

La biotine, une interférence analytique émergente

Biotin: an emerging analytical interference

Marie-Liesse Piketty
Jean-Claude Souberbielle

Laboratoire des explorations
fonctionnelles, Hôpital
universitaire Necker
enfants malades,
AP-HP, Paris, France
<marie.piketty@aphp.fr>

Depuis un an, des revues internationales d'endocrinologie et de médecine se sont inquiétées de plusieurs cas de diagnostic biologique d'hyperthyroïdie complètement erronés [1, 2] qui avaient même conduit pour certains à traiter à tort les patients par un antithyroïdien [3].

Le point commun de tous ces cas rapportés était le traitement par des doses très élevées de biotine. La biotine est une vitamine hydrosoluble (également dénommée vitamine B8, B7 ou vitamine H), coenzyme de 5 carboxylases qui interviennent dans de nombreux métabolismes. Son apport recommandé est de l'ordre de 30 à 75 µg par jour. L'administration de fortes doses de biotine (10 à 100 mg par jour) était jusqu'à présent réservée à de rares maladies héréditaires du métabolisme (déficit en biotinidase, en holocarboxylase synthétase, maladie des noyaux gris centraux sensible à la biotine). Mais récemment, une étude clinique a mis en évidence un effet bénéfique des très fortes doses de biotine (3 × 100 mg/jour) dans la forme progressive de la sclérose en plaques (SEP) [4], une pathologie touchant environ 40 000 patients en France. Ces résultats encourageants ont conduit à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France en juin 2016. Bien que cette autorisation n'existe pas encore dans de nombreux pays, les patients informés au moyen d'internet se fournissent facilement en biotine auprès de répartiteurs pharmaceutiques, car l'achat de la biotine n'est pas réglementé. Par exemple, une pharmacie de la région de Boston a été amenée à en délivrer récemment à 370 patients en un mois [5]. De plus, des études cliniques en cours évaluent l'utilité de la biotine dans d'autres pathologies démyélinisantes. Si ces évaluations s'avéraient positives, il est probable que les indications de très fortes doses de biotine pourraient encore s'élargir. Par ailleurs, des doses supra-physiologiques de biotine (jusqu'à 30 mg/jour), font maintenant souvent l'objet d'auto-prescription, comme complément alimentaire destiné à freiner la chute des cheveux et à améliorer la peau et les ongles. Le patient, qui ne les considère pas comme un médicament, ne signalera pas toujours cette automédication.

L'illusion du rétrocontrôle, piège pour l'hormonologie

Ces apports supra-physiologiques ont fait apparaître un problème analytique majeur avec les immunodosages utilisant la liaison streptavidine-biotine pour séparer, à la fin de l'incubation, les complexes antigène-anticorps portant le signal à mesurer (ou « fraction liée du signal »). Aujourd'hui, les dosages utilisant la liaison streptavidine-biotine sont très répandus, car cette technologie est très rapide et performante, grâce à l'affinité élevée de la streptavidine pour la biotine qui est peu dépendante du milieu d'incubation, et parce que la biotinylation des molécules biologiques est facile à réaliser. En examinant les résultats d'une évaluation externe de la qualité, il apparaît qu'en 2017 plus de 50 % des immunodosages explorant la fonction thyroïdienne en France utilisent la technologie streptavidine-biotine (TSH : 53 % des réponses ; T4 libre, T3 libre : 67 % des réponses). La biotine présente dans l'échantillon inhibe la séparation du signal lié, et entraîne une perte de signal qui se traduit par des résultats faussement élevés dans les dosages par compétition (courbe décroissante : stéroïdes, T3 libre, T4 libre, 25OH vitamine D, médicaments), et faussement abaissés dans les dosages « sandwich » (courbe croissante : hormones peptidiques : TSH, ACTH, PTH, FSH, LH, etc.). Cette association malheureuse donne l'illusion d'un rétrocontrôle ou d'une régulation, et donc d'un bilan hormonal cohérent, compatible avec une pathologie endocrinienne (par exemple des concentrations élevées de T4 et T3

libres associées à une concentration basse de TSH). Les anticorps anti-récepteur de la TSH, dosés par compétition, peuvent être aussi faussement positifs, renforçant la suspicion diagnostique d'une hyperthyroïdie de Basedow [2, 3]. D'un dosage à l'autre, et d'un fournisseur à l'autre, la susceptibilité à l'égard de l'interférence est très différente, et la concentration de biotine à partir de laquelle une erreur diagnostique est à redouter va beaucoup varier [6].

La biotine, ou comment s'en débarrasser

La solution la plus simple pour se débarrasser de la biotine est de suspendre la prise avant le prélèvement sanguin : si 24 h suffisent pour les doses moyennes absorbées en complément alimentaire (< 30 mg/j) [7], des délais plus longs et encore mal précisés (car variables selon les dosages [3]), seront nécessaires pour les très fortes doses données dans la SEP. La biotine étant éliminée par les reins, une sous-estimation de la PTH due à la prise de biotine a persisté 15 jours dans le cas d'une insuffisance rénale terminale, avec pourtant une prise « faible » de 10 mg/j [8]. Il n'est pas encore décrit combien de temps peut persister l'artefact dans l'insuffisance rénale modérée. Dans le cas d'une maladie héréditaire du métabolisme, comme le déficit en biotinidase, l'interruption du traitement ne peut pas être envisagée. L'interruption d'un traitement par la biotine pour un ou plusieurs jours est également exclue en cas de dosage demandé en urgence. Pour ces raisons, d'autres solutions doivent être trouvées.

Une seconde possibilité est de doser avec une technique alternative n'utilisant pas la liaison streptavidine-biotine. Mais à l'heure de la concentration des immunodosages sur de grandes plateformes analytiques, il peut être difficile de persuader un laboratoire de s'équiper d'un automate mettant en œuvre une technique alternative pour un petit nombre de patients par an. Nous avons donc validé récemment un test simple de neutralisation de la biotine (par adsorption préalable au dosage), qui permet de repérer l'interférence et de s'en affranchir [9], car l'immense majorité des laboratoires ne dose pas la biotine, qui est un dosage analytiquement très exigeant. Dans tous les cas, pour le biologiste, la connaissance d'un traitement par la biotine est cruciale pour éviter une erreur diagnostique, tout comme le dialogue clinico-biologique permettant de confronter le bilan hormonal avec le tableau clinique.

Un message de mise en garde doit accompagner le résultat de tout dosage utilisant le couple streptavidine-biotine de façon à informer le clinicien, qui ne peut connaître la susceptibilité à l'interférence de la biotine pour chaque immunodosage particulier. Une marque informatique attachée au dossier d'un patient traité par la biotine peut également aider à prévenir un résultat erroné.

Conclusion

Autrefois exceptionnelle, car limitée à des maladies métaboliques rares [10], l'interférence de la biotine dans les immunodosages est aujourd'hui devenue préoccupante, de par l'administration plus fréquente de très fortes doses de biotine, notamment dans la SEP progressive, et de par le grand nombre de plateformes analytiques concernées. Il faut donc intégrer cette nouvelle donnée, tout à fait inédite : un nombre significatif de patients absorbe quotidiennement un des composants de nos immunodosages. Le grand nombre de patients potentiellement traités par de fortes doses de biotine suggère que tout laboratoire d'analyses médicales utilisant la technologie streptavidine-biotine peut être concerné.

Le comportement très particulier de cette interférence, associant simultanément des résultats faussement élevés et des résultats faussement bas, lui confère une apparence de bilan cohérent et convaincant pour l'endocrinologue, bien que totalement factice. Son autre particularité est sa capacité à impacter intensément plusieurs dosages (12 résultats faux dans le cas de SEP rapporté par Elston [2]). La fréquence avec laquelle le bilan thyroïdien est surveillé chez les patients ayant une SEP (au moins une fois par an) a fait connaître cette

interférence par le faux diagnostic biologique d'hyperthyroïdie qu'elle induit. Mais d'autres explorations hormonales peuvent être pareillement affectées, simulant par exemple un hypercorticisme avec ACTH freinée et cortisolémie élevée, une intoxication par la vitamine D avec PTH effondrée, la prise exogène de stéroïdes gonadiques ou une tumeur rare les sécrétant [6, 9]. Des immunodosages non hormonaux peuvent être de même impactés : dosages de marqueurs cardiaques, marqueurs tumoraux, ou tests sérologiques faussement bas, et dosages de médicaments faussement élevés, pour ne parler que des plus préoccupants. La principale difficulté est de ne pas méconnaître la prise supra-physiologique de biotine. C'est pourquoi ce problème mérite d'être appréhendé par une large information (aux patients, aux cliniciens, aux biologistes), par des stratégies de dépistage biologique de l'interférence, et/ou par la reformulation des dosages pour les rendre résistants à la biotine.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid* 2016; 26 : 860-3.
2. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yarnley T, Conaglen JV. Fictitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference – A case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 : 3251-5.
3. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med* 2016; 375 : 704-6.
4. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, *et al.* MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Multi Scler* 2016; 22 : 1719-31.
5. Minkowsky A, Lee MN, Dowlatshahi M, Angell T, Mahrokhian L, Petrides AK, *et al.* High-dose biotin treatment for secondary progressive multiple sclerosis may interfere with thyroid assays. *AACE Clin Case Rep* 2016; 2 : e370-3.
6. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays : the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55 : 780-8.
7. Wijeratne NG, Doery JC, Lu ZX. Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion : a pharmacokinetic study. *Pathology* 2012; 44 : 674-5.
8. Meany DL, Jan De Beur SM, Bill MJ, Sokoll LJ. A case of renal osteodystrophy with unexpected serum intact parathyroid hormone concentrations. *Clin Chem* 2009; 55 : 1737-41.
9. Piketty ML, Prié D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, *et al.* High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles : validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017; Feb 21 : Epub ahead of print.
10. Henry JG, Sobki S, Arafat N. Interference by biotin therapy on measurement of TSH and FT4 by enzymeimmunoassay on Boehringer Mannheim ES700 analyser. *Ann Clin Biochem* 1996; 33 : 162-3.