

T4 LIBRE

DEFINITION

La 3-5-3'-5'-tétraiodothyronine (thyroxine = T4) est un iodoaminoacide (PM = 776,88) synthétisé par les thyrocytes après iodation des groupes tyrosyles de la thyroglobuline en mono-iodotyrosine (MIT) et diiodotyrosine (DIT). Le couplage de deux DIT permet la formation de T4.

Libérée de la thyroglobuline par protéolyse, elle circule dans le sang sous deux formes en équilibre :

- l'une libre (environ 0,03 %) biologiquement active (T4 libre, T4L),
- l'autre liée (99,97 %) à différentes protéines : 75 à 80 % à la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG) qu'elle sature environ au tiers, 15 à 20 % à la *Thyroxin Binding Pré Albumine* (TBPA) et 5 à 10 % à l'albumine (A).

La T4 totale (T4, T4T) correspond à la somme des deux fractions.

La sécrétion de T4 est :

- stimulée par la *Thyroid-Stimulating-Hormone* hypophysaire (TSH), elle-même régulée par la *Thyroid-Releasing-Hormone* hypothalamique (TRH) ;
- freinée par la T4 et la T3 (tri-iodothyronine) qui exercent un rétrocontrôle négatif par fixation sur les récepteurs spécifiques de la TSH et de la TRH.

L'iode et divers facteurs psychiques (stress...), physiques (température...) et hormonaux (dopamine, noradrénaline, sérotonine, cortisol, somatostatine...) participent également à la régulation de sa sécrétion. Plus active après transformation en T3 (3-5-3'-tri-iodothyronine), la T4 est considérée comme le précurseur de la T3.

Son taux de sécrétion journalière est de 80 à 120 µg, pratiquement stable pendant le nyctémère ; sa demi-vie plasmatique (T1/2), d'environ 7 jours.

BIOPATHOLOGIE

L'hormone T4 libre, physiologiquement active après désiodation en T3 libre, n'a pas d'organe cible privilégié. Elle agit par fixation sur les protéines nucléaires des cellules sensibles. Chez l'homme, son activité est modulée, selon les besoins, par un catabolisme complexe. La voie majeure génère par désiodation en 5 ou 5', principalement hépatique et rénale, des métabolites dont l'activité est fonction du nombre et de la position des atomes d'iode dans la molécule.

Chez l'euthyroïdien, la sécrétion journalière de T4 est transformée :

- en T3 à 45 %, la T3 étant environ 3 à 7 fois plus active que la T4 (à discuter, voir plus loin) ;
- en T3 reverse à 35 % (rT3 ou 3-3'-5'-tri-iodothyronine), 10 à 100 fois moins active que la T4. T3 et rT3 évoluent ensuite vers diverses diiodothyronines (environ 50 à 70 fois moins actives que la T4) puis vers des métabolites non iodés (thyronines) ;
- en métabolites divers pour 20 % (conjugaison, oxydation, décarboxylation, désamination...). Par désamination oxydative, une partie conduit aux dérivés thyro-acétiques et en particulier à l'acide tri-iodoacétique (TRIAc) doté d'une activité hormonale non négligeable.

En raison de ses caractéristiques métaboliques (volume de distribution dans l'organisme, période biologique) et de l'effet sur les récepteurs, la T3 doit être considérée comme l'hormone active, la T4 constituant une réserve mobilisable selon les besoins. L'activité biologique de la T4, diversifiée, est essentiellement cellulaire et viscérale. Outre son rôle dans le métabolisme de l'iode, elle intervient notamment dans l'accélération du métabolisme général, la thermorégulation, la croissance osseuse, le développement intellectuel et comportemental, la libido. Elle joue également un rôle dans la régulation de l'activité cardiaque et vasculaire, la régulation du transit, la trophicité cutanée et musculaire, la pilosité.

INDICATIONS DU DOSAGE

NB : les dosages de T4 libre ont totalement supplanté les dosages de T4 totale et la détermination de l'index de T4 libre en raison de l'influence des protéines vectrices plasmatiques.

Les dosages de T4 libre sont indiqués pour confirmer et graduer les dysthyroïdies suspectées en présence de signes évocateurs, accompagnés d'une valeur de TSH circulante anormale :

- **Hyperthyroïdie à TSH basse** associée à une T4L
 - élevée (hyperthyroïdie franche),
 - normale (hyperthyroïdie infraclinique ou hyperthyroïdie franche à T3),
 - abaissée (médicaments, hyperthyroïdie infraclinique, maladies non thyroïdiennes sévères ou syndromes de «basse T4» ou *non thyroidal illness* (NTI) rencontrés chez les sujets âgés, cliniquement et biologiquement euthyroïdiens, mais souffrant de maladies graves telles que cancer, cirrhose, insuffisance rénale...).
- **Hyperthyroïdie à TSH normale ou élevée** associée à une T4L élevée (adénome hypophysaire).
- **Hypothyroïdie à TSH élevée** associée à une T4L
 - soit abaissée (hypothyroïdie franche),
 - soit normale (hypothyroïdie infra clinique avec anticorps anti TPO),

biomnis – biomnis

- soit élevée (résistance aux hormones thyroïdiennes).

- **Hypothyroïdie à TSH normale ou basse** associée à une T4L basse (hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, médicaments).

Le dosage de la T4L est également utile dans la surveillance des traitements des hyper et hypothyroïdiens (efficacité, compliance, surdosage) et lors des bilans post-opératoires après thyroïdectomie.

Dans l'exploration fonctionnelle thyroïdienne, les dosages de T4 libre ne sont interprétables qu'associés au dosage de la TSH.

■ **INDEX DE THYROXINE LIBRE (ITL)**

Pour mémoire, car, depuis la mise à disposition des dosages de T3L et T4L, ce test n'a plus d'intérêt.

Ce test permettait d'évaluer de façon indirecte la T4L en prenant en compte la T4, les protéines porteuses et leurs affinités pour la T4. Il reposait, d'une part, sur le dosage de la T4 totale et, d'autre part, sur la détermination de la :

- TBC (*Thyroxin Binding Capacity*) dont la valeur correspond à la capacité potentielle de fixation des protéines de transport, évaluée par saturation de leurs sites de fixation en ajoutant un excès de T3 ou T4 exogène marquée (T3-test, T3-Uptake, T4-test, T4-Uptake). Il s'exprime en pourcentage d'hormone marquée sur la protéine (ou sur le capteur), ou encore, sous forme de TBI (*Thyroxine Binding Index*), indice obtenu par rapport à un sujet euthyroïdien affecté de la valeur 1.

- TBG.

Explorations fonctionnelles récentes radiologiques (dérivés iodés) ? Angiographiques (fluorescéine) ?

METHODES DE DOSAGE

En dehors des méthodes de référence non utilisées en routine (dialyse à l'équilibre, ultrafiltration), les dosages de T4L actuels font essentiellement appel à des immunodosages non radioactifs automatisés, en deux étapes ou en une étape, avec anticorps marqué (technique *Solid Phase Antigen Linked technique = SPALT*) ou ligand marqué.

En fonction du signal utilisé, ce sont des méthodes RIA, EIA, FIA, LIA, ECLIA...

La spécificité très élevée des anticorps (mono ou polyclonaux) entraîne l'absence de réaction croisée, en particulier vis-à-vis de la T3L.

Toutes les techniques sont exposées à de nombreuses causes d'erreur dont les incidences varient de l'une à l'autre.

Les plus connues sont liées à des :

- modifications des concentrations circulantes des protéines vectrices :

- congénitales (TBG, variant TBPA, dysalbuminémie, analbuminémie),
- acquises (TBG, hypoalbuminémie, acides gras non estérifiés) ;

- médicaments (très nombreux) ;
- réactions croisées avec certains médicaments (acide tri-iodoacétique, diclofénac, ténoxicam) ;

- auto-anticorps circulants, notamment chez la femme (75 %) : anti-T3 et anti-T4. Ils conduisent à des résultats par excès avec les méthodes de dosages en une étape (SPALT) ;

- anticorps hétérophiles (0,1 p1000). A l'exception des méthodes de dosages en deux étapes (peu sensibles à cette interaction), ils sont souvent responsables de résultats par excès.

Des interférences plus rares (1 p10 000) sont occasionnées par les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-phase solide (technique SPALT), les anticorps anti-ruthénium, les anticorps anti-avidine et anti-biotine.

Aucune méthode ne permet le strict respect de l'équilibre. Les valeurs rendues ne font « qu'estimer » les concentrations en hormones libres

VALEURS DE REFERENCE

| Age | T4L (pmol/l) |
|--------------------------------------|--------------|
| 4 à 8 jours | 12 - 30 |
| 0 - 1 an | 15 - 32 |
| 1 - 20 ans | 12 - 28 |
| adulte | 10 - 26 |
| Grossesse 1 ^{er} trimestre | 9 - 21 |
| Grossesse 2 ^{ème} trimestre | 8 - 19 |
| Grossesse 3 ^{ème} trimestre | 7 - 16 |

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ **PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT**

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ **QUESTIONS A POSER AU PATIENT**

Age ?

Pathologies suspectées et données cliniques ?

Traitement en cours (de nombreuses molécules interfèrent, notamment : les héparines classiques ou de bas poids moléculaires, T3 et dérivés, amiodarone, aspirine, antiinflammatoires non stéroïdiens, traitement à l'iode radioactif...)?

Les traitements par héparines, même de bas poids moléculaire et à faible dose, augmentent la T4L, par la libération d'acides gras libres, *in vivo* et *in vitro*. En pratique, afin de minimiser l'effet de l'héparine de bas poids moléculaire, le prélèvement devra être effectué au minimum 10 heures après l'injection et le sérum conservé moins de 24 h à 4 °C avant dosage.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis

$T4L \text{ pmol/l} \times 0,7768 = T4L \text{ ng/l}$.

Les valeurs varient avec l'âge et l'état physiologique (grossesse). Elles dépendent largement de la technique utilisée. Dans les 12 heures qui suivent la naissance, un pic de TSH entraîne une élévation, pendant 48 heures, des concentrations sériques de T4L et de T3L, suivie d'une chute puis d'une stabilisation à des valeurs supérieures à celles de l'adulte entre le 4^e et le 8^e jour. Significative du fonctionnement thyroïdien, cette période est utilisée pour le dépistage systématique d'hypothyroïdie congénitale. Chez l'enfant et l'adolescent, des valeurs supérieures à celles de l'adulte sont parfois observées.

VALEURS PATHOLOGIQUES

- Des valeurs abaissées de T4L sériques sont observées lors d'hypothyroïdies centrales, de thyroïdite d'Hashimoto, de maladies non thyroïdiennes sévères (syndromes de basse T4), de dénutrition, de carence iodée, de traitements médicamenteux...

- Des valeurs élevées de T4L sériques sont rencontrées lors d'hyperthyroïdies (Basedow, goitre nodulaire toxique, adénome toxique, thyroïdite d'Hashimoto, de De Quervain...), d'hyperthyroïdies à T4 pure, d'adénomes thyrotropes, de résistance aux hormones thyroïdiennes, de diminution des protéines de transport (TBG...), de traitements médicamenteux (amiodarone...).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Sapin R, Schlienger JL. *Dosages de thyroxine (T4) et de tri-iodothyronine (T3) ; techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel*. Ann Biol Clin. 2003, 61:411-420.
- Ingrand J. *A propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne*. Immuno-analyse et Biologie spécialisée. 2002, 17:165-171.
- www.santor.net/pdf/endocrino/nacb_resume.pdf