

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# RAPPORT

## **CONTROLE DE MARCHE RELATIF A L'INTERFERENCE DE LA BIOTINE AVEC LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO**

**AVRIL 2019**

# Sommaire

<b>INTRODUCTION ET CONTEXTE .....</b>	<b>3</b>
<b>METHODOLOGIE SUIVIE.....</b>	<b>4</b>
<b>SYNTHESE DES REPONSES DES FABRICANTS .....</b>	<b>5</b>
<b>CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>6</b>

## INTRODUCTION ET CONTEXTE

Dans le cadre de la réactovigilance, l'ANSM a été informée en 2017 de plusieurs signalements concernant des cas d'interférence de la biotine sur certains dosages biologiques. Il s'agit d'immunodosages, quel que soit le biomarqueur, dont le principe fait intervenir l'utilisation de biotine (le plus souvent en présence de streptavidine) dans leurs schémas réactionnels. En cas d'interférence, la présence de biotine peut entraîner pour les dosages dits « en sandwich » une sous-estimation du résultat et une surestimation pour les dosages en compétition.

La biotine, également appelée vitamine B8, peut être utilisée à forte dose chez les patients atteints de sclérose en plaques (spécialité Qizenday) et les patients, dont les nouveau-nés, souffrant de désordres métaboliques rares. Elle peut également être utilisée à des doses plus faibles dans d'autres situations cliniques, et être présente à des doses variées dans certains suppléments vitaminiques ou compléments alimentaires.

Les concentrations sanguines atteintes en fonction des doses quotidiennes de biotine dépendent de la pharmacocinétique du produit utilisé. A titre d'exemple, des patients traités avec une posologie journalière de 300 mg de biotine peuvent présenter des concentrations sanguines supérieures à 1100 ng/mL.

Suite à ces signalements, l'ANSM a émis le 17 juillet 2017<sup>1</sup> une info/reco destinée aux biologistes sur son site internet précisant que tous les systèmes d'immunodosages dont le principe réactionnel fait intervenir la biotine sont susceptibles de rencontrer des problèmes d'interférence donnant lieu à l'obtention de résultats erronés chez les patients ayant de fortes concentrations sanguines en biotine. Une seconde information a été publiée sur le site de l'ANSM en avril 2018<sup>2</sup>. Elle précisait qu'il convient d'être vigilant quelle que soit la dose de biotine prise par le patient.

En parallèle, l'ANSM a interrogé des fabricants mettant sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) potentiellement concernés par cette interférence afin de recenser les DMDIV impactés et de faire actualiser, le cas échéant, les notices d'utilisation des produits. Les détails de ce contrôle de marché sont présentés dans ce rapport.

---

<sup>1</sup> [INFORMATIONS / RECOMMANDATIONS du 17 juillet 2017 Concernant l'interférence de la biotine sur les immunodosages](#)

<sup>2</sup> [INFORMATIONS / RECOMMANDATIONS du 14 avril 2018 Concernant l'interférence de la biotine sur les immunodosages](#)

## METHODOLOGIE SUIVIE

L'ANSM a adressé des courriers à 32 fabricants d'immunodosages entre juillet 2017 et janvier 2018.

Les courriers demandaient aux fabricants, compte tenu des risques potentiellement majeurs encourus en cas de résultats erronés liés à cette interférence, de transmettre dans un délai de 6 mois les données d'interférence mesurées pour l'ensemble de leurs réactifs concernés pour des concentrations de biotine plasmatique ou sérique allant jusqu'à 1500 ng/mL et de modifier leurs notices d'utilisation le cas échéant.

L'ANSM a suivi les réponses apportées par les fabricants jusqu'en février 2019.

## SYNTHESE DES REPONSES DES FABRICANTS

Sur 32 courriers adressés, 11 fabricants ont répondu que leurs dispositifs n'incluaient pas de biotine dans leur schéma réactionnel, 18 fabriquaient des réactifs incluant de la biotine, 3 avaient changé d'adresse ou d'activité.

Selon, les données fournies par les fabricants, 573 réactifs incluent de la biotine dans leur schéma réactionnel et 246 présentent une interférence à la biotine. Les immunodosages impactés sont très variés, ils permettent par exemple de réaliser des dosages hormonaux, des dosages de marqueurs tumoraux, de protéines spécifiques et des sérologies virales. Il s'agit principalement de techniques automatisées, mais quelques dosages manuels sont également concernés dont au moins un autotest.

Les seuils à partir desquels les réactifs interfèrent avec la biotine sont très variables. Ces seuils peuvent être très bas, puisque certains dispositifs interfèrent dès 1 ng/mL de biotinémie.

Les fabricants ont évalué cette interférence *in vitro* par ajout dosé de biotine en utilisant des concentrations maximales pouvant aller généralement jusqu'à 1200 ng/mL et pour l'un d'entre eux jusqu'à 10 000 ng/mL. Le critère retenu par les fabricants pour juger que le dispositif interfère est une déviation comprise entre 10 et 25% (plus généralement 10%) entre les résultats attendus et les résultats obtenus.

A l'issue des études d'interférence, les fabricants ont mis à jour (ou se sont engagés à mettre à jour rapidement) les notices d'utilisation qui le nécessitaient conformément aux exigences essentielles de la Directive 98/79/CE qui imposent notamment que le fabricant fasse figurer dans la notice les interférences pertinentes connues. Le nombre de notices mises à jour en février 2019 dépasse 132.

Par ailleurs, les fabricants dont les dispositifs ne croisent pas avec la biotine ont parfois choisi de le mentionner dans la notice des produits : 154 autres notices sont (ou seront bientôt) modifiées en ce sens.

Quelques fabricants ont également décidé de communiquer auprès de leurs utilisateurs pour leur expliquer notamment l'importance de la prise de biotine en cas de dosages immunologiques (courriers aux utilisateurs, site internet).

Certains fabricants ont par ailleurs fait part à l'ANSM qu'ils envisagent de revoir la conception de leurs dispositifs de sorte qu'ils n'interfèrent plus avec la biotine.

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Dans l'état actuel du marché, un très grand nombre de tests immunologiques incluent la biotine dans leur schéma réactionnel. Ceci peut induire pour certains d'entre eux (en fonction de la conception du dispositif) une interférence sur le dosage en cas de prise de biotine si celle-ci conduit à une biotiniémie dépassant le seuil mesuré par le fabricant.

La concentration de biotine à partir de laquelle une interférence apparaît in vitro est très variable selon l'analyte et la technique et il convient donc d'être particulièrement vigilant sur les résultats obtenus, de façon générale en cas de prise de biotine.

Par ailleurs, après la dernière prise de biotine, certains fabricants recommandent de respecter un délai avant de prélever le patient. Il ne semble pas qu'un consensus applicable à tous les dosages ait été conclu car ce délai varie selon l'analyte, la technique de dosage, la dose de biotine et l'état clinique du patient (cas notamment des insuffisants rénaux qui peuvent présenter un défaut d'élimination de la biotine).

**En conclusion, l'ANSM demande aux fabricants de dispositifs de diagnostic in vitro incluant de la biotine d'évaluer son éventuelle interférence dans le cadre de la constitution de son dossier de marquage CE (interférence pertinente connue) et de présenter le cas échéant les résultats dans la notice d'utilisation du dispositif concerné.**

**L'ANSM souhaite également alerter les patients auxquels de la biotine (ou vitamine B8) serait prescrite et plus largement le grand public susceptible de prendre des suppléments vitaminiques ou compléments alimentaires en contenant afin qu'ils en informent le laboratoire de biologie médicale en cas d'analyses. Ils devront également être vigilants s'ils utilisent des autotests en vérifiant que la notice d'utilisation de l'autotest n'indique pas une possible interférence à la biotine.**

**Enfin, l'ANSM demande aux biologistes médicaux de prendre en compte la prise éventuelle de biotine pour adapter en cas échéant le réactif à utiliser et d'en tenir compte au moment de la validation des résultats.**

L'ANSM a également informé la Commission européenne via un groupe de travail portant sur le diagnostic in vitro.

Par ailleurs, des actions centralisées au niveau européen sont envisagées pour que les notices des médicaments à base de biotine rapportent cette interférence possible en cas de dosages immunologiques.

Pour signaler toute anomalie ou suspicion d'anomalie pour lesquelles une interférence à la biotine pourrait être suspectée, les incidents doivent être adressés à l'adresse suivante : [reactovigilance@ansm.sante.fr](mailto:reactovigilance@ansm.sante.fr) pour les professionnels de santé.

Les professionnels de santé et les usagers peuvent également faire une déclaration sur le portail des signalements : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)



143/147, boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)