

# Conduite à tenir devant une suspicion d'interférence analytique lors d'un immunodosage

## What to do in the event of a suspicion of analytical interference during an immunoassay?

Cindy Lauro<sup>1,2</sup>

Jean-Benoît Corcuff<sup>1,2,3</sup>

Julie Brossaud<sup>1,2,3</sup>

Agnès Georges<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>2</sup> Groupe de biologie spécialisée, Société française de médecine nucléaire, Paris, France

<sup>3</sup> Nutrition et neurobiologie intégrée, UMR 1286, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

**Résumé.** Connaître et identifier les interférences analytiques est pour le biologiste médical un enjeu de la prestation de conseil fournie au prescripteur. En effet, ces interférences analytiques ont des conséquences souvent délétères sur la prise en charge des patients. La compréhension de leurs mécanismes et la maîtrise des procédures d'élimination est essentielle pour limiter ces erreurs de prise en charge. Face aux nombreux questionnements des cliniciens en pratique courante, nous proposons un algorithme de prise en charge d'un échantillon lorsqu'une interférence est suspectée.

**Mots clés :** anticorps hétérophile, biotine, effet crochet, HAMA, immunodosage, interférence

**Abstract.** Identifying analytical interference is a challenge for the medical biologist in providing advice to the prescriber. Indeed, these analytical interferences often have deleterious consequences on the care of patients. Understanding their mechanisms and mastering corrective procedures is essential to limit these management errors. Faced with the many questions from clinicians in current practice, we propose an algorithm for managing a sample when interference is suspected.

**Key words:** heterophile antibodies, biotin, hook effect, HAMA, immunoassay, interference

Article reçu le 15 octobre 2019,  
accepté le 18 décembre 2019

Une interférence lors de la mise en œuvre d'un immunodosage est définie comme un élément présent dans un prélèvement susceptible de fausser le rendu d'un résultat biologique. Elle peut être d'origine endogène ou exogène, et le résultat peut être surestimé ou sous-estimé en fonction de la technique utilisée [1]. La prévalence exacte des interférences est difficilement évaluable. Elle varie en fonction de l'analyte dosé et du type d'interférence, par exemple 4 % pour l'antigène carcino-embryonnaire [2]. Identifier les interférences permet une prise en charge adéquate de l'échantillon, afin de fournir un résultat conforme. Ces interférences sont à différencier des erreurs pré-analytiques (erreurs d'identité, anomalie de conservation) ou des réelles perturbations biologiques, induites par les nouveaux traitements d'immunothérapie, par exemple. L'enjeu est donc

de suspecter rapidement la présence d'une interférence, de pouvoir l'identifier mais aussi d'y remédier quand cela est possible. La proposition d'un algorithme de prise en charge d'un échantillon lorsqu'une interférence est suspectée, émane des difficultés auxquelles peuvent être confrontés biologistes et cliniciens. Cet outil vise, pas à pas, à écarter ou affirmer la présence des interférences les plus fréquentes et les mieux documentées. Son utilisation en première intention lors de la suspicion d'une interférence permet d'éviter des explorations inutiles et coûteuses.

Un résultat anormalement élevé ou effondré, aberrant ou discordant avec les antécédents, avec d'autres paramètres du même bilan ou avec le tableau clinico-biologique doit faire évoquer la survenue d'une interférence, après élimination en première intention d'une erreur préanalytique. La réalisation d'un nouveau prélèvement permet de s'affranchir de cette dernière : les deux tiers des erreurs de laboratoires surviennent lors de la phase préanalytique (identité de l'échantillon, conformité du tube de prélèvement, tem-

**Correspondance :** C. Lauro  
<cindy.lauro@chu-bordeaux.fr>

pérature et délai d'acheminement et de stockage, vitesse de centrifugation) [3].

Si en dépit d'un processus préanalytique maîtrisé, un résultat reste incohérent, il convient d'éliminer les causes d'interférences les plus classiques. Elles sont à rechercher en fonction de l'examen biologique concerné (*figure 1*).

L'aspect du sérum est normalement vérifié (manuellement ou par technique automatisée) en première intention et les éléments d'impact (hémolyse, ictère, etc.) sont normalement précisés dans les fiches techniques des kits de dosage. Les réactions croisées les plus fréquentes figurent également dans ces fiches, mais d'autres plus subtiles peuvent apparaître en cas de pathologies où s'accumulent des métabolites (fragments de PTH et insuffisance rénale chronique, précurseurs de stéroïdes et hyperplasie surrénalienne, etc.). Les fiches techniques devraient aussi mentionner le risque d'interférence dû à la présence de biotine exogène. En cas de suspicion, un nouveau dosage à distance de la prise de biotine ou l'utilisation d'une autre technique n'utilisant pas la liaison biotine-streptavidine sont des méthodes simples de mise en œuvre. Il existe également une méthode d'adsorption qui permet de neutraliser la biotine en excès [4]. D'autres interférences par des thérapeutiques sont possibles. Lors d'un traitement par immunothérapie, on devra rechercher la présence d'un anticorps hétérophile mais la situation est complexe en raison de réelles pathologies auto-immunes pouvant être induites par ces traitements. Enfin, les conséquences *in vitro* des héparines sur les concentrations apparentes des hormones thyroïdiennes [5] dépendent de leur concentration sérique, du délai entre injection et dosage des hormones, et de la concentration des triglycérides dans le sérum.

L'existence d'un effet crochet (résultat anormalement abaissé) lors d'un dosage par méthode *sandwich* sera déterminée par des dilutions successives de l'échantillon jusqu'à l'obtention de résultats linéaires. Cet effet crochet doit être envisagé systématiquement chez des patients porteurs de volumineuses tumeurs pour les dosages de marqueurs tumoraux.

En l'absence d'effet crochet, la présence d'anticorps hétérophiles ou non spécifiques (augmentant ou diminuant les concentrations apparentes) peut alors être objectivée grâce à l'utilisation de tubes HBT et NABT (*Heterophilic and Non-specific antibody blocking tubes*) permettant leur neutralisation. Ainsi, des résultats modifiés lors d'un redosage après l'incubation du sérum dans ces tubes permettent d'affirmer la présence d'anticorps interférents [6]. Un résul-

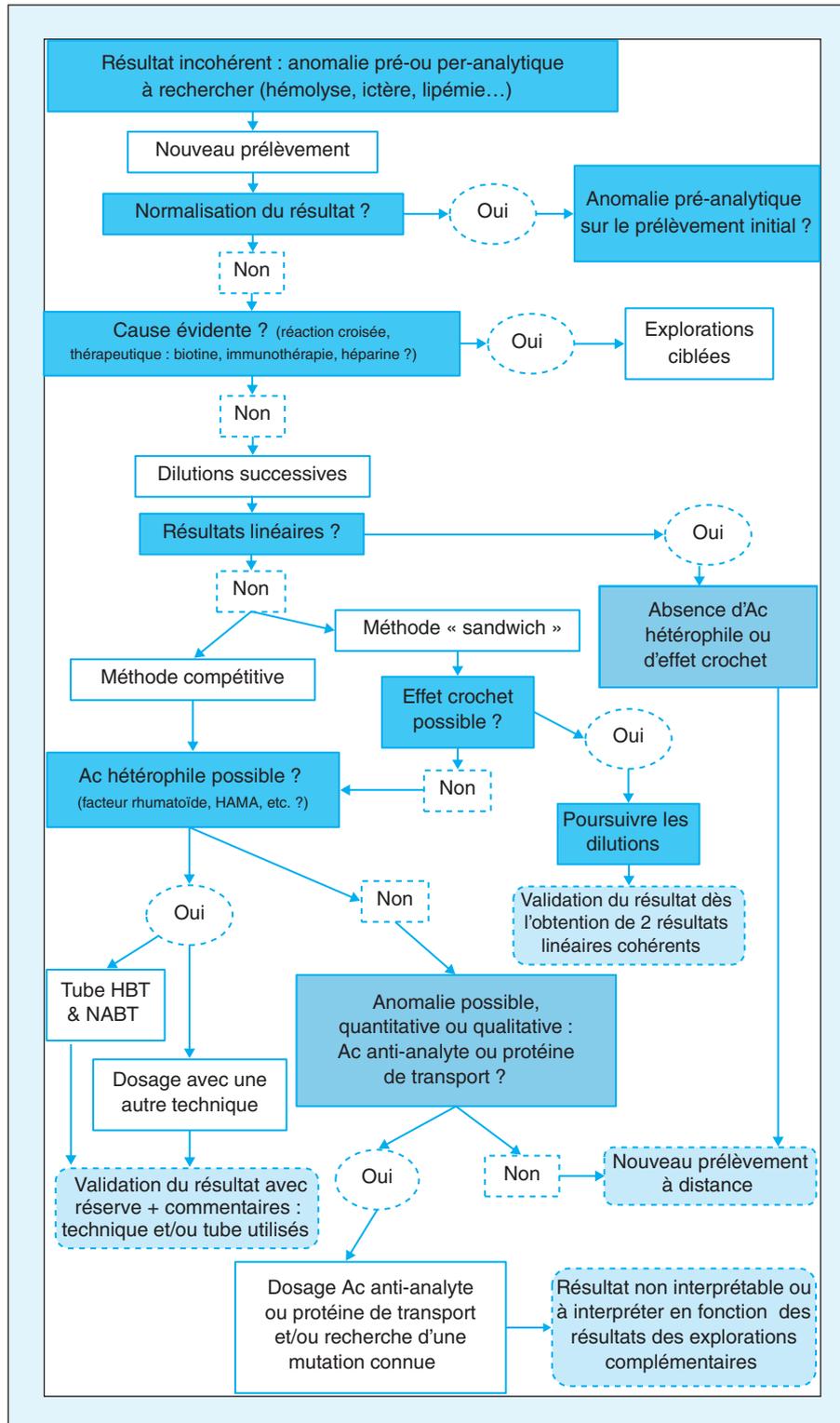
tat différent avec une autre technique d'immunodosage pourrait affirmer une interférence. Le dosage des HAMA reste une autre alternative pour la mettre en évidence. Il est à noter qu'un dosage par spectrométrie de masse, s'il est réalisable, ne serait pas soumis à ces interférences.

En l'absence d'interférence par un anticorps hétérophile, la présence éventuelle d'un anticorps anti-analyte doit être envisagée. Lors du dosage de la thyroglobuline, il est indispensable d'associer un dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline. De même, la présence de la « *big big prolactin* » peut être mise en évidence par précipitation au PEG et/ou par une chromatographie sur gel. Les anticorps anti-analyte sont essentiellement retrouvés dans le sérum de patients présentant une pathologie auto-immune ou dans le sérum de patients traités par insuline, analogue de la GH ou par EPO, par exemple (anticorps anti-insuline, anticorps anti-GH, anticorps anti-érythropoïétine...).

Des anomalies quantitatives et qualitatives des protéines de transport peuvent également être à l'origine d'interférences analytiques. Les plus fréquemment impliquées sont : l'albumine, la SHBG, la TBG et la CBG [7] que l'on est parfois amené à doser. D'autres cas plus rares sont décrits : anticorps anti-ruthénium, immunoglobulines monoclonales, etc.

Lorsqu'il est impossible d'expliquer l'incohérence d'un résultat, la réalisation d'un nouveau prélèvement à distance est alors préconisée. Cette démarche permet alors de s'affranchir d'une interférence analytique transitoire. En cas de suspicion d'interférence, il est indispensable d'inclure le clinicien à la « réflexion biologique » en l'informant des investigations menées au laboratoire ainsi que des délais de rendu du résultat. Certains items de l'algorithme peuvent s'appliquer aux paramètres de l'urgence biologique. Néanmoins, il est parfois nécessaire de réserver le rendu d'un résultat numérique en attente de tests complémentaires plus longs tels que ceux identifiés sur l'algorithme.

La fréquence des résultats biologiques incohérents décrits dans la littérature, et les nombreux questionnements des cliniciens en pratique courante nous ont permis de proposer cet arbre décisionnel. Il a pour objectif de répondre le plus rapidement possible et dans un ordre séquentiel à la question : « Y a-t-il une interférence ? ». Il permettrait de limiter l'errance diagnostique retardant la prise en charge du patient. Il est cependant primordial d'insister sur l'importance du dialogue entre cliniciens et biologistes pour un meilleur service rendu au patient.



**Figure 1.** Algorithme de la conduite à tenir devant une suspicion d'interférence analytique en immunoanalyse.

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

## Références

1. Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 2004 ; 25 : 105-20.
2. Bjerner J, Nustad K, Norum L, Olsen KH, Bormer O. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 613-21.
3. Massart C. *Immunoanalyse de la théorie aux critères de choix en biologie clinique*. Montpellier : EDP sciences, 2009 : 260.
4. Piketty ML, 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.
5. Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, Young IS, Sheridan B, *et al.* Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem* 1998 ; 44(5) : 1002-7.
6. Koshida S, Asanuma K, Kuribayashi K, Goto M, Tsuji N, Kobayashi D, *et al.* Prevalence of human anti-mouse antibodies (HAMAs) in routine examinations. *Clin Chim Acta* 2010 ; 411 : 391-4.
7. Schiettecatte J, Anckaert E, Smits J. Interferences in immunoassays. In: Norman HL Chiu, ed. *Advances in immunoassay technology*. Belgium : InTech, 2012 ; 45-62.