

Le fournisseur principal de réactifs de Novabio est le laboratoire Roche Diagnostics. Tous les tests ECLIA développés par Roche font intervenir la liaison streptavidine-biotine, donc sont susceptibles d'être pris en défaut dans le cas de la présence de biotine dans l'échantillon de sérum ou plasma à analyser.

L'interférence se manifeste si la concentration en biotine de l'échantillon à analyser est supérieure au seuil de tolérance du paramètre vis-à-vis de cette molécule (absence d'interférence si la concentration en biotine est \leq au seuil de tolérance du paramètre).

Listes des paramètres et leurs seuils de tolérance vis-à-vis de la biotine

ROCHE

Technique Sandwich : erreur par défaut - SOUS-STIMATION

Paramètres	Seuil tolérance de la biotine (ng/mL)	Paramètres	Seuil tolérance de la biotine (ng/mL)
ACE	70	LH	50
AFP	1200	Myoglobine STAT	50
Anti-HBs II	1200	NT-proBNP II	3500
Anti-HCV II	1200	Prolactine II	40
Ag HBs II	1200	PSA libre	1200
Hormone anti-müllérienne (AMH Plus)	1200	PSA total	1200
CA 125 II	70	PTH	50
CA 15-3 II	70	Rubéole IgG	50
CA 19.9	100	Thyroglobuline (Tg II)	1200
CMV IgG	1200	Toxoplasmose IgG	70
FSH	1200	Troponine T hs STAT	1200
HCG + β	70	TSH	1200
HCG STAT	3500	Anti-SARS-CoV-2 S	1200
HIV Duo	1200	PCT	1200

ROCHE

Technique par compétition : erreur par excès -SURESTIMATION

Paramètres	Seuil tolérance de la biotine (ng/mL)	Paramètres	Seuil tolérance de la biotine (ng/mL)
Anti-HAV II totaux	140	Estradiol III	36

Anti-HAV IgM	50	Folate III	21
Anti-HBc II	1200	Progestérone III	30
Anti-HBc IgM	100	T3 Libre (FT3 III)	1200
Anti-TG	1200	T4 Libre (FT4 III)	1200
Anti-TPO	10	Testostérone II	3600
Anti-récepteur TSH (Anti-TSHR)	600	Toxoplasmose IgM	70
CMV IgM	100	Vitamine B12 II	50
Cortisol II	70	Vitamine D Totale III	600

Paramètres	Seuil tolérance de la biotine (≤ ng/mL)
DIASORIN Liaison XL	
Calcitonine	10 000 000
Chlamydia IgA	10
Chlamydia IgG	10
Sérologie EBV	Absence d'intervention de la biotine dans le dosage
Sérologie Lyme	
Syphilis	
B2M	
bioMérieux-VIDAS	
HIV duo quick	2000
AgHBs ultra	2000
CMV IgM	Absence d'intervention de la biotine dans le dosage
Toxoplasmose IgG	
Toxoplasmose IgM (immunocapture)	
Rubéole IgM (immunocapture)	
PCT	2000
Troponine I HS	
ThermoFisher-Phadia-Immunocap 250	
Tests ELIA	aucune interférence
Tests Immunocap	aucune interférence

Rappel sur les types de prise de biotine

Trois types de prise de biotine



30-60 µg
PAR JOUR

Les besoins sont couverts par l'alimentation, les déficits sont extrêmement rares

Prise suggérée pour adulte entre 30 et 100 µg (US)¹

Multi-vitamines

5 - 10 mg
PAR JOUR

Plus de **100 x** la dose journalière suggérée

peau/ongles/cheveux

Adultes
3 x 100 mg
PAR JOUR⁶
Qizenday

SEP progressive, ATUc en France depuis juin 2016 réservée aux patients présentant une amélioration clinique sous traitement, sans nouvelle inclusion depuis le 1^{er} octobre 2018². AMM européenne suspendue³

Enfants
5-30 mg PAR JOUR

Traitements de certaines maladies métaboliques rares^{4,5}

Traitement médical

1. <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/biotin-oral-route/description/drg-20062359>, dernier accès mai 2018
2. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c03c0faa396191d0ef00a9b306d3b7b.pdf dernier accès janvier 2020
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/qizenday> dernier accès janvier 2020
4. Wolf B. Biotinidase Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/#> dernier accès avril 2018
5. Kassem H. et al. (2014). AJNR, 35 (10), 1990-1995.
6. Sedel F. et al. (2015). Mult. Scler. Relat. Disord. 4, 159-169

Les risques d'interférence selon le type de prise



Elimination rapide¹, pic d'absorption après 1-2 heures

La biotine est éliminée rapidement par l'organisme, le pic d'absorption se situe 1-2 heures après la prise¹

Etude de pharmacocinétique de la biotine¹

L'impact sur les résultats est fonction de la dose

Multi-vitamines 30-150 µg/jour	Aucun risque d'interférence sur les immunodosages
Compléments alimentaires à visée esthétique 5-10 mg/jour	Pour un seuil de tolérance du test à 30 ng/mL* Dose 5 mg/j : 100% des sujets présentent une biotinémié < seuil en 3,5 heures Dose 10 mg/j : 100% des sujets présentent une biotinémié < seuil en 8h
Traitements médicaux > 10 mg/jour	Le prescripteur doit informer les professionnels de santé pour qu'ils réalisent un dosage adapté

* Seuil > 30ng/mL sauf pour 6 tests de la gamme Elecsys® en cours de modification (consulter les fiches techniques pour obtenir le seuil de tolérance de chaque test)

1. Grimsey P. et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between serum levels and in vitro immunoassay interference. Int. J. Pharmacokinet. 2017. Volume 2 Issue 4

Solutions envisageables

1- Faire **une fenêtre thérapeutique**. Mais (M.L. Piketty, J.C. Souberbielle) :

**Arrêt de la prise de biotine avant dosage : Oui,
Mais :**

- Très fortes doses (100 mg, t.i.d.) : combien de temps d'arrêt ?, (FT4, FT3, TSH : 4 jours), mais anti-R-TSH 7 jours, troponine 7 jours, autres dosages ?)
- Insuffisance rénale : combien de temps ? (insuffisance rénale terminale, 10 mg : artéfact PTH a duré 15 jours) Meany, et al. Clin Chem 2009;55:1737
- Maladies héréditaires du métabolisme : déficit en biotinidase : impossible d'arrêter
- Nutrition parentérale
- Urgence : exclu

2- Envoi de l'échantillon pour **dosage avec une technique non impactée par la présence de biotine**, par l'intermédiaire du transporteur Biomnis via Colibri. **Valable pour le bilan thyroïdien.**

Remplir « Bon de demande d'examen pour vérification d'analyses, EXPERTISE ROCHE », disponible en pièce jointe dans kalilab et sur le plateau technique.

Adresse postale:

Hospices Civils de Lyon Groupement Hospitalier Sud CHLS – CBAPS,

Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire

A l'attention des Docteurs Christelle ROGER/ Karim CHIKH,

Bâtiment 3D – 1er étage,

165 Chemin du Grand Revoyet,

69495 PIERRE BENITE CEDEX.

3- **Amélioration de la tolérance des réactifs vis-à-vis de la biotine par Roche Diagnostics.**

Libération de nouveaux réactifs avec un seuil de tolérance augmenté.

Ces tests seront regroupés et libérés en 5 vagues*, la première démarrant à partir de novembre 2019 :

Vague 1 (9 tests) 11/2019-06/2020	Vague 2 (9 tests) 07/2020-02/2021	Vague 3 (9 tests) 03/2021-10/2021	Vague 4 (16 tests) 12/2021-07/2022	Vague 5 (16 tests) A définir
PSA total	HCG STAT	GDF-15	FT3	CK-MB
PSA libre	Thyroglobuline II	Anti-TPO	Anti-Tg	Folate III
Brahms PCT	AMH/AMH Plus	FSH	A-CCP	Cyclosporine
PAPP-A	PTH/PTH STAT	proGRP	Calcitonine	Tacrolimus
F βHCG	T4	Testostérone II	CA 72-4	Sirolimus
NT-proBNP/ NT-proBNP STAT	T3	B12 Active	AFP	Everolimus
Anti-HBs II	S100	p-Tau	ACTH	PIGF
HBsAg II quant II	HIV combi PT	t-Tau	PTH (1-84)	sFLT-1
HBs Ag II	HIV DUO	IL-6	Aβ42 G2	AgHBe
			B-CrossLaps	Anti-HBe
			Syphilis	Anti-HAV II
			Anti-HBc II	HTLV I/II
			Anti-HCV II	Toxo IgG
			HSV1	CMV IgG
			HSV2	Rubella IgG
			PIVKA	Chagas

*Liste des tests et dates sujettes à modifications, nous vous informerons par des courriers détaillés au fur et à mesure du lancement des vagues.

4- Figure également le présent avertissement sur le site internet Novabio.

Références :

*Roche Diagnostics : <https://www.biotine-roche.fr/>

*RFL Mars 2019, n°510. Anne Hay-Lombardie, Vincent Debarre, Edith Bigot-Corbel. Interférences liées à la biotine sur les paramètres d'urgence.

*JFBM 2017. M.L. Piketty, J.C. Souberbielle. L'interférence de la biotine dans les immunodosages : comment identifier et surmonter les artéfacts.

Listes des documents en PJ de l'action préventive-corrective n°03-19-2548 dans kalilab « Interférence biotine » :

*RFL Mars 2019, n°510. Anne Hay-Lombardie, Vincent Debarre, Edith Bigot-Corbel. Interférences liées à la biotine sur les paramètres d'urgence.

*JFBM 2017. M.L. Piketty, J.C. Souberbielle. L'interférence de la biotine dans les immunodosages : comment identifier et surmonter les artéfacts.

* Courrier Produit Roche « Nouveaux tests Elecsys® cobas e 411, cobas e 601, cobas e 602 et cobas e 801 » du 22/03/2019.

* Courrier client_ biotine sur VIDAS_2018_FR_V2.

* Courrier Thermofisher - Biotine - Tests Elia.

* Courrier Thermofisher - Biotine - Tests ImmunoCap.

* FAQ_Biotine_tests_DiaSorin_janv2018_DOC_VF.

* Cas clinique DiaSorin # 26_Bilan thyroïdien_Dr Marot.

* Roche-Diaporama de présentation en lien avec la SEP. Les tests de laboratoire dans le cas de patients traités par Qizenday® (très forte dose de biotine), février 2020.

* Roche-Diaporama pour les biologistes_cliniciens. Biotine et immunodosages, février 2020.

*Roche BITS 10-2021 du 03-03-2021. Centre d'expertise en Immunoanalyse : Hospices Civils de Lyon. Bon de demande d'examen pour vérification d'analyses, expertise Roche.

ANNEXE 1 : Synthèse (15-03-2023) de l'évolution du seuil de tolérance à la biotine des tests Roche Elecsys®.

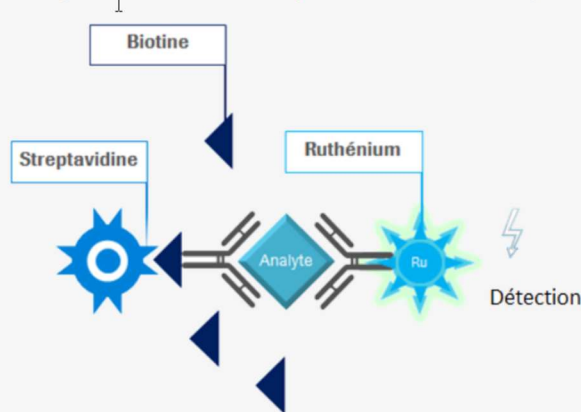
Paramètres sur modules E801 et E411	Date de 1 ^{ère} utilisation du nouveau réactif	Ancien réactif	Nouveau réactif
		Seuil de tolérance à la biotine (\leq ng/mL)	
TSH	11/06/2019	25	1200
TRAK	11/06/2019	10	600
Troponine T HS	11/06/2019	20	1200
AFP	BITS 18-2019 du 21/06/2019, « Grâce à l'obtention de nouvelles données analytiques pour les paramètres AFP, CA 125 II »	60 Ancienne version FT	180 Nouvelle version FT
CA 125		35 Ancienne version FT	70 Nouvelle version FT
Anticorps anti-HBs	04/02/2020	10	1200
NT Pro-BNP	23/03/2020	30	3500
PSA Total	17/04/2020	60	1200
Ag HBS	06/05/2020	30	1200
PSA libre	14/05/2020	30	1200
HAV II Totaux	30/07/2020 nouveau test	50	140
HIV Duo	02/04/2021	48	1200
AMH	21/05/2021	30	1200
Thyroglobuline	27/05/2021	30	1200
FSH	27/07/2021	60	1200
FT3	17/11/2021	70	1200
AC anti-HBc totaux	22/11/2021	30	1200
Testostérone	26/11/2021	30	3600
Vitamine D III	31/01/2022	70	600
PCT	31/03/2022	Vidas, Absence d'intervention de la biotine dans le dosage	Roche 1200
ATG	17/05/2022	60	1200
AFP	08/08/2022	180	1200
FT4 IV	23/08/2022	100	1200
IgG CMV	23/08/2022	60	1200
HCV II	11/10/2022	42	1200

ANNEXE 2 : un aperçu du mécanisme d'action.

La biotine (vitamine H, B7 ou B8) présente dans l'échantillon du patient inhibe la séparation des complexes AG-AC à la fin de l'incubation de l'immunos dosage. Une perte de traceur lié aux complexes AG-AC a lieu, une perte du signal lié à la mesure se produit.

Dosages type « sandwich »

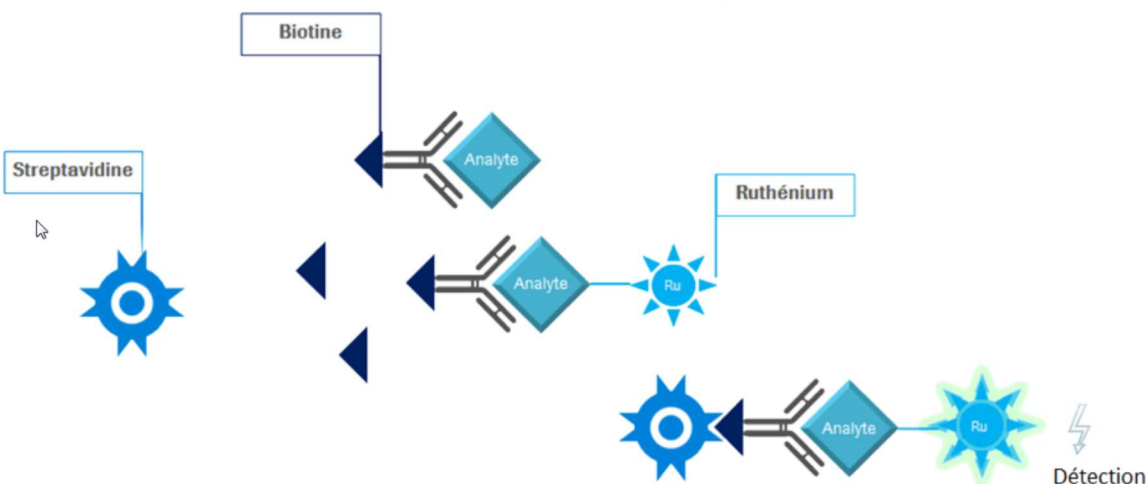
L'anticorps de capture biotinylé, l'analyte à doser et l'anticorps de détection ruthénié forment un sandwich



- Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées.
- La biotine libre en excès dans l'échantillon entre en compétition avec l'immunocomplexe biotinylé préformé vis-à-vis de la streptavidine.
- L'interférence n'est visible que si une forte concentration de biotine libre est présente dans l'échantillon, concentration au dessus du seuil de tolérance du test concerné.
- Pour les tests en format « sandwich », cette interférence va conduire à un résultat faussement **abaissé**.

Dosages type « compétition »

L'anticorps de capture biotinylé, l'analyte à doser et l'analyte ruthénié sont incubés



- L'analyte de l'échantillon entre en compétition avec l'analyte ruthénié vis-à-vis de l'anticorps de capture biotinylé.
- Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées.
- La biotine libre en excès dans l'échantillon entre en compétition avec l'immunocomplexe biotinylé préformé vis-à-vis de la streptavidine.
- L'interférence n'est visible que si une forte concentration de biotine libre est présente dans l'échantillon, concentration au dessus du seuil de tolérance du test concerné.