

Interférence sur l'immunodosage de la FT4 : A propos d'une observation

FT4 immunoassay interference : A case report

Chaabouni Khansa^{1,2}, Hargafi Khaoula^{1,2}, Elleuch Aida^{1,2}, Messedi Mariem², Turki Mouna^{1,2}, Lahyani Amina^{1,2}, Ayedi Fatma^{1,2}

1 : Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalo-Universitaire H. Bourguiba, Sfax-Tunisie

2 : Unité de Recherche Bases Moléculaires de la Pathologie Humaine, Faculté de Médecine de Sfax-Tunisie

RÉSUMÉ

Le bilan thyroïdien se fait par des immunodosages dont la performance a été nettement améliorée ces dernières années. Nous rapportons le cas d'un patient diabétique de type 2, chez qui un bilan thyroïdien a été prescrit à la recherche d'une hyperthyroïdie devant un amaigrissement récent. La thyroxine libre (FT4) était abaissée sur deux systèmes différents d'immunoanalyse TOSOH AIA 1800 et Roche ELECSYS 2010. La TSH était normale. Les tests de dilutions et au PEG étaient en faveur d'une interférence par des anticorps. Le bilan thyroïdien répété 1 mois après, était normal. Cette interférence serait due à un contact avec les moutons. Les discordances clinico-biologiques avec les immunodosages ne doivent pas être méconnues car elles peuvent mener à une conduite thérapeutique souvent inutile. Le test de dilutions et le test au PEG doivent être réalisés en première intention pour détecter une éventuelle interférence.

Abstract

Mots-clés

Anticorps hétérophiles ; immunodosage ; immunoglobulines ; interférence ; thyroxine libre

SUMMARY

Measurement of thyrotropin and free thyroxin made using immunoassays are usually needed in clinical endocrinology. Here, we report a case of a patient with type 2 diabetes who presented a weight loss. To eliminate hyperthyroidism, thyroid function tests were performed. Free thyroxin (FT4) was decreased using two automated immunoassays TOSOH AIA 1800 and Roche ELECSYS 2010, with a normal thyrotropin value. Thyroid function tests repeated a month later were normal. The patient's history revealed contact with sheep, which may partly explain the interference. Investigations into the patient's serum were carried out using both the PEG test and dilution test. Interference factors were probably antibodies. Despite progress in immunoassays, we should be aware of interference occurrence since it can lead to false results, unnecessary investigations and incorrect treatment. Thus, simple tests must be carried out as if interference in immunoassays were suspected. Dilutions and PEG tests are generally performed as first line investigations.

Key - words

Free thyroxin ; heterophile antibodies ; immunoglobulins ; immunoassay ; interference

Les immunodosages sont couramment utilisés en endocrinologie dans un but de diagnostic ou de suivi thérapeutique. L'amélioration de leurs performances, sensibilité, spécificité et reproductibilité, a renforcé la confiance des cliniciens en leurs résultats. Cependant, ces analyses restent sujettes à certaines interférences analytiques pouvant fausser les résultats.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 66 ans, diabétique de type 2, qui a consulté pour un amaigrissement récent sans anorexie. Au bilan thyroïdien initial effectué sur TOSOH AIA 1800, la FT4 sérique était basse et la TSH sérique était normale (référence : 25268 et 25294, lot : B717548 et B317201, date d'expiration : 7-2012 et 3-2012 respectivement). Une hypothyroïdie d'origine centrale a été évoquée. Avant de pousser les explorations biologiques à la recherche d'une autre atteinte des autres axes endocriniens. Une interférence sur le dosage de la thyroxine TOSOH AIA 1800 a été fortement suspectée (immunoenzymométrique en 1 étape, coefficient de variation intra-série de 3,3% et inter-série de 4,9%) (Tableau 1). La discordance persistait même après l'utilisation d'une autre technique : Roche ELECSYS 2010 (électrochimiluminescence en 1 étape, coefficient de variation intra-série de 1,7% et inter-série de 3,3%) (Tableau 1). Tous ces dosages ont été réalisés conformément aux recommandations en vigueur.

Nous avons alors réalisé un test au PEG 6000 (polyéthylène glycol) et un test de dilutions pour la TSH par un sérum avec une TSH indétectable et pour la FT4 par un sérum normo-protidémique avec une FT4 indétectable [1, 2]. Ces différents tests étaient en faveur d'une interférence sur le dosage de la FT4 (Tableau 2).

Un mois plus tard, le bilan thyroïdien a été refait. Il était normal (Tableau 2). A l'interrogatoire le patient avait rapporté une éviction récente (depuis 1 mois) d'un contact avec les moutons. Finalement, la notion d'amaigrissement a été rattachée à un passage du diabète de type 2 à un stade d'insulino-dépendance.

Tableau 2 : Evaluation de la fonction thyroïdienne en Avril et Mai 2011

			TSH (mU/L)	FT4 (pmol/L)
TOSOH AIA 1200	Avril	Pur	1.26	< 1.29
Roche ELECSYS 2010	Avril	Pur	1.7	1.5
		Dilution 1/2	1.14	11.0
		Dilution 1/4	1.31	10.4
		Dilution 1/8	1.35	11.8
		PEG	1.15	15.03
Roche ELECSYS 2010	Mai	Pur	1.2	15.7
		Dilution 1/2		12.9
		Dilution 1/4		13.6
		Dilution 1/8		18.2
		PEG		13.5

DISCUSSION

Les interférences dans le bilan thyroïdien, peuvent être dues à une prise médicamenteuse, une anomalie des protéines porteuses ou à la présence d'anticorps.

Notre patient était sous metformine. L'interférence médicamenteuse à la metformine était éliminée. En effet, elle se manifeste par une diminution de la TSH par inhibition de sa sécrétion. Cet effet ne se manifeste qu'après un délai de traitement de 6 à 12 mois sans effet sur les hormones thyroïdiennes et leurs protéines de liaison [3, 4].

En dehors d'un contexte d'interférence médicamenteuse, et de maladie grave non thyroïdienne, le dosage de la FT3 (tri-iodothyronine libre) a été suggéré. Cependant, il n'a pas été fait faute de réactif. En revanche, le test de dilutions et le test au PEG, facilement accessibles, ont été pratiqués. Ils étaient en faveur d'une interférence due à des anticorps. Un mois après l'éviction des animaux, il y a eu résolution probable de la synthèse des immunoglobulines interférentes et le taux de FT4 s'est normalisé. Néanmoins, la dilution par un sérum normo-protidémique s'accompagne d'une diminution des chiffres de FT4 [1]. La persistance d'une concentration résiduelle en anticorps pourrait expliquer la légère augmentation de la FT4 avec le test de dilution.

Tableau 1 : Les caractéristiques des immunodosages utilisés

	TSH		FT4		
	Anticorps de capture	Anticorps de révélation	Anticorps de capture	Antigène marqué	Méthode séparation
TOSOH AIA 1200	Monoclonal Souris	Monoclonal Souris	Polyclonal de lapin	FT4 conjuguée à la PAL bovine	Non spécifique
	Référence 25294		Référence 25268		
Roche ELECSYS 2010	Chimérique souris-homme	Monoclonal Souris	Polyclonal de mouton	FT4 biotinylée	Non spécifique
	Référence 11731459 122		Référence 11731297 122		

Au cours des immunodosages compétitifs utilisant une méthode de séparation non spécifique de l'anticorps de capture, des autoanticorps peuvent donner des résultats faussement abaissés de FT4 (tableau 1). Cette interférence est spécifique d'analyte. Cette éventualité est plus plausible sur un terrain d'autoimmunité avérée. Cependant, une résolution de cette interférence en parallèle avec l'éviction des montons pourrait être due à un arrêt de la stimulation du système immunitaire [5, 6]. L'utilisation d'anticorps polyclonaux avec des dosages en une seule étape, comme c'est le cas des 2 kits de dosages utilisés, prédit un risque élevé d'interférence par des anticorps hétérophiles. La notion d'élevage antérieur de moutons supporte aussi cette hypothèse. Néanmoins les 2 kits utilisent des anticorps d'animaux d'espèces différentes. Les anticorps hétérophiles, tout comme le facteur rhumatoïde sont responsables d'interférences

spécifiques de la méthode de dosage [5]. Le sérum de notre patient contiendrait peut être des anticorps hétérophiles poly-réactifs plutôt que des anticorps anti-animal spécifique. Ces anticorps polyréactifs seraient capables de reconnaître un nombre large d'épitopes de différents antigènes [7].

CONCLUSION

Les interférences au cours des immunodosages sont peu fréquentes. Elles peuvent induire en erreur un diagnostic, amener à la pratique d'une exploration complémentaire injustifiée ou l'indication d'une thérapeutique inappropriée. Le test de dilutions et le test au PEG sont faciles à réaliser et constituent les tests de dépistage des interférences au cours des immunodosages les plus couramment employés.

Références

1. Christofides ND, Wilkinson E, Stoddart M, Ray DC, Beckett GJ. Assessment of serum thyroxin binding capacity-dependant biases in free thyroxin assays. *Clin Chem* 1999;45:520-25
2. Ismail AAA. A radical approach is needed to eliminate interference from endogenous antibodies in immunoassays. *Clin Chem* 2005;51:25-6.
3. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U et al. TSH-Lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1589-90.
4. Wenzel K W. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. *Metabolism* 1998;30:717-32.
5. Benoist JF, Biou D, Chevenne D. Dosage des marqueurs biologiques par immunoanalyse. In : Beaudoux J-L, Durand G. *Biochimie clinique : marqueurs et perspectives* 2ème édition. Paris : Lavoisier SAS, 2011:9-38.
6. Convinsky M, Laterza O, Pfeifer J D, Farkas-Szallasi T, Scott M G. An IgM λ antibody to *Escherichia coli* produces false-positive results in multiple immunometric assays. *Clin Chem* 2000;46:1157-61.
7. Levinson S L, Miller J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta* 2002;325:1-15.