



HAL
open science

La prise de biotine à fortes doses : une cause d'hyperthyroïdie biologique factice

B. Bouillet, A. Rouland

► **To cite this version:**

B. Bouillet, A. Rouland. La prise de biotine à fortes doses : une cause d'hyperthyroïdie biologique factice. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41 (2), pp.123 - 125. 10.1016/j.revmed.2019.11.005 . hal-03489730

HAL Id: hal-03489730

<https://hal.science/hal-03489730v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La prise de biotine à fortes doses : une cause d'hyperthyroïdie biologique factice

Intake of high dose biotin: a cause of artificial hyperthyroidism

Benjamin BOUILLET^{1,2}, Alexia ROULAND^{1,2}.

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon, France

² Unité INSERM LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne, Dijon, France

Correspondance:

Benjamin Bouillet

Service Endocrinologie, Diabétologie and Maladies Métaboliques, Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon

2 Boulevard Maréchal of Lattre of Tassigny

BP 77908. 21079 Dijon, France

Email: benjamin.bouillet@chu-dijon.fr; Tel: 33 3 80 29 34 53; Fax: 33 3 80 23 35 19

ORCID number: 0000-0002-4317-6714

La prise de biotine à fortes doses : une cause d'hyperthyroïdie biologique factice

Intake of high dose biotin: a cause of artificial hyperthyroidism

Résumé

Introduction : Les immunodosages hormonaux reposent fréquemment sur l'interaction streptavidine-biotine, qui permet d'immobiliser les complexes immuns. La prise de biotine, à fortes doses, interfère avec les immunodosages reposant sur cette interaction. Les résultats sont alors faussement augmentés ou diminués selon le type d'immunodosage utilisé.

Observation : Une patiente de 70 ans, atteinte d'une sclérose en plaque, était adressée en consultation pour une hyperthyroïdie. Elle présentait une TSH diminuée et des hormones thyroïdiennes périphériques (T3-T4) très élevées, alors que l'examen clinique ne trouvait aucun signe d'hyperthyroïdie. Une prise de biotine, devenue fréquente chez les patients présentant une sclérose en plaque, était retrouvée. L'interruption de ce traitement par biotine à fortes doses permettait une normalisation complète du bilan thyroïdien.

Conclusion : Une discordance entre un examen clinique peu évocateur d'hyperthyroïdie et un bilan biologique thyroïdien fortement perturbé incite à rechercher une prise de biotine, qui peut avoir interféré avec le dosage des hormones thyroïdiennes.

Mots clés : Biotine, hyperthyroïdie, interférence, immunodosages

Abstract

Introduction: Many hormone immunoassays use the biotin streptavidin interaction to immobilize immune complexes. The intake of high dose biotin can interfere with immunoassays using the biotin streptavidin interaction. The biotin-immunoassay interference generates falsely low or falsely high tests of hormones according to the type of immunoassay used.

Case report: A 70-year-old patient, with progressive multiple sclerosis, was referred to our hospital for thyrotoxicosis. She was found to have markedly elevated thyroid hormones level (T3-T4) and decreased thyrotropin (TSH) level but she had no symptoms of hyperthyroidism. An ingestion of biotin, that is more and more frequent in patients with progressive multiple sclerosis, was found. Thyroid function tests normalized after discontinuation of biotin treatment.

Conclusion: The discrepancy between a clinical exam which is not indicative of thyrotoxicosis and markedly abnormal thyroid function tests should lead to a search for biotin intake, which can interfere with thyroid function tests.

Keywords: biotin, hyperthyroidism, interference, immunoassay

Introduction

La pratique de l'endocrinologie est étroitement liée à la disponibilité de dosages hormonaux fiables. Ces derniers sont réalisés à l'aide d'anticorps et définis sous le terme d'immunodosages. Leurs sensibilité, spécificité et praticabilité leur ont permis de remplacer les anciennes méthodes chimiques et biologiques, il y a plus de 50 ans. De nombreux immunodosages reposent sur l'interaction de haute affinité entre la biotine et la streptavidine.

La supplémentation orale en biotine peut créer des interférences qui vont perturber le résultat des immunodosages faisant intervenir cette interaction, au rang desquels celui des hormones thyroïdiennes.

Nous décrivons le cas d'une patiente chez qui le dosage des hormones thyroïdiennes s'est vu perturbé par la prise exogène de biotine à fortes doses et a conduit à porter un diagnostic biologique erroné d'hyperthyroïdie.

Observation

Une patiente âgée de 70 ans, était adressée en consultation d'endocrinologie pour la prise en charge d'une hyperthyroïdie. Ses antécédents étaient marqués par une épilepsie, une sclérose en plaque, une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une thrombose veineuse des membres inférieurs. Son ordonnance habituelle comportait les molécules suivantes : gabapentine, levetiracetam, solifenacine, escitalopram, chlorure de trospium, baclofène, irbesartan, atorvastatine, fluindione.

La patiente était hospitalisée suite à un bref épisode de trouble de conscience spontanément résolutif. Le bilan étiologique était négatif. Un premier bilan thyroïdien était réalisé 17 jours avant la consultation, à son entrée en hospitalisation. Il trouvait une TSH abaissée à 0,012 mUI/l (N=0,36-3,74), une T3 et une T4 très élevées, respectivement supérieures à 46 pmol/l (N=3,3-6,1) et à 103 pmol/l (N=9,8-18,8). Le dosage n'avait pas été précédé par la réalisation d'injection de produit de contraste iodé. Le bilan était contrôlé six jours plus tard. La TSH était normalisée à 1,91 mUI/l, tout comme la T3 à 6 pmol/l et la T4 à 13 pmol/l. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH et les anticorps anti-thyroglobuline étaient négatifs. L'ordonnance habituelle de la patiente n'avait pas été modifiée ni pendant, ni après l'hospitalisation.

Un nouveau contrôle était réalisé trois jours plus tard alors que la patiente était sortie d'hospitalisation depuis deux jours. Il trouvait une TSH diminuée à 0,022 mUI/l (N=0,27-

4,2), une T3 augmentée à 10,35 pmol/L (N=3,07-6,76) et une T4 augmentée à 76,4 ng/l (N=11,93-21,81). Il s'agissait du dernier bilan réalisé avant la consultation d'endocrinologie et il était à nouveau évocateur d'une hyperthyroïdie.

L'interrogatoire ne trouvait aucun signe clinique d'hyperthyroïdie (asthénie, amaigrissement, sueurs, palpitations, irritabilité, troubles du sommeil). A l'examen clinique, le pouls était régulier à 70 battements par minutes. La palpation thyroïdienne était indolore et ne trouvait pas de goitre. Il n'y avait pas d'exophtalmie.

L'antécédent de sclérose en plaque amenait à rechercher une prise biotine, que la patiente confirmait prendre depuis environ 6 mois, bien que n'apparaissant pas sur son ordonnance habituelle. Elle avait pris de la biotine jusqu'au jour de sa première hospitalisation, mais n'avait pas pu la prendre pendant son séjour hospitalier. Elle l'avait prise à nouveau dès sa sortie d'hospitalisation. Le premier bilan thyroïdien avait donc été réalisé sous biotine, le deuxième après six jours d'arrêt et le troisième deux jours après la reprise du traitement par biotine. Nous lui avons alors demandé d'arrêter de prendre la biotine avant un nouveau contrôle du bilan thyroïdien 7 jours plus tard. Ce dernier était normal avec une TSH à 1,57 mUI/l (N=0,27-4,2), une T3 à 3,67 pmol/l (N=3,07-6,76) et une T4 à 13,09 pmol/l (N=11,93-21,81). Les bilans thyroïdiens étaient donc normaux lors des deux périodes d'interruption de la biotine.

Discussion

Il existe une discordance clinico-biologique importante dans le cas que nous décrivons. Alors que la patiente ne présentait aucun signe clinique évocateur d'hyperthyroïdie, les résultats biologiques étaient évocateurs d'une hyperthyroïdie sévère à deux reprises. La normalisation complète des perturbations du bilan biologique thyroïdien lors des deux périodes d'interruption de la biotine, sans aucun changement des autres traitements médicamenteux, est concordant avec l'hypothèse d'une interférence avec la méthode de dosage liée à la biotine.

Cette observation permet de rappeler qu'un bilan biologique doit être interprété en fonction de l'examen clinique et qu'une discordance clinico-biologique doit faire remettre en cause les résultats du bilan biologique, pour ne pas poser un diagnostic erroné qui pourrait entraîner une prescription médicamenteuse inutile et donc dangereuse, comme cela a déjà été décrit [1].

Plusieurs observations de fausses hyperthyroïdies secondaires à la prise de biotine ont déjà été décrites dans la littérature [1-3].

On distingue deux types d'immunodosages selon que le réactif (anticorps) est limitant (dosage par compétition) ou en excès par rapport à l'antigène à doser (dosage immunométrique ou sandwich).

Lorsque l'anticorps est en faible concentration par rapport à celle de l'antigène, l'antigène à doser entre en compétition avec l'antigène marqué pour la liaison avec l'anticorps. Les complexes formés sont isolés par précipitation ou fixation sur une phase solide. Le signal émis par la fraction liée est mesuré, il décroît lorsque la concentration de l'antigène à doser augmente.

Au cours des dosages avec un excès d'anticorps, la totalité de l'antigène à doser se lie sur l'anticorps fixé à une phase solide. L'antigène est alors révélé par un anticorps marqué. Le signal émis par l'anticorps marqué est mesuré et augmente avec la concentration de l'antigène à mesurer.

La liaison de forte affinité entre la streptavidine et la biotine est utilisée dans certains immunodosages pour séparer, à la fin de l'incubation, les complexes antigène-anticorps portant le signal à mesurer. Les dosages utilisant cette interaction sont très répandus car la méthode est très rapide et performante [4].

Ainsi, lorsque l'immunodosage est compétitif, de fortes concentrations plasmatiques de biotine entraînent une diminution du signal et la concentration hormonale augmente. Lorsque l'immunodosage est immunométrique, de fortes concentrations plasmatiques de biotine entraînent une diminution du signal et la concentration hormonale diminue. Comme les immunodosages des hormones thyroïdiennes périphériques (T3, T4) sont réalisés par méthode compétitive et ceux de TSH par méthode immunométrique, l'interférence liée à la prise de biotine entraîne une élévation des hormones périphériques et une diminution de la TSH, mimant parfaitement une hyperthyroïdie périphérique.

Les dosages hormonaux réalisés chez cette patiente utilisaient la liaison biotine-streptavidine et sont ainsi parfaitement cohérents avec l'explication mécanistique précédente.

D'autres dosages peuvent être impactés par cette interférence. Ainsi, les anticorps anti-récepteurs de la TSH, dosés par compétition, peuvent être faussement positifs. Associés à un bilan thyroïdien en hyperthyroïdie, ils conduisent à porter à tort un diagnostic de maladie de

Basedow [1,2]. Dans notre cas, le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH a été réalisé alors que la prise de biotine était interrompue, ce qui explique le résultat négatif.

Les dosages hormonaux de FSH, LH, œstradiol et testostérone [2,5], d'ACTH et cortisol [6], de PTH [7,8], de DHEA [5], mais aussi les dosages de vitamine B12, folates [2] et de ferritine [5] peuvent également être impactés par cette interférence dès lors que le kit de dosage utilise cette interaction streptavidine-biotine. La vigilance ne doit donc pas se porter que sur les dosages des hormones thyroïdiennes.

La biotine est une vitamine liposoluble, dénommée également vitamine B7, B8 ou vitamine H. Elle est le cofacteur de 5 carboxylases, impliquées dans le métabolisme des acides gras, dans la dégradation de la leucine et dans la néoglucogenèse. Les apports journaliers recommandés (AJR) en biotine sont de 30 à 75 µg. Des compléments alimentaires, utilisés en auto-prescription pour freiner la chute des cheveux et améliorer la qualité des ongles et de la peau, peuvent contenir jusqu'à 1000 fois les AJR en biotine. L'utilisation de fortes doses de biotine était initialement rencontrée dans de rares maladies héréditaires du métabolisme (déficit en biotinase ou en holocarboxylase synthétase, maladie des noyaux gris centraux). Une étude récente a montré que de fortes doses de biotine (3x100 mg/jour) avaient un effet bénéfique dans la forme progressive de sclérose en plaque (9). Comme cette pathologie touche 40 000 personnes en France, la prise de biotine à fortes doses est devenue beaucoup plus fréquente. Alors que l'intérêt de la biotine est actuellement évalué dans d'autres pathologies démyélinisantes, des résultats favorables pourraient entraîner un élargissement des indications et donc de l'utilisation de la biotine. Il est donc important pour le clinicien d'être au courant des interactions de dosages liées à la prise de biotine.

Conclusion

Ce cas montre qu'une discordance entre un examen clinique peu évocateur d'une dysthyroïdie et un bilan biologique thyroïdien fortement perturbé incite à rechercher une prise de biotine, qui, à fortes doses, interfère avec le dosage des hormones thyroïdiennes. Il est important de rappeler qu'un résultat biologique doit être interprété en fonction des données de l'examen clinique.

La connaissance de cette interférence de dosage est d'autant plus pertinente que la prise de biotine à forte dose est de plus en plus fréquente chez les patients atteints de sclérose en plaque.

Conflits d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêt à déclarer en lien avec le manuscrit.

Références

1. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375:704-6.
2. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yarnley T, Conaglen JV. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference: a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3251-5.
3. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid*. 2016;26:860-3.
4. Piketty M-L, Souberbielle J-C. La biotine, une interférence analytique émergente. *Ann Biol Clin* 2017;75:366-8.
5. Wijeratne NG, Doery JCG, Lu ZX. Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study. *Pathology* 2012;44:674-5.
6. Piketty M-L, Prie 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;55:817-25.
7. Waghray A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract* 2013;19:451-5.
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;55:1737-9.
9. 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. *Mult Scler* 2016;22 :1719-31.