyen vs bas) et 2.72 (haut vs bas) pour la **mort CV/IM** (fig. F).



x = jours
 y = (D) % libre de mort toutes causes
 (E) % libre de mort CV
 (F) % libre de mort CV/IM

—: < 1200 pg/mL
 - - -: 1200-1799 pg/mL
 - · - ·: ≥ 1800 pg/mL

GDF-15 dérivé de la stratification du risque chez les patients atteints de FA
 Le récent score ABC pour la prédiction d'événements de saignements majeurs à l'aide des variables âge, historique clinique et le taux des trois marqueurs biologiques (GDF-15, cTNT-hs, et hémoglobine) a été développé et validé dans deux vastes cohortes (ARISTOTLE²⁵ & RE-LY²⁶) de patients atteints de FA traités par anticoagulants oraux.¹³ Le score ABC a montré une meilleure discrimination et un meilleur usage que les scores HAS-BLED et ORBIT conventionnels.

Cohorte de dérivation

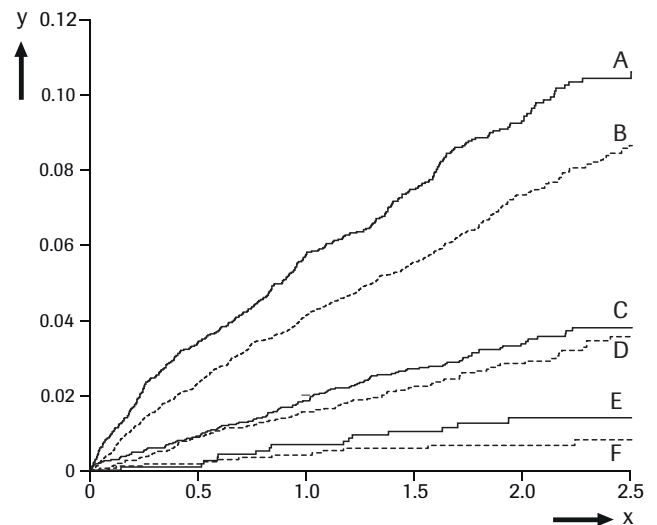
Le score ABC a été développé à partir de la cohorte de l'étude ARISTOTLE. ARISTOTLE est une étude clinique randomisée en double aveugle enrôlant 18201 patients atteints de FA à risque accru d'AVC dans 1034 sites hospitaliers et 39 pays entre décembre 2006 et avril 2010. Du fait de la participation de 39 pays, les plus importants groupes ethniques (~25 % Amérique du N., ~20 % Amérique Latine, ~40 % Europe, ~16 % Asie) y étaient représentés et caractérisés.

Les auteurs de l'étude ont démontré que les prédicteurs les plus importants étaient les taux de GDF-15, d'hémoglobine, de cTNT-hs, l'âge du patient, et l'historique des saignements. Néanmoins, seules ces cinq variables ont été utilisées dans le modèle final en raison du fait qu'elles représentaient 91.3 % du modèle complet. Le score ABC s'est montré supérieur au score HAS-BLED (indice-c 0.68 vs 0.61) et au score ORBIT (indice-c 0.68 vs 0.65).^{13,25}

Cohorte de validation externe

La validation externe était basée sur 16212 personnes-années de suivi et 463 événements hémorragiques jugés majeurs de la cohorte RE-LY. RE-LY est une étude multicentrique prospective randomisée qui compare deux doses aveugles de dabigatran à de la warfarine en protocole ouvert et a enrôlé 18113 patients atteints de FA sur 951 sites hospitaliers dans 44 pays entre décembre 2005 et mars 2009. Du fait de la participation de 44 pays, les plus importants groupes ethniques y étaient représentés et caractérisés (spécifiquement 15 % de patients de pays d'Asie). L'analyse de validation a confirmé la supériorité du score ABC sur le score HAS-BLED (indice-c 0.71 vs 0.62) et le score ORBIT (indice-c 0.71 vs 0.68).^{13,26}

L'analyse du taux d'événements dans les classes de risque des données de dérivation et de validation a également montré que le score ABC avait une bonne aptitude discriminatoire dans différents sous-groupes de patients atteints de FA (voir figure ci-dessous).



Analyse de régression cumulative sur 1 an de saignements majeurs pour les cohortes de dérivation et de validation comprenant le score de risque ABC.¹³

x = temps (années)

y = taux d'évènements cumulés

A-F = classes de risque sur 1 an:

A = > 2 % (cohorte de validation); B = > 2 % (cohorte de dérivation);

C = 1-2 % (cohorte de validation); D = 1-2 % (cohorte de dérivation);

E = < 1 % (cohorte de validation); F = < 1 % (cohorte de dérivation)

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, d'échantillons et de contrôles, selon un protocole (EP05-A3) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Chaque échantillon a été dosé en double dans 2 séries par jour pendant 21 jours (n = 84). Les résultats suivants ont été obtenus:

Analyseur cobas e 801					
Échantillon	Moyenne pg/mL	Répétabilité		Précision intermédiaire	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Sérum humain 1	472	6.13	1.3	7.65	1.6
Sérum humain 2	1175	13.5	1.1	23.2	2.0
Sérum humain 3	1777	16.7	0.9	22.1	1.2
Sérum humain 4	10296	99.1	1.0	147	1.4
Sérum humain 5	19368	213	1.1	295	1.5
PC ^b Cardiac II 1	1402	10.5	0.7	16.3	1.2
PC Cardiac II 2	7307	69.1	0.9	88.1	1.2

b) PC = PreciControl

Comparaison de méthodes

Une comparaison du test Elecsys GDF-15, [REF] 07028172190 (analyseur **cobas e 801**; y) avec le test Elecsys GDF-15, [REF] 07125933190 (analyseur **cobas e 601**; x) a donné les corrélations suivantes (en pg/mL):

Nombre d'échantillons analysés: 143

Passing/Bablok²⁷ Régression linéaire

y = 1.02x - 3.97 y = 1.02x - 10.9

τ = 0.989 r = 1.00

Les concentrations des échantillons étaient situées entre 403 et 18876 pg/mL.

Spécificité analytique

Aucune réaction croisée n'a été observée avec le facteur de nécrose tumorale β (< 0.2 % à une concentration testée de 100 ng/mL) et la protéine C-réactive (< 0.001 % à une concentration testées de 200 mg/L).

Références bibliographiques

- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 2007;53(2):2284-291.
- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:337-345.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2858-2865.
- Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;pii: S0140-6736(16)31276-4.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962-971.
- Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387-1395.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054-1060.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2013;59:1497-1505.
- Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome. Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203-210.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258-3264.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302-2311.
- Thomas J, Wang KC, Wollert MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress The Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596-1604.
- Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, et al. Ideal Cardiovascular Health Associations With Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014;130:1676-1683.
- Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of Cardiovascular Stress and Subclinical Atherosclerosis in the Community. *Clin Chem* 2014;60:1402-1408.
- Resl M, Clodi M, Vila G, et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. *Heart* 2016;102:1963-1968.
- Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Trans Med* 2013;2:946-952.
- Pavo N, Wurm R, Neuhold S, et al. GDF-15 is associated with cancer incidence in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2016;62(12):1612-1620.
- Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, et al. GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One* 2013;8(12):e78797.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017;63(1):140-151.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EHJ* 2016; Epub August 27.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-1450.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, et al. For the MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-1783.

Elecsys GDF-15

cobas®







- 25 Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127(22):2166-2176.
- 26 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
- 27 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation de l'analyseur concerné, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires disponibles dans votre pays.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour partager la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1 (pour les USA: voir <https://usdiagnostics.roche.com> pour la définition des symboles utilisés):

	Contenu du coffret
	Analyseurs/appareils compatibles avec les réactifs
	Réactif
	Calibrateur
	Volume après reconstitution ou homogénéisation
	Code article international

Les ajouts, modifications ou suppressions sont signalés par une barre verticale dans la marge.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

