

le rythme et la progression de l'adaptation et joue un rôle dans divers phénomènes psychobiologiques ainsi que dans l'activité chronobiologique en fonction des modifications du cycle jour/nuit et des changements de saison.

Introduction aux hormones périphériques de l'axe somatotrope

La finalité des hormones somatotropes périphériques n'est pas de *gérer* l'adaptation mais d'*adapter* l'organisme dans ses demandes basales, immédiates et chroniques. Les hormones somatotropes périphériques, comme tant d'autres aspects de l'axe somatotrope, présentent des particularités par rapport à l'organisation générale de l'axe. Ainsi, par exemple, il existe deux organes somatotropes périphériques principaux, pas seulement un : le foie (l'IGF) et le pancréas endocrine (le glucagon, l'insuline). De ces trois hormones, le glucagon n'est stimulé par aucune des hormones somatotropes hypophysaires ou hypothalamiques, mais par la TRH pour des raisons que nous avons discutées au chapitre 8, § 2.

IGF-1 : *insulin-like growth factor-1*, le foie

Emplacement : foie.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-16) :

- Stimulation :
 - GH
 - minéraux : zinc (Zn), sélénium (Se), magnésium (Mg)
 - consommation de protéines.
- Inhibition :
 - protéine de liaison IGF-1 (IGF-1 BP) : maintient en forme inactive
 - malnutrition protéique
 - apport hypocalorique
 - dysrégulation immunitaire.
- Régulation :
 - IGF-2
 - protéine 3 de liaison à l'IGF (IGF-BP3).

Objectif : l'IGF-1 est le gestionnaire de la croissance, de l'adhésion et de l'expansion des cellules et sert de baromètre de l'intégrité nutritionnelle et de la synchronisation somatotrope.

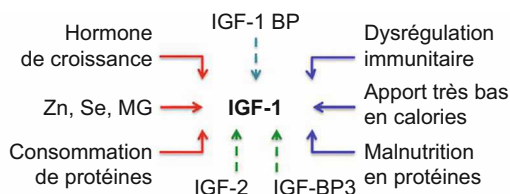


FIGURE 9-16. Régulation du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1). Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule; flèche bleue : inhibe; flèche verte en pointillés : régule, flèche bleue en pointillés : réduit les taux sériques. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Mécanismes et actions

L'IGF-1 est une hormone de la première boucle stimulée par la GH et produite dans le foie. Elle arbitre la croissance des cellules de plusieurs façons. Elle se lie aux cellules et augmente leur sensibilité à d'autres facteurs de croissance. Elle a des actions génomiques liées à la croissance, à la mitogenèse (hyperplasie cellulaire) et à l'adhésion cellulaire [9]. La GH régule l'expression de l'IGF-1 en produisant également dans le foie sa globuline de liaison IGF-BP3, ce qui maintient en réserve environ 95 % de l'IGF-1. Les cellules peuvent réguler leur propre sensibilité à l'IGF-1 en fragmentant leurs propres récepteurs d'IGF-1 à travers des enzymes protéases [9].

Effets endocrino-métaboliques de l'IGF-1

L'IGF-1 inhibe l'apoptose, ce qui favorise la croissance de la cellule. L'IGF-1 et l'insuline appartiennent à la même famille d'hormones. Elles partagent des voies similaires d'activité intracellulaire qui impliquent une augmentation de l'oxydation cellulaire et de la production de dérivés réactifs de l'oxygène [31]. L'oxydation est cruciale pour la production d'ions d'hydrogène à partir des glucides et des lipides pour la production d'ATP. En outre, l'expression régulée des espèces de radicaux libres fournit une défense contre la tumorigenèse. La croyance que le stress oxydatif et les radicaux libres réduisent la longévité et la conclusion que la consommation supra-physiologique d'antioxydants prolongera la longévité sont fallacieuses. Les corrélations mentionnées ont été faites sur des lignées de souris mutantes élevées dans des cages [31-33], mais pas chez les êtres humains vivant actuellement dans le monde moderne. Dès 1988, Duraffourd et Lapraz avaient prédit qu'un *traitement d'antioxydants synthétiques à hautes doses augmenterait* le risque de cancer, et cela a été confirmé par de récents essais cliniques [34-37].

Effets endocrino-tissulaires de l'IGF-1

Les effets de l'IGF-1 ont été discutés au paragraphe 6. En résumé, l'IGF-1 favorise l'allongement des tissus et des organes, en particulier des os, du cartilage et des muscles.

Intégrité nutritionnelle, croissance et longévité

Physiologie : l'expression de l'IGF-1 est similaire à la régulation du flux sanguin alvéolaire, où plus l'exposition à l'oxygène est importante, plus le flux sanguin est important, et plus le flux sanguin est important, plus la quantité d'oxygène absorbée est importante. En ce qui concerne l'IGF-1, plus l'ingestion de minéraux est importante, plus l'expression d'IGF-1 et l'efficacité anabolique sont efficaces. Le zinc, le sélénium et le magnésium ont les effets les plus prononcés [38]. Le zinc régule la fonction hypophysaire générale; le sélénium la fonction thyroïdienne et le magnésium la sensibilité à l'insuline. Ils ont également chacun des rôles intracellulaires clés dans la structure et la fonction de l'ADN.

En général, la longévité chez les animaux et les humains semble être inversement corrélée à l'IGF-1, à la GH et à l'insuline *lorsque ces hormones sont élevées au-dessus des niveaux appropriés*. La restriction calorique légère (15 %) et les polymorphismes génétiques qui réduisent la sensibilité

à l'IGF-1 favorisent la longévité d'un terrain endobiogénique équilibré [32, 33].

Pathophysiologie : l'insuffisance de l'IGF-1 est liée chez les enfants à l'incapacité à se développer et à la sarcopénie chez les patients âgés. Les niveaux d'IGF-1 peuvent être augmentés grâce à un apport approprié en calories, en protéines et en minéraux qui inversent cette tendance dans les études cliniques [38]. En outre, la production d'IGF-1 peut être dissociée de l'excrétion de GH, ce qui implique une production hépatique diminuée et/ou une altération de la liaison des récepteurs due à une dysrégulation immunitaire.

L'IGF-1 sur-sollicitée peut agir comme un accélérateur dérégulé de la croissance cellulaire, par exemple dans l'athérosclérose, les fibromes utérins et les tumeurs [32]. *L'hyperinsulinisme et l'activité excessive de la GH sont impliqués, mais si ces facteurs somatotropes sont nécessaires ils ne sont pas suffisants.* Selon la théorie de l'endobiogénie, un régime légèrement hypocalorique (15 % en dessous des besoins métaboliques basaux) avec abstinence de protéines animales, ou un jeûne périodique peuvent ralentir les états hypermétaboliques et hyperanaboliques, et, par exemple, permettre la réduction de la charge tumorale ou de fibromes utérins [32]. D'autres éléments de preuve peuvent être apportés, ainsi l'observation que les patients présentant une déficience génétique des facteurs de croissance ont une incidence inférieure à la moyenne en cas de diabète ou de cancer.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le risque de cancer est inversement proportionnel au degré de contrôle glycémique. En outre, les diabétiques traités à la metformine, produit qui augmente la sensibilité à l'insuline des tissus utilisateurs de glucose (muscles, tissu adipeux) ont une réduction de 40 % de l'incidence du cancer par rapport aux diabétiques traités avec d'autres classes de médicaments ou avec un contrôle de la glycémie mal géré [32]. Cependant, un essai plus récent n'a pas réussi à reproduire ces résultats [39]. Du point de vue endobiogénique, il faut souligner qu'une thérapie substitutive à long terme utilisant la metformine a tendance à augmenter le risque de maladies inflammatoires et à désynchroniser l'axe somatotrope. En conclusion, l'IGF-1 a une relation biphasique avec la longévité. Un niveau excessif d'IGF-1 réduit la longévité en raison d'un risque accru de troubles consécutifs à l'hypermétabolisme. Un niveau insuffisant d'IGF-1 réduit la longévité en raison d'un risque accru de troubles liés à l'hypométabolisme.

Glucagon : pancréas endocrine

Emplacement : pancréas endocrine, îlots de Langerhans, cellules α .

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-17) :

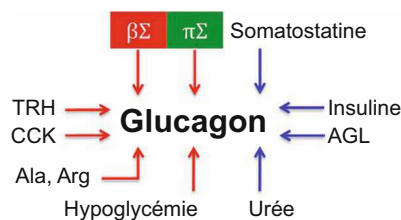


FIGURE 9-17. Régulation du glucagon. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

● Stimulation :

- hypoglycémie
- $\pi\Sigma$ (acétylcholine)
- $\beta\Sigma$
- TRH
- cholécystokinine (CCK)
- acides aminés :
 - arginine (Arg)
 - alanine (Ala).

● Inhibition :

- somatostatine
- insuline
- urée
- acides gras libres.

Objectif : le glucagon participe aux états basaux et d'adaptation de l'organisme en fournissant les substrats de l'énergie structurale et fonctionnelle. Il augmente les niveaux circulants de glucose et d'acides gras libres.

Mécanismes et actions

Le glucagon est la deuxième des deux hormones cataboliques de l'axe somatotrope, l'autre étant l'hormone de croissance. Les deux servent l'anabolisme et augmentent à la fois les taux sériques de glucose [40] et des acides gras [41]. Elles ont toutes deux des homologues dans la deuxième boucle avec lesquels elles fonctionnent de manière agoniste-antagoniste et compétitive-additive : la GH avec la PL, et le glucagon avec l'insuline.

Le glucagon est unique parmi les hormones périphériques. Son régulateur central d'excrétion est extra-axial, c'est la TRH thyroïdienne [42] – action similaire à celle de la TRH sur la prolactine au niveau de l'hypophyse antérieure. Le glucagon n'appartient à aucune boucle. Il existe à la fois sans les boucles et dans les boucles. Il est dans le métabolisme basal et adaptatif et dans les exigences structurelles et fonctionnelles. Mais il se situe carrément dans l'axe somatotrope car il gère le glucose et contribue aux objectifs somatotropes de croissance et d'adaptation. Le glucagon est sa propre hormone. Il entretient des relations occasionnelles et souples avec divers facteurs neuroendocriniens et métaboliques. Le para-sympathique régule la sécrétion dans les cellules des îlots [43]. La TRH et l'adrénaline stimulent son excrétion, de même que l'hypoglycémie [44]. La somatostatine [45] et l'insuline [46] agissent en tant que régulateurs locaux.

Glucose et adaptation

Le glucagon augmente les taux de glucose circulant de deux façons : la glycogénolyse et la gluconéogenèse [47]. Ainsi, il libère les réserves de glucose et il stimule la production *de novo* de glucose à partir de substrats non glucidiques. Les effets du glucagon sont presque constants car c'est l'hormone hyperglycémisante primaire et il régule les niveaux basaux de glucose sérique. Ainsi, l'inhibition du glucagon par l'insuline en réponse à l'hyperglycémie est pulsatile, réactive, brève et répétitive [46]. Si cette inhibition était constante ou tonique, cela compromettrait gravement la glycémie physiologique.

Le syndrome général d'adaptation et les syndromes d'adaptation produisent des taux accrus de glucose sérique provenant de plusieurs sources (cortisol, pancréas exocrine, etc.). Toutes les hormones qui affectent les niveaux de glucose sont hyperglycémiantes sauf l'insuline. Comme on dit dans les affaires, « il faut de l'argent pour gagner de l'argent », alors qu'en endobiogénie, on dit « il faut de l'énergie pour produire de l'énergie ». L'énergie qui précède la fabrication de l'énergie est appelée en endobiogénie l'énergie de « démarrage », tout comme un démarreur d'automobile¹.

L'organisme recourt à deux voies pour produire de l'énergie d'adaptation et libérer le glucose des réserves de glycogène : par le glucagon et l'adrénaline ($\beta\Sigma$) [44]. Ces deux voies sont utilisées en permanence, mais leur prédominance relative varie. En effectuant plus de 40 000 biologies des fonctions, nous avons observé que chez les enfants, l'adrénaline est plus utilisée que le glucagon (index starter normal bas ou faible ; voir *The Theory of Endobiogeny*, volume 2, chapitre 1, section « Starter index »)². Chez l'adulte, le glucagon prédomine par rapport à l'adrénaline (index starter normal haut ou élevé). L'adrénaline provoque des poussées d'hyperglycémie de courte durée en accélérant la glycogénolyse 2 000 fois au-dessus des taux basaux. Le glucagon fournit des ajustements répétitifs et modestes de glucose circulant. D'un point de vue physiologique intégratif selon la théorie de l'endobiogénie, il existe une logique pour laquelle le $\beta\Sigma$ stimule le glucagon pour faire un travail que l'adrénaline peut faire. Les deux peuvent augmenter le glucose sérique en libérant des glucides stockés dans le foie (glycogénolyse). Cependant, le glucagon stimule également la production *de novo* de glucose à partir de matières non glucidiques (gluconéogenèse). Ainsi, le $\beta\Sigma$ couvre ses mises au cas où son ajustement bref et rapide de la glycémie ne serait pas satisfaisant ou que les réserves hépatiques de glycogène ne seraient pas suffisantes pour la durée de l'appel du glucose.

Acides gras libres

Le glucagon stimule la lipolyse pour fournir une deuxième source de matériau en plus du glucose, pour la production d'ATP. L'insuline et les acides gras libres eux-mêmes inhibent le glucagon [43].

En résumé, le glucagon est une hormone catabolique située dans l'axe somatotrope qui régule la disponibilité basale et adaptative du glucose, permettant ainsi des états d'adaptation en fournissant un substrat de départ pour la production d'énergie avant que le substrat supplémentaire ne soit mobilisé.

Insuline : pancréas endocrine

Emplacement : pancréas endocrine : cellules β -des îlots de Langerhans.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-18) :

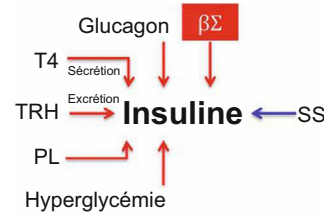


FIGURE 9-18. Régulation de l'insuline. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- Stimulation :
 - hyperglycémie
 - hormones hyperglycémiantes
 - $\beta\Sigma$
 - glucagon
 - T_4 (sécrétion)
 - TRH (excrétion)
 - PL.
- Inhibition :
 - somatostatine (SS).

Objectif : l'insuline est l'*hormone de restauration*, et elle s'oppose à presque toutes les actions catabolisantes qui l'ont précédée dans les deux tours de boucle ; elle joue également le rôle de l'*hormone de croissance* par excellence.

Mécanismes et actions

Périphériques

L'insuline a trois activités périphériques classiques (Figure 9-19). En tant qu'unique hormone hypoglycémiante, elle régule l'entrée du glucose dans la cellule, le glucose étant le substrat le plus efficace pour la production aérobie d'ATP. Les actions génomiques de l'insuline régulent à la hausse l'activité des enzymes impliquées dans la glycogénèse – le stockage du glucose sous forme de glycogène [48] – et bloquent la glycogénolyse stimulée par le glucagon et l'adrénaline [40]. L'insuline stimule la lipogénèse à partir des acides gras et des glucides [49]. Ainsi, l'insuline a un rôle conservateur dans le stockage de substrats métaboliques pour la future production d'énergie. Les cellules les plus riches en récepteurs de l'insuline sont les muscles et les adipocytes. Dans les adipocytes, le glucose peut être converti en triglycérides. Dans les deux cas, l'insuline présente une excrétion rythmique toutes les 8 à 10 min, qui s'allonge avec l'âge [50].

Les effets conservateurs de l'insuline sont résumés dans le tableau 9-I [49].

Les effets génomiques de l'insuline sont régulés par une série complexe d'activités kinase et phosphorylase en aval du post-récepteur qui augmentent le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Du fait de ces actions et de l'entrée du glucose, l'hyperinsulinisme favorise l'inflammation, la glycosylation inappropriée des protéines et des récepteurs, et d'autres effets délétères associés à des troubles hyperglycémiques tels que le diabète [51]. De même que l'IGF-1, qui appartient à la même famille d'hormones, l'insuline favorise l'oxydation, les radicaux libres et la mitose.

1. Un démarreur est un moteur sans combustion qui démarre le moteur à combustion afin qu'il puisse faire fonctionner la voiture selon les exigences du conducteur.

2. NdE : traduction française en cours.

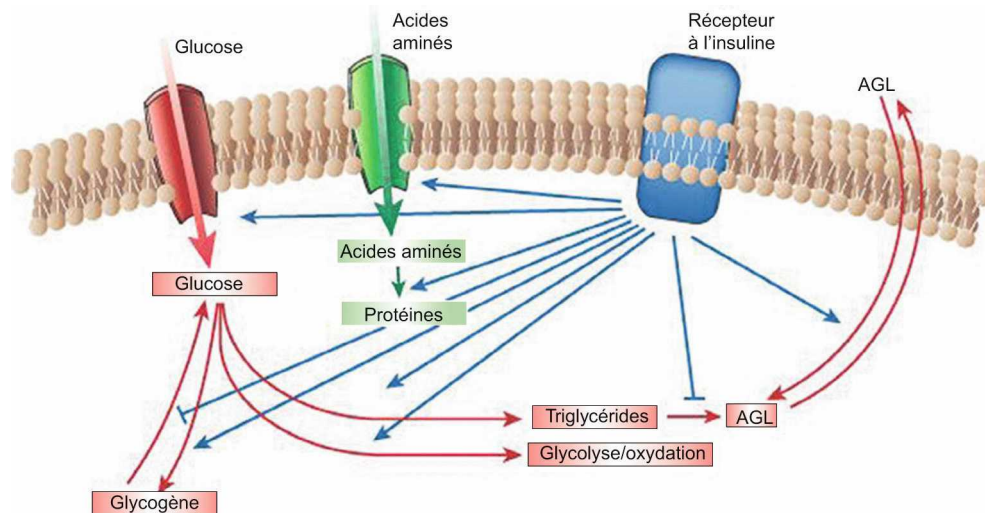


FIGURE 9-19. Actions de l'insuline sur le glucose, les acides aminés et les acides gras libres (FFA). (Reproduit de Saltiel A R, Kahn C R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism, Nature 414 799-806, décembre 2001. © 2018 Springer Nature Limited.)

TABLEAU 9-1. Effets conservateurs de l'insuline.			
Substance/Emplacement	Utilisation	Préservation	Stockage
Glucides	Entrée du glucose dans les cellules	Inhibe la glycogénolyse	Glycogénèse
Lipides	Entrée des acides gras libres dans les cellules	Bloque la lipolyse	Lipogenèse
Protéines	Bloque la protéolyse	Bloque la néoglucogenèse (à partir des acides aminés)	–
Électrolytes	Entrée intracellulaire du potassium	Diminue l'excrétion rénale de sodium	–
Cellule	–	Réduit l'autophagie des organites	–
Cardiovasculaire	Vasodilatateur : augmente le flux microvasculaire pour la distribution des nutriments	–	–
Cerveau	–	Plasticité synaptique	Mémoire : formation, consolidation, rappel

Central

En physiologie centrale, l'insuline ne régule pas l'entrée du glucose – ce rôle est joué par la sérotonine *via* la diffusion passive. Au contraire, elle a un effet permissif sur la plasticité synaptique et la formation, la consolidation et le rappel des souvenirs [51]. De cette manière, l'activité de l'insuline complète celle de la GHRH et de la GH.

Intégrer l'axe somatotrope

L'activité interaxiale des hormones somatotropes peut être résumée ainsi :

- Première boucle
- 1. Central :
 - a. La GHRH stimule la GH
 - b. La GH est libérée de manière pulsatile :
 - i. augmente la quantité d'acides gras libres circulants

- ii. augmente l'absorption de minéraux et d'acides aminés
- iii. stimule la libération d'IGF-1 par le foie
- iv. stimule la prolactine, pour commencer à préparer les actions de l'insuline
- v. installe la résistance à l'insuline pour prévenir la fermeture précoce de l'anabolisme par l'insuline
- vi. la GH inhibe la GHRH
- c. La PL fait tourner la boucle (du 1^{er} au 2^e tour)
- 2. Périphérique :
 - a. L'IGF-1 initie des facteurs liés à la croissance et prépare la cellule à l'action de l'insuline
 - b. L'IGF-1 inhibe la GH par le classique feed-back négatif

- Deuxième boucle
- 1. Central :
 - a. TRH :
 - i. stimule la PL
 - ii. stimule la libération d'insuline

- b. PL :
 - i. inhibe la GH, libérant la résistance à l'insuline des récepteurs de l'insuline
 - ii. stimule la libération d'insuline
- 2. Périphérique :
 - a. Insuline :
 - i. conserve les glucides, les protéines et les lipides
 - ii. fournit des substrats pour la production d'ATP
 - iii. stimule la croissance de la cellule et finalise tout ce qui a été préparé par les axes qui la précèdent
 - iv. l'insuline « ferme la porte de l'anabolisme »
- 3. Central/périphérique :
 - a. Somatostatine
 - i. inhibe toutes les hormones somatotropes et les hormones thyroïdiennes centrales qui relancent l'axe somatotrope :
 1. GHRH
 2. PL
 3. IGF-1
 4. insuline
 5. TSH

Synchronisation somatotrope

Selon la théorie de l'endobiogénie, la GH n'est pas vraiment anabolisante dans ses actions directes, elle est catabolisante. Mais en réalité, elle a une triple action. Elle est catabolisante mais aussi *anti-anabolisante* car elle retarde le déclenchement de l'insuline (par la résistance à l'insuline) et donc l'anabolisme. Cependant, ce même retard est finalement *pro-anabolisant* parce que les nutriments qu'il permet d'apporter dans la cellule (des acides aminés, des électrolytes) renforcent l'anabolisme que l'insuline affecte à travers ses vastes actions. Ainsi, la clé du bon fonctionnement de l'axe somatotrope réside dans la synchronisation qu'il effectue entre le catabolisme et le pré-anabolisme dans la première boucle et l'anabolisme à la fin de la deuxième boucle. L'interaction minutieuse entre la GH, la PL, le glucagon et l'insuline permet d'assurer une régulation adéquate du glucose sérique et de tout ce que cela implique au niveau du mouvement, de la conscience, de la mémoire pour assurer le métabolisme basal et adaptatif et l'utilisation de l'énergie structurelle et fonctionnelle. La somme de cette activité est le résultat de la synchronisation somatotrope.

Conclusion

L'axe somatotrope exerce de nombreux rôles dans l'organisme. Il constitue principalement un axe de régulation des nutriments et assure leur distribution et leur stockage. Malgré sa fonction essentiellement anabolique, il possède une activité catabolique qui se rapporte à un autre aspect clé de sa fonction : l'adaptation et l'adaptabilité. Les hormones centrales jouent un rôle important dans la mémoire, les rêves et les transitions circadiennes. Un autre rôle capital de cet axe est de clore les processus lancés par les autres axes. Il termine les syndromes d'adaptation initiés par l'axe corticotrope ainsi que la croissance anabolique mise en place par l'axe gonadotrope. Comprendre la plénitude de l'axe somatotrope aide le clinicien à traiter beaucoup plus de pathologies que seulement le diabète ou la maladie d'Alzheimer. Cela lui apporte la

possibilité de traitements appropriés de l'eczéma, de l'infertilité, du cancer et de nombreux autres troubles.

Références

1. Bolender DL, Kaplan S. Basic embryology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, eds. Fetal and Neonatal Physiology. 5th ed. Elsevier; 2017:23-39.e22. vol. 1 [chapter 3].
2. Veldhuis JD, Bowers CY. Determinants of GH-releasing hormone and GH-releasing peptide synergy in men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(5):E1085-E1092.
3. Norman C, Miles J, Bowers CY, Veldhuis JD. Differential pulsatile secretagogue control of GH secretion in healthy men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013;304(9):R712-R719.
4. Obal Jr. F, Krueger JM. The somatotrophic axis and sleep. Rev Neurol. 2001;157(11 Pt 2):S12-S15.
5. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. Sleep. 1998;21(6):553-66.
6. Hallschmid M, Wilhelm I, Michel C, Perras B, Born J. A role for central nervous growth hormone-releasing hormone signaling in the consolidation of declarative memories. PLoS One. 2011;6(8):e23435.
7. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. Front Neuroendocrinol. 2013;34(3):228-52.
8. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Principles of endocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier; 2016:2-11. [chapter 1].
9. Nussey S, Whitehead S. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001.
10. Copinschi G, Caufriez A. Hormonal circadian rhythms and sleep in aging. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2nd ed. Elsevier; 2019:675-689. vol. 1.
11. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(3):353-66.
12. Takano A, Haruta T, Iwata M, et al. Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling phosphatidylinositol 3-kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes. Diabetes. 2001;50(8):1891-900.
13. Bonert VS, Melmed S. Growth hormone. In: Melmed S, ed. The Pituitary. 4th ed. Academic Press; 2017:85-127. [chapter 4].
14. Horseman ND, Gregerson KA. Prolactin actions. J Mol Endocrinol. 2014;52(1):R95-106.
15. Musset F, Bertrand P, Priam M, Kordon C, Enjalbert A. Differential mechanisms of dopamine and somatostatin inhibition of prolactin secretion from anterior pituitary cells. J Neuroendocrinol. 1991;3(1):21-8.
16. Duvilanski BH, Pisera D, Seilicovich A, et al. Interaction between substance P and TRH in the control of prolactin release. J Endocrinol. 2000;166(2):373-80.
17. Kanasaki H, Oride A, Mijidori T, Kyo S. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. Neuropeptides. 2015;54:73-7.
18. Lechan RM, Hollenberg A, Fekete C. Thyrotropin-releasing hormone (TRH). In: Stein J, ed. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier; 2018.
19. Wiedemann E, Schwartz E, Frantz AG. Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormone, and prolactin in man. J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(5):942-52.

20. Duncan JA, Barkan A, Herbon L, Marshall JC. Regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors by pulsatile GnRH in female rats: effects of estradiol and prolactin. *Endocrinology*. 1986;118(1):320-7.
21. Perez-Lopez FR, Abos MD. Pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) during different phases of the same cycle of oral contraceptive steroid therapy. *Fertil Steril*. 1982;37(6):767-72.
22. Hokfelt T, Fahrenkrug J, Tatemoto K, et al. The PHI (PHI-27)/corticotropin-releasing factor/enkephalin immunoreactive hypothalamic neuron: possible morphological basis for integrated control of prolactin, corticotropin, and growth hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(3):895-8.
23. Jacobson EM, Hugo ER, Borcharding DC, Ben-Jonathan N. Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Discov Med*. 2011;11(59):315-24.
24. Reuwer AQ, Nowak-Sliwinska P, Mans LA, et al. Functional consequences of prolactin signalling in endothelial cells: a potential link with angiogenesis in pathophysiology? *J Cell Mol Med*. 2012;16(9):2035-48.
25. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin – not only lactotrophin. A « new » view of the « old » hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435-43.
26. Vander Laan WP. Changing concepts of prolactin in man. *Calif Med*. 1973;118(2):28-37.
27. Faron-Gorecka A, Kusmider M, Solich J, et al. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1640-6.
28. Johnston JD. Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intra-pituitary signalling and lactotroph heterogeneity. *J Endocrinol*. 2004;180(3):351-6.
29. Korf HW. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258:236-43.
30. Wood S, Loudon A. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258:222-35.
31. Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway crosstalk in aging and longevity determination. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;299(1):89-100.
32. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):201-23.
33. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(6):366-76.
34. Selenium and vitamin E raise risk of prostate cancer. *Harv Mens Health Watch*. 2014;18(10):8.
35. Potter JD. The failure of cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*. 2014;35(5):974-82.
36. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, Engels EA. Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):672-8.
37. Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer*. 2014;135(1):178-85.
38. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*. 2013;5(10):4184-205.
39. Soffer D, Shi J, Chung J, et al. Metformin and breast and gynecological cancer risk among women with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000049.
40. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*. 2016;48:e218.
41. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderon R, Fernandez-Fernandez C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;15:45-53.
42. Zhang Z, Machado F, Zhao L, et al. Administration of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic paraventricular nucleus of male rats mimics the metabolic cold defense response. *Neuroendocrinology*. 2018;107(3):267-79.
43. Heppner KM, Habegger KM, Day J, et al. Glucagon regulation of energy metabolism. *Physiol Behav*. 2010;100(5):545-8.
44. Exton JH, Friedmann N, Wong EH, Brineaux JP, Corbin JD, Park CR. Interaction of glucocorticoids with glucagon and epinephrine in the control of gluconeogenesis and glycogenolysis in liver and of lipolysis in adipose tissue. *J Biol Chem*. 1972;247(11):3579-88.
45. Furman BL. Somatostatin. In: *Reference Module in Biomedical Science*. Elsevier; 2018.
46. Gylfe E, Tengholm A. Neurotransmitter control of islet hormone pulsatility. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(suppl 1):102-10.
47. Liljenquist JE, Mueller GL, Cherrington AD, et al. Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. *J Clin Invest*. 1977;59(2):369-74.
48. Kahn CR, White MF. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1151-6.
49. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
50. Scheen AJ, Sturis J, Polonsky KS, Van Cauter E. Alterations in the ultradian oscillations of insulin secretion and plasma glucose in aging. *Diabetologia*. 1996;39(5):564-72.
51. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement*. 2014;10(1 suppl):S26-S32.
52. Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. *Acta Physiol Scand*. 2001;173(2):223-30.

Chapitre 10

Axes couplés

Introduction

Les axes endocriniens exercent une action endocrine verticale intrinsèque. Une hormone hypothalamique stimule son hormone hypophysaire qui stimule à son tour l'hormone de ses organes cibles (exemple : CRF → ACTH → cortisol → cellules cibles). Ces actions ont un effet univoque sur le métabolisme : réponse nette catabolisante ou réponse nette anabolisante. Par exemple, quand l'axe corticotrope sécrète du cortisol, les effets observés sont de nature catabolique. L'organisme dispose de moyens qui lui permettent de calibrer une réponse anabolisante aux actions induites, ici par le cortisol. Ce calibrage est la conséquence d'un couplage¹ (*coupling*). Quand un axe anabolique initie une activité anabolisante, l'autre axe anabolique doit lui être lié pour que l'anabolisme soit accompli d'une façon appropriée : interconnexion anabolique² (*linking*). Si l'axe alpha-sympathique initie une réponse à une agression, les deux axes cataboliques doivent répondre pour aboutir à une réponse appropriée : interconnexion catabolique³ (*yoking*). Selon la théorie de l'endobiogénie, ces associations servent à calibrer les actions d'un axe à l'autre pour assurer la proportionnalité de la réponse à la sollicitation.

Couplage

Le couplage consiste en un lien qui s'établit entre des axes adjacents. Le but est d'aboutir à une complémentarité des effets métaboliques grâce à une proportionnalité de la réponse. Cela assure une action ajustée et prévient la survenue de troubles d'expansion ou de perte de substance. La relation générale implique les trois types d'activités endocrines : verticale, horizontale et radiale. Elle commence avec l'activité endocrine *feed-forward*⁴ : l'hormone (H) H1a stimule H1b dans son axe au niveau 2 (Figure 10-1). Le couplage commence avec une action horizontale : H1a, au niveau 1, stimule H2a dans l'axe adjacent, mais au même niveau. Cela permet d'informer H2a de ce qu'elle a fait avec sa propre hormone H1b, ce qui permet à H2a de préparer un niveau similaire de sollicitation de son hormone correspondante en aval, H2b. Cependant, H1a n'informe H2a que de ce qui *pourrait* arriver avec H1b. Cela explique pourquoi les résultats

à une stimulation ne correspondent pas toujours à ceux attendus. La rythmicité, les protéines de liaison, la liaison avec les récepteurs ainsi que d'autres facteurs déterminent l'effet fonctionnel final de la stimulation. Un deuxième niveau de couplage survient dans lequel H1b calibre radialement H2a selon sa réalisation effective. Cela se passe en trois étapes : (1) le niveau de H1b augmente : calibration de la production de H2a ; (2) les niveaux de H1b culminent : blocage de l'excrétion de H2a ; et (3) les niveaux de H1b chutent à cause du feedback négatif sur H1a : H2a est excrétée (*voir* figure 10-1).

La relation peut être décrite comme suit :

- Niveau 1 : hypothalamus
 - H1a
 - H2a
- Niveau 2 : hypophyse
 - H1b
 - H2b

La relation est fractale. Si nous descendons d'un niveau, nous pouvons évaluer la relation entre l'hypophyse et la périphérie. Nous noterons que l'hormone H1b qui était en aval est maintenant devenue l'hormone en amont, à savoir H1c :

- Niveau 1 : hypophyse
 - H1b
 - H2b
- Niveau 2 : périphérie
 - H1c
 - H2c

Comme le docteur Duraffourd l'a décrit, l'hormone impliquée dans l'action de couplage agit selon des modalités comparables à celles du fonctionnement du SNA. La stimulation horizontale par H1a sur H2a est de type para : elle stimule la production de H2a. La première fois, la stimulation radiale est de type alpha : H1b calibre la production de H2a. La deuxième fois, la stimulation radiale est une extension de l'activité de type alpha, similaire aux effets de son autacoïde, l'histamine, en prolongeant les effets de l'alpha. La troisième fois, la stimulation radiale est une action de type bêta (passive) : la chute du niveau de H1b permet l'excrétion de H2a. C'est ce qui assure la complémentarité des effets métaboliques qui se succèdent en alternance.

Ces relations doivent être appropriées en termes de minutage, d'intensité, de durée et de résolution. Cela permet ainsi d'assurer la maintenance, la survie, la restauration et la propagation de l'organisation. En dépit des avantages de ces associations, elles font le lit de la dysendocrinie quand elles sont disproportionnées. Le « dysendocrinisme » consiste en une relation inappropriée des hormones entre elles. Le tableau 10-I résume quelques formes de dysendocrinisme et leur implication dans plusieurs troubles. Comprendre les relations entre les hormones fournit une information cruciale pour l'évaluation du terrain. Cela ouvre une voie qui permet de sélectionner des thérapeutiques cliniques rationnelles qui remédient aux symptômes et aux causes de la maladie et évaluent les déterminants de la santé et de la longévité.

1. Il s'agit d'une corrélation fondamentalement calibrante, qui peut être additive ou restrictive selon la relation et la direction de son influence (horizontale, radiale ou verticale).
2. C'est une interconnexion qui n'est pas imposée, mais qui est la conséquence de la logique d'un système et de la façon dont il a été conçu pour fonctionner. Le lien n'implique pas nécessairement la complémentarité, ni ne la nie, mais seulement que l'un des éléments du couplage affecte l'autre par une connexion physique ou un flux séquentiel d'action.
3. Il s'agit d'une connexion qui est imposée – comme le joug sur un attelage de chevaux – dans une finalité obligatoire particulière. Par exemple, pour que l'action initiatrice d'amont de l'alpha-sympathique sur les deux axes cataboliques dirige leur réponse conjointe et coordonnée à l'agression et ainsi permette une réponse d'aval fonctionnelle adaptée à celle-ci (matériel métabolique, éléments de l'immunité).
4. Se reporter au chapitre 4 pour une explication détaillée.

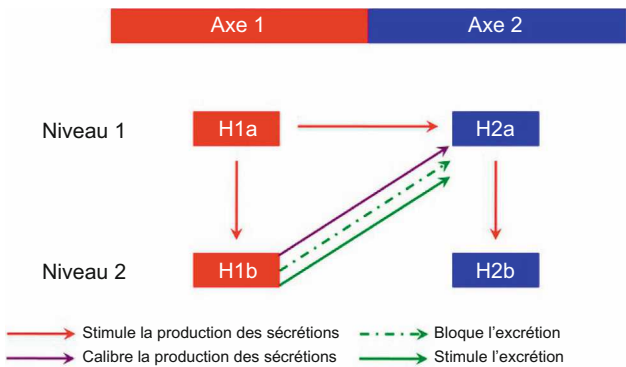


FIGURE 10-1. Couplage axial adjacent général, où H est l'hormone, a est l'hormone stimulante, et b est l'hormone stimulée. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Axe cortico-gonadotrope

Introduction

Les axes corticotrope et gonadotrope sont des axes adjacents d'activité alternée catabolisme/anabolisme. **Ils assurent les fonctions les plus fondamentales et les plus existentielles de l'organisme : l'origine, la matérialisation définitive de la forme selon son modèle de structure déterminé par l'hérédité génétique, la défense, la restauration, la réparation et la reproduction.** C'est pourquoi ils doivent posséder au niveau central comme au niveau périphérique la possibilité de promouvoir, de réguler, d'inhiber et de minuter mutuellement leurs actions. Les multiples globulines de liaison constituent l'un des mécanismes particuliers qui assurent ces fonctions. Elles représentent une partie importante de la capacité tampon de l'organisme. Elles gardent en réserve les hormones circulantes. La relation cortico-gonadotrope implique une interaction étroite entre trois globulines de liaison : l'albumine, la globuline liant le cortisol (*cortisol-binding globulin*, CBG) et celle liant les hormones sexuelles (*sex hormone-binding globulin*, SHBG). La globuline de liaison de l'axe corticotrope est la CBG, également appelée globuline de liaison aux corticostéroïdes, ou transcortine. La CBG maintient en réserve les corticostéroïdes et la progestérone, précurseur des corticostéroïdes.

Elle exerce un faible effet sur l'aldostérone et aucun sur la DHEA. Les œstrogènes augmentent la liaison du cortisol à la CBG, réduisant ainsi la biodisponibilité du cortisol. La SHBG lie les œstrogènes et les androgènes pour les garder en réserve, et en laisse en circulation seulement 2 à 4 %. Elle a une plus grande affinité pour les androgènes que pour les œstrogènes et elle est stimulée par les œstrogènes pour augmenter la liaison des androgènes à la SHBG (Tableau 10-II).

Ainsi, du fait de cette biodisponibilité, les œstrogènes et les androgènes sont inversement corrélés les uns aux autres [1, 2]. Les œstrogènes assurent de deux façons la durée de leur fonction propre œstrogénique en stimulant : (1) la CGB pour réduire l'activité du cortisol et de la progestérone, (2) la SHBG pour réduire les androgènes. Il est important de noter qu'en ce qui concerne le cortisol, les œstrogènes, la progestérone et les androgènes, leurs niveaux quantitatifs peuvent être élevés, faibles ou normaux. C'est la disponibilité relative des œstrogènes qui affecte celle relative aussi de ces hormones de la même famille que celle des œstrogènes.

Première boucle couplage central/central

- Axe 1 : corticotrope
 - H1a : CRH
 - H1b : GnRH
- Axe 2 : gonadotrope
 - H2a : ACTH
 - H2b : FSH ou LH

La CRH stimule l'ACTH (couplage central/central adjacent cortico-gonadotrope). La CRH se couple à la GnRH pour calibrer les réponses FSH ou LH en anticipant la quantité d'ACTH qui peut être excrétée (Figure 10-2). L'ACTH en couplage radial calibre d'abord la production de GnRH puis bloque son excrétion un certain temps. Ensuite, à mesure que les niveaux d'ACTH diminuent en raison de son propre feedback négatif sur la CRH, la GnRH peut être excrétée afin de stimuler son hormone en aval. Dans l'axe gonadotrope, la GnRH hormone hypothalamique *seule* stimule *deux* hormones hypophysaires différentes, la FSH et la LH, déterminées par sa pulsatilité et son amplitude. Les régulateurs primaires de la GnRH (*voir* Chapitre 7) la régulent en se basant sur les exigences intrinsèques

TABLEAU 10-I. Formes de dysendocrinisme.		
Dysendocrinisme	Exemple	Condition clinique
Excédent central + insuffisance périphérique	↑ FSH, ↑ TSH, ↑ PL > GH > œstrogènes, thyroïde périphérique	Kyste de l'ovaire, acné kystique
Excédent central >> hormones périphériques excessives	ACTH >> cortisol FSH >> œstrogènes	Maladie de Crohn
Proportionnel, insuffisance absolue centrale + périphérique	↓ FSH, œstrogènes, progestérone ↓ TSH, thyroïde périphérique	Aménorrhée
Réponse endocrine disproportionnée, 2 ^e axe > 1 ^{er} axe	FSH > ACTH Œstrogènes > cortisol	Atopie
Endocrino-métabolique > endocrine	Testostérone + insuline > œstrogènes	Fibromes utérins

TABLEAU 10-II. Activité de la globuline de liaison et concentration d'hormone.

Stéroïdes	Concentration totale (nmol/L)	Non lié/ concentration	% lié à			t _{1/2} (min)
			CBG	SHBG	Albumine	
Cortisol	400	4 %/100 nmol/L	90	0,1	6	100
Aldostérone	0,4	40 %/0,16 nmol/L	0,2	0,1	39,7	10
Progestérone	0,6	2,4 %/0,014 nmol/L	17	0,6	80	5
Testostérone †	20	2,0 %/0,4 nmol/L	3	55	40	10
Œstradiol §	0,1	2,0 %/0,002 nmol/L	0	30	68	20

CBG, globuline de liaison du cortisol ; SHBG, globuline se liant aux hormones sexuelles ; t_{1/2}, demi-vie en circulation ; †, valeurs pour les hommes adultes ; §, valeurs pour les femmes adultes. D'après Nussey S, Whitehead S. Endocrinology: An integrated approach. Oxford, BIOS Scientific Publishers, 2001.

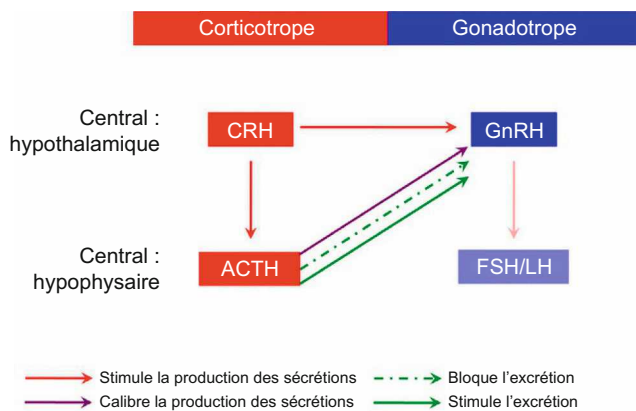


FIGURE 10-2. Premier couplage cortico-gonadotrope adjacent central/central. L'hormone FSH ou LH en aval est indiquée en estompé pour indiquer qu'elle n'a pas encore été excrétée. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

de l'axe gonadotrope ou sur la chronobiologie particulière (par exemple : puberté, grossesse, etc.). Dans ce cas de couplage, c'est l'ACTH (voir figure 10-2) qui exerce un autre niveau d'influence sur la GnRH. Cette action est cependant basée sur les intérêts de l'axe corticotrope et les besoins d'une réponse proportionnelle. Le dysendocrinisme à ce niveau peut être lié à une aménorrhée, une ménorragie, une maladie atopique, une hypercholestérolémie et à de nombreux autres types de troubles de l'adaptation ou du métabolisme.

Première boucle couplage central/périphérique

En endobiogénie clinique, cette relation est souvent discutée parce qu'elle peut être plus facilement évaluée par les antécédents, l'examen clinique et le BDF que par les hormones hypothalamiques. Dans ce schéma :

- Axe 1 : corticotrope
 - H1a : ACTH
 - H1b : cortisol
- Axe 2 : gonadotrope
 - H2a : FSH
 - H2b : œstrogènes

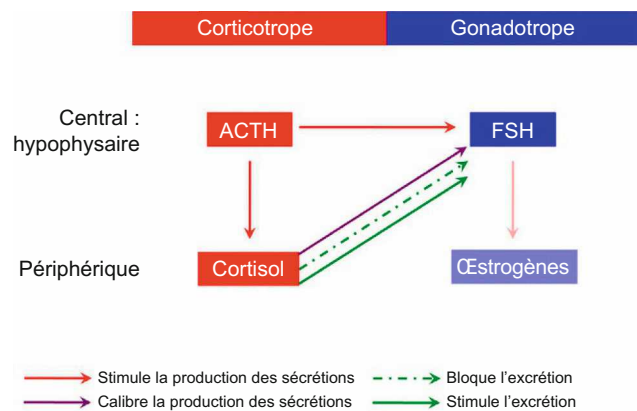


FIGURE 10-3. Régulation cortico-gonadotrope centrale/périphérique de la première boucle. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

En plus des dynamiques de couplage (Figure 10-3), il existe un niveau supplémentaire de complexité : les globulines de liaison. Comme cela a déjà été mentionné, la CBG, la SHBG et l'albumine influencent le niveau actif circulant des hormones. C'est pourquoi si l'ACTH stimule le cortisol, les œstrogènes circulants stimulent la CBG pour réduire le cortisol libre. Le cortisol, lui, stimule la SHBG pour lier les œstrogènes. Cela permet au cortisol d'avoir le temps de libérer du matériel que les œstrogènes utiliseront plus tard pour l'anabolisme. L'ACTH stimule la FSH afin de calibrer l'intensité de l'action future de la FSH sur celle de l'action verticale actuelle de l'ACTH. Les taux croissants de cortisol stimulés par l'ACTH permettent au cortisol de calibrer et de retarder la libération de FSH, tandis que le cortisol intervient dans son action. La calibration et le retard signifient que l'effet de type alpha du cortisol donne plus de temps à l'hypophyse pour produire et stocker la FSH avant son excrétion. Il faut se souvenir que l'amplitude et le maintien de la libération influencent la manière dont une hormone agit (voir Chapitres 5 à 9). Le cortisol calibre la FSH en fonction de ce qu'il anticipe de l'exigence en périphérie en se basant sur sa valeur fonctionnelle réelle, en se souvenant que la CBG réduit le cortisol disponible et qu'il y a de nombreux récepteurs, des actions génomiques et non génomiques, etc. (voir Chapitre 6).

- À niveaux élevés, le cortisol a quatre effets :
- 1. **Vertical** : l'inhibition de l'ACTH empêche la production excessive de cortisol.
 - 2. **Horizontal** : l'inhibition de l'ACTH par le cortisol diminue les actions horizontales de type para de l'ACTH sur la production de FSH.
 - 3. **Radial : central/central** : en revenant à la relation centrale/centrale, la diminution du niveau de l'ACTH libère la GnRH de l'inhibition par l'ACTH.
 - 4. **Radial : périphérique/central** : maintenant que le cortisol a inhibé l'ACTH, son propre niveau décline, ce qui permet au cortisol d'avoir un effet de type bêta qui permet la libération de la FSH.

En fin de compte, l'augmentation du taux de cortisol et sa chute subséquente favorisent la stimulation des œstrogènes par la FSH en fonction de trois facteurs : (1) succès final fonctionnel corticotrope de la première boucle, (2) qualité de la sollicitation corticotrope de l'axe gonadotrope, (3) besoins intrinsèques de l'axe gonadotrope.

L'élévation du taux d'œstrogènes a trois effets principaux sur l'axe cortico-gonadotrope :

- 1. **Gonado-corticotrope** : réduction supplémentaire du cortisol par sa liaison à la CBG.
- 2. **Gonado-gonadotrope** : réduction de la progestérone pendant la première boucle par stimulation de sa liaison à la CBG. Une augmentation prématurée de progestérone pourrait mettre fin aux actions des œstrogènes trop tôt.
- 3. **Central : feedback** vertical classique : ralentit l'excrétion de FSH pour éviter l'hyperœstrogénisme.

La DHEA est sécrétée pendant la première boucle et elle joue un rôle permissif.

La signification clinique et thérapeutique de toutes ces interactions *in toto* concerne la compréhension du (des) niveau(x) d'intervention dans la gestion de l'ACTH, du cortisol, de la FSH et des œstrogènes dans divers troubles allant des allergies aux troubles menstruels et au cancer. Le médecin endobiogéniste doit évaluer, à travers l'histoire, les antécédents, l'examen clinique et la biologie des fonctions, l'étiologie et la téléologie des niveaux altérés de la fonction. Par exemple, des niveaux élevés d'œstrogènes peuvent provenir de diverses permutations des déséquilibres suivants *juste à partir de l'axe cortico-gonadotrope et de l'activité du SNA* (Tableau 10-III).

On peut conclure de cette liste partielle qu'une approche multi-niveaux et multi-axes du traitement aboutira généralement aux résultats les plus efficaces et les plus efficaces. Par exemple, une action qui se limiterait simplement à augmenter la production de cortisol et son activité pour gérer les œstrogènes peut ne pas suffire si l'origine de l'hyperœstrogénie est un hyper alpha et/ou une sollicitation excessive de l'hypophyse. La même constatation est vraie pour les déséquilibres de toutes les autres hormones et de leur relation relative des unes aux autres.

Deuxième boucle

Dans la deuxième boucle, l'ACTH joue un rôle similaire en ce qui concerne le calibrage de la production de LH. Cependant, la totalité

TABLEAU 10-III. Exemples d'hyperœstrogénisme du SNA et du couplage endocrinien.

Condition	Exemple
Hyperendocrinisme de base	GnRH → FSH → œstrogènes
Régulation intra-axiale insuffisante	GnRH → FSH → insuffisant SHBG → liaison insuffisante des œstrogènes à la SHBG
Clairance insuffisante des produits en aval	GnRH → FSH → œstrogènes → clairance hépatique insuffisante des métabolites des œstrogènes
Sur-stimulation horizontale	ACTH → réponse surrénale insuffisante ou retardée → hyper-FSH → œstrogènes
Hyperendocrinisme par sur-stimulation sympathique + sur-stimulation horizontale réponse	$\alpha\Sigma$ → ACTH → FSH → œstrogènes
Hyperendocrinisme par sur-stimulation sympathique + régulation intra-axiale insuffisante	$\alpha\Sigma$ → ACTH → cortisol insuffisant → liaison insuffisante des œstrogènes à SHBG

des effets est plus complexe, car l'ACTH stimule trois hormones (cortisol, DHEA, aldostérone) et la LH en stimule deux (progestérone, androgènes). Nous reproduisons ci-dessous le schéma lié à la régulation de la relation cortico-gonadotrope. La régulation intrinsèque est discutée aux chapitres 6 et 7.

- Axe 1 : corticotrope
 - H1a : ACTH
 - H1b : cortisol
- Axe 2 : gonadotrope
 - H2a : LH
 - H2b : androgènes

La relation primaire et la logique sont les mêmes que pour la première boucle. L'ACTH relance le cortisol, qui joue son rôle de type alpha-sympathique sur la LH en ce qui concerne la production gonadique d'androgènes (Figure 10-4). Il existe cependant une autre relation cortico-gonadotrope qui ne suit pas le schéma vu plus haut. C'est l'effet permissif de l'aldostérone. L'aldostérone ne régule pas *directement* la libération de LH centrale comme le fait le cortisol. Elle favorise les actions de la LH sur les gonades dans l'excrétion de la progestérone. L'aldostérone complète les œstrogènes dans leur activité hydro-électrolytique cellulaire et leur nutrition. Rappelons que la progestérone régule les œstrogènes et les androgènes (voir Chapitre 7). La logique du fait que l'aldostérone favorise la progestérone est qu'elle assure une régulation de sa coparticipation à la nutrition cellulaire avec les œstrogènes. Il existe une action gonado-corticotrope supplémentaire qui n'est pas équivalente à une régulation de type SNA : la LH favorise la conversion intracrane de la DHEA en androgènes durant le temps de la progestérone.

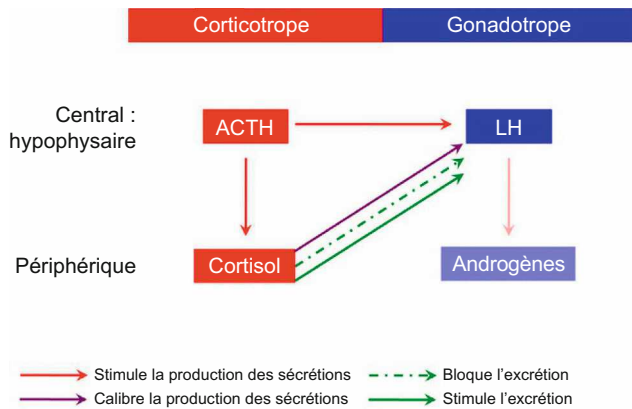


FIGURE 10-4. Couplage cortico-gonadotrope central/périphérique de la deuxième boucle. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Axe gonado-thyréotrope

L'axe gonado-thyréotrope est l'initiateur (gonadotrope) et le soutien (thyroïdote) le plus puissant du métabolisme ; il est impliqué dans un certain nombre de troubles. Son hypofonctionnement est impliqué dans des affections comme la maladie d'Alzheimer, l'infertilité et les irrégularités du cycle menstruel. Son hyperfonctionnement est lié au cancer, à l'infertilité et à des dérèglements menstruels particuliers. Ce couplage est l'objet de nombreuses considérations en endobiogénie.

Couplage de la première boucle : central/central

- Axe 1 : gonadotrope
 - H1a : GnRH
 - H1b : FSH
- Axe 2 : thyroïdote
 - H2a : TRH
 - H2b : TSH

Le couplage central/central est crucial pour assurer une assise solide à la croissance, c'est-à-dire à la fois la création d'une matrice de croissance et l'énergie requise. La logique est la même que lors de la discussion de la régulation cortico-gonadotrope. En bref, la FSH calibre la TRH pour s'assurer que la TSH soit adaptée au niveau de l'expression de la FSH, ce qui relance la

GnRH (Figure 10-5). Un hyperfonctionnement de cette relation est impliqué dans la formation de kystes (ovaire, sein, thyroïde, etc.) et d'adénomes (prostate, sein, etc.). Les effets du couplage cortico-gonadotrope sont naturellement impliqués dans toute discussion du couplage gonado-thyréotrope. À titre d'exemple, les effets de l'ACTH sur le calibrage de la GnRH, du cortisol sur le calibrage de la FSH, du cortisol sur l'inhibition de l'ACTH, etc., doivent tous être pris en compte lorsqu'on évalue la cohérence de l'action gonado-thyréotrope. Dans la réflexion endobiogénique, il faut transposer les évaluations du chevauchement du couplage de deux axes. L'axe qui constitue le calibrateur à un moment donné était le calibré au temps précédent. La FSH, par exemple, calibre la TRH, mais a elle-même été calibrée par le cortisol (voir figure 10-3), et l'ACTH a calibré la GnRH pour une calibration supplémentaire de la production de FSH (voir figure 10-2).

TRH, GnRH, œstrogènes

Pendant le temps du cortisol, durant la première boucle, lorsque la FSH est toujours bloquée, la TRH a trois actions sur l'axe gonadotrope. Elle stimule la GnRH pour aider à la production de FSH en fonction des exigences thyroïdotes. Elle stimule la production d'œstrogènes non gonadiques, principalement ceux d'origine hépatique. Finalement, elle stimule les récepteurs aux œstrogènes. **La logique finale de la TRH est de créer un terrain anabolisant auquel les autres hormones thyroïdotes peuvent participer.**

Couplage de la première boucle : central/périphérique

Ce niveau d'interaction est directement lié à l'amorçage anabolisant :

- Axe 1 : gonadotrope
 - H1a : FSH
 - H1b : œstrogènes
- Axe 2 : thyroïdote
 - H2a : TSH
 - H2b : T4

La FSH stimule les œstrogènes. Comme les œstrogènes amorcent l'anabolisme, la T4 doit être étalonnée au même niveau que la sollicitation anabolisante des œstrogènes (Figure 10-6). Ainsi, la FSH a

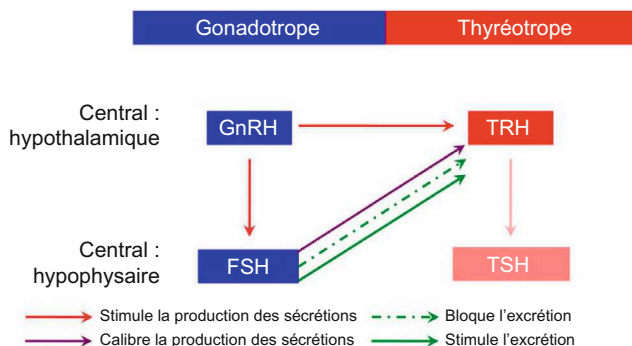


FIGURE 10-5. Premier couplage gonado-thyréotrope central/central. Voir le texte pour discussion. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

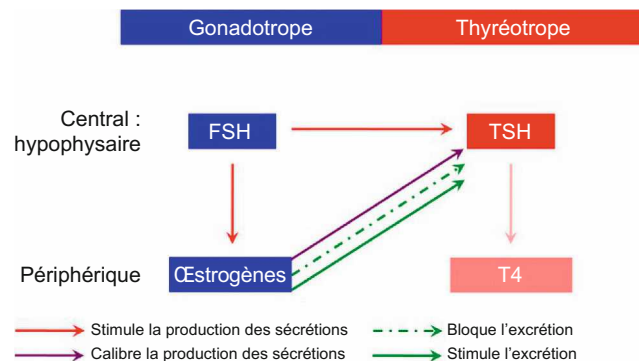


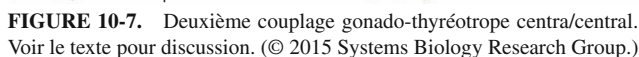
FIGURE 10-6. Premier couplage gonado-thyréotrope central/périphérique. Voir le texte pour discussion. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Couplage de la deuxième boucle : central/central

- Axe 1 : gonadotrope
 - H1a : GnRH
 - H1b : LH
- Axe 2 : thyroïdienne
 - H2a : TRH
 - H2b : TSH

Couplage central/périphérique de la deuxième boucle : la progestérone

- Axe 1 : Gonadotrope
 - H1a : LH
 - H1b : Progestérone
- Axe 2 : Thyroïdote
 - H2a : TSH
 - H2b : T4, T3 (*voir ci-dessous*)



Le diagramme illustre l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'axe thyroïdien. Au centre, le **Central : hypophyseaire** contient **LH** (Luteinizing Hormone) et **TSH** (Thyroid Stimulating Hormone). LH agit sur la **Périphérique** (Progestérone) et stimule la production de TSH. TSH agit sur la **Périphérique** (T4). Progestérone agit sur T4. Les flèches indiquent les effets : LH stimule la production de TSH (rouge), LH stimule la production de Progestérone (rouge), Progestérone stimule la production de T4 (vert), TSH stimule la production de T4 (rouge), et Progestérone bloque l'excrétion de T4 (vert). Les légendes indiquent : Rouge → Stimule la production des sécrétions, Vert → Stimule l'excrétion, Vert pointillés → Bloque l'excrétion.

Dans un premier temps, la progestérone agit pour favoriser la production de T4 (Figure 10-8). Dans un deuxième temps (il ne s'agit pas d'un effet de type alpha) elle inhibe la LH et favorise l'excrétion de T3 par la thyroïde *avant le moment de la stimulation par la TRH de la conversion de T4 en T3*. Dans un troisième temps, elle favorise l'excrétion de T4. *Cette salve de T4 inhibe à la fois la TSH et les œstrogènes et « ferme » la porte à l'ouverture de l'anabolisme*. La T4, comme nous le verrons plus loin, a aussi une action thyro-somatotrope. L'effet net de la progestérone est de ralentir la stimulation hypophysaire de l'activité endocrinienne périphérique qui permet la finalisation de l'anabolisme par les androgènes (*voir Couplage cortico-gonadotrope*).

Couplage de l'axe thyro-somatotrope

**Couplage de la première boucle :
central/central**

- Axe 1 : thyroïdope
 - H1a : TRH
 - H1b : TSH
- Axe 2 : somatotrope
 - H2a : GHRH
 - H2b : GH

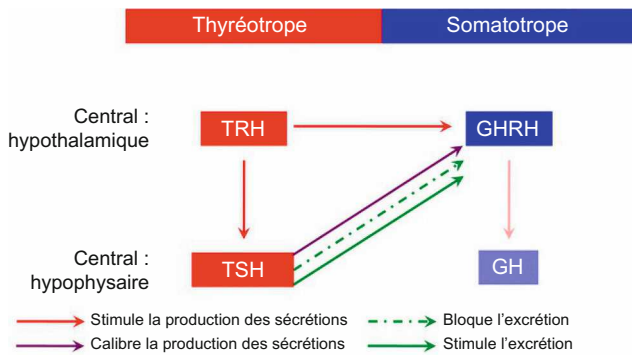


FIGURE 10-9. Premier couplage thyro-somatotrope central/central. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Le minutage de la finalisation de la distribution des nutriments est fortement influencé par ce couplage. Des niveaux plus élevés de TSH et d'hormone de croissance (GH) favorisent une résistance à l'insuline prolongée. Cela permet à davantage de matériel d'entrer dans la cellule avant sa fermeture par la prolactine, par l'insuline et par la somatostatine dans la deuxième boucle. Un hyper-fonctionnement du couplage gonado-thyréotrope et thyro-somatotrope peut provoquer la croissance de kystes ou d'adénomes. Selon la théorie de l'endobiogénie, la structure spécifique dépend de la relative prééminence de la prolactine (kystes) par rapport à l'hormone de croissance (adénomes).

Couplage de la première boucle : central/périphérique

- Axe 1 : thyroéotrope
 - H1a : TSH
 - H1b : T4
- Axe 2 : somatotrope
 - H2a : GH
 - H2b : IGF-1, résistance prolongée à l'insuline

La TSH active la GH par stimulation horizontale intra-hypophysaire et la T4 par stimulation verticale (Figure 10-10).

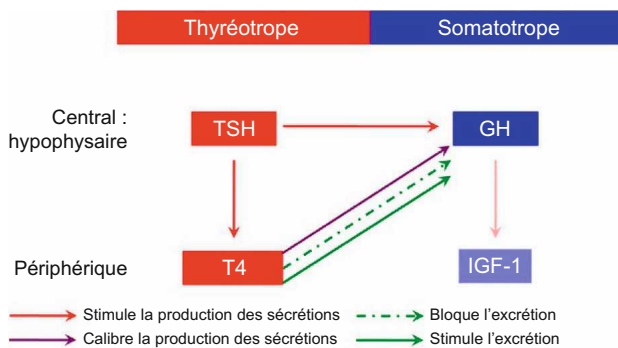


FIGURE 10-10. Premier couplage thyro-somatotrope central/périphérique. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

La T4, hormone catabolisante, calibre la GH de façon que l'hormone de croissance insuline-like 1 (IGF-1) agisse proportionnellement en incorporant les nutriments et en façonnant et développant les structures en fonction de la nature des nutriments libérés et de leur quantité (également en conjonction avec l'activité gonadotrope ; voir Couplage gonado-somatotrope).

Deuxième boucle

À cause de la relation particulière de la TRH à la prolactine et du fait que la prolactine a une hormone hypothalamique somatotrope inhibitrice (et non stimulante), l'action du couplage ne fonctionne pas comme il le fait dans les autres axes. Le thème de la séquence est de fermer la porte à l'entrée des nutriments pour que la cellule puisse commencer à mettre fin à l'anabolisme pour maintenir ou développer ses éléments internes et pour modeler et façonner l'extérieur.

Effets constitutionnels du cortisol sur la fonction endocrinienne

Souvenez-vous que l'une des actions endocrines du cortisol consiste à donner le rythme à toutes les autres hormones (voir Chapitre 6). En activité séquentielle, le cortisol influence le minutage général de l'excrétion des hormones et de l'efficacité des récepteurs hormonaux. En d'autres termes, il harmonise la fonction endocrine des autres hormones. Ce qui suit est une série d'actions liées au cortisol.

Couplage cortico-somatotrope : central/périphérique

L'axe somatotrope est à la croisée de la première et de la deuxième boucle. Tandis que la prolactine relance la CRH pour enchaîner la boucle, le couplage, tel que nous l'avons décrit, est ici cortico-somatotrope et non pas somato-corticotrope. Avant que la mise en route du deuxième tour de boucle ne se déclenche, l'axe corticotrope doit informer l'axe somatotrope de ce qui est réalisé au début de la première boucle. De cette façon, relancer la deuxième boucle corticotrope par la prolactine est rationnel et cohérent vis-à-vis du résultat précédent (Figure 10-11).

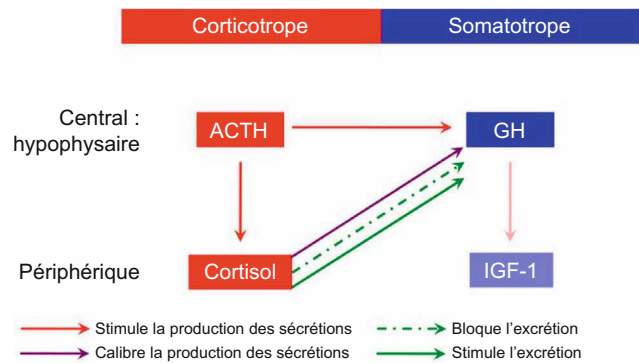


FIGURE 10-11. Premier couplage cortico-somatotrope central/périphérique. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

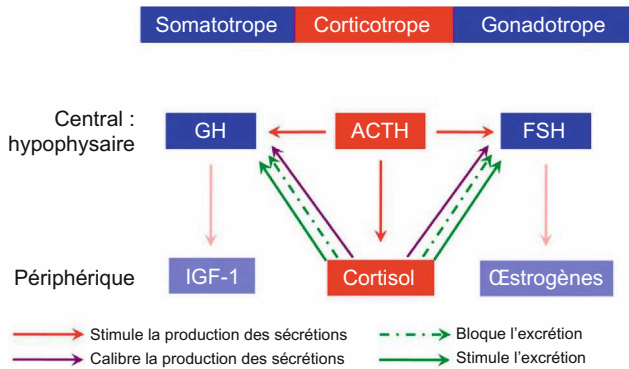


FIGURE 10-12. Régulation multiaxiale centrale/périphérique par le cortisol dans la première boucle. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- Axe 1 : corticotrope
 - H1a : ACTH
 - H1b : cortisol
- Axe 2 : somatotrope
 - H2a : GH
 - H2b : IGF-1, prolongation de la résistance à l'insuline

Souvenez-vous que dans la régulation cortico-gonadotrope, le cortisol calibre la sécrétion et l'excrétion de la FSH (voir figure 10-3). Si nous combinons l'espace et le temps en les compressant, nous pouvons créer un schéma de la relation cortico-gonado-somatotrope (Figure 10-12) avec des relations plus complexes. L'ACTH a une action verticale stimulant le cortisol. Elle a deux actions horizontales : stimulation de la FSH et, dans un deuxième temps, de la GH. Le cortisol régle à la fois la FSH et la GH, qui règlent à ce moment leurs hormones respectives : les œstrogènes et l'IGF-1.

Enchaînement des boucles : central/central

Un autre couplage important est celui qui permet l'enchaînement des boucles du premier tour au second. Cette relation est complexe : alors que l'hormone hypophysaire somatotrope – la prolactine – est le régulateur, elle est elle-même régulée par l'hormone hypothalamique thyroïdienne, la TRH, qui, elle, régle la CRH. Nous avons donc un type particulier de couplage thyro-somato-corticotrope (Figure 10-13).

- Axe 1 : thyro-somatotrope
 - H1a : TRH
 - H1b : PL
- Axe 2 : corticotrope
 - H2a : CRH
 - H2b : ACTH

Les actions de la prolactine affectent non seulement la CRH comme le montre la figure 10-13, mais elles modifient également la pulsatilité de la GnRH pour favoriser la LH. La prolactine assure l'enchaînement des boucles mais aussi l'ordre de leur déroulement dans la seconde boucle : PL → ACTH → LH → TSH → PL → et somatostatine, qui termine la seconde boucle. Une activité horizontale insuffisante de la prolactine peut retarder la seconde boucle de la fonction endocrinienne et/ou entraîner un hyper-fonctionnement

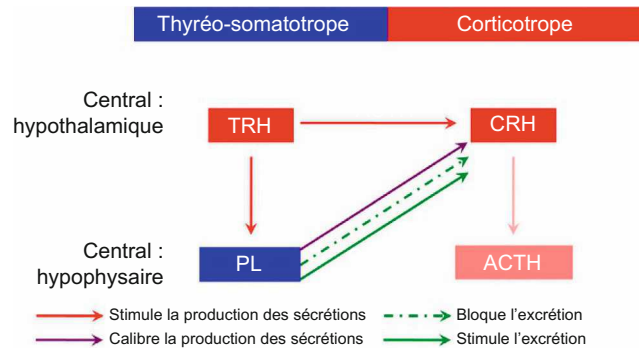


FIGURE 10-13. Couplage thyro-somato-corticotrope central/central. Cette relation permet la rotation des boucles. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

des hormones de la première boucle. La dépression physiologique en est un exemple. L'alpha et CRH/ACTH ont le rôle principal et secondaire d'assurer une réponse surrénalienne appropriée aux agressions. Lorsque cette réponse est insuffisante, la prolactine peut alors apporter son soutien, mais quand ses effets sont faibles ou excessifs, cela peut favoriser un terrain dépressif qui s'exprime particulièrement sous forme de rumination et de pensées négatives en boucle (voir Chapitres 8 et 9, et *The Theory of Endobiogeny*, Volume 3, Dépression⁶). Quand la prolactine n'est pas capable de réadapter la fonction du cortex surrénal, la TRH est sur-sollicitée pour relancer la prolactine. Le patient tombe alors dans un état émotionnel très intense avec une forte tendance à ruminer qui se traduit par de l'anxiété et de l'insomnie associées à la dépression. La prolactine stimulant la dopamine, cela favorise l'installation en boucle de pensées négatives.

Couplage anabolisant-anabolisant

Le couplage anabolisant contribue à calibrer le façonnage somatotrope de l'extérieur par rapport à la structuration gonadotrope de l'intérieur, par exemple le taux de production d'organelles relatif au rythme d'expansion de la membrane ou la détermination de la croissance tissulaire – normale, kystique ou adénoïdienne. Les deux axes anabolisants, gonadotrope et somatotrope, sont liés entre eux de deux manières différentes. La première est gonado-somatotropique. Les œstrogènes et les androgènes gonadiques stimulent la GH (voir Chapitre 9). Cela survient dans la première boucle et dans la seconde.

La relation somato-gonadotrope s'installe au moment du passage du premier tour de boucle vers le second tour. Comme nous l'avons noté plus haut, la prolactine modifie la libération de GnRH pour favoriser la LH, et ainsi la progestérone et les androgènes gonadiques. La prolactine diminue la production des œstrogènes mais assure leur *activité* en augmentant le nombre de récepteurs aux œstrogènes en périphérie. Dans une activité complémentaire, la progestérone ralentit l'activité de la prolactine. La gestion de la prolactine peut être la clé de la régulation de la dysménorrhée en ce qui concerne ses séquelles physiologiques, mentales et émotionnelles, ainsi que dans des anomalies de la fertilité physiologique. Elle joue également un rôle dans divers types de cancers et dans des troubles pondéraux tels que l'obésité.

6. NdE : traduction française en cours.

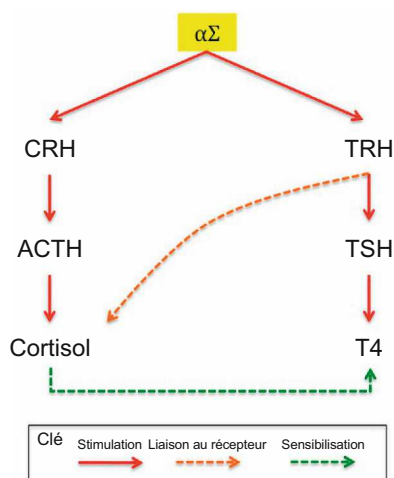


FIGURE 10-14. Interconnexion catabolique-catabolique. L'alpha-sympathique ($\alpha\Sigma$) stimule les deux axes cataboliques : corticotrope et thyroïdote. Chacun exécute son rôle, mais est aussi couplé à la réponse d'adaptation générale par l'alpha. Ils s'influencent l'un l'autre. La TRH fixe le cortisol à ses récepteurs et le cortisol sensibilise les cellules à la T4. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Interconnexion catabolique-catabolique

Ce type d'interconnexion (*yoking*) est l'action parallèle mais inter-reliée des axes endocriniens, comme deux chevaux tirant le même attelage et répondant au même cocher. Ici le cocher est l'alpha. Les chevaux – les axes catabolisants – sont les axes corticotrope et thyroïdote. L'interrelation s'établit entre la TRH, le cortisol et la T4. La TRH fixe le cortisol à ses récepteurs. Le cortisol sensibilise les cellules à la T4 (Figure 10-14).

Cette interconnexion catabolisante assure un grand nombre de réponses coordonnées. La première est la mobilisation des métabolites par les deux axes dans la première boucle et leur utilisation dans la deuxième boucle par l'axe thyroïdote (voir Chapitres 6

et 8). La seconde est leur rôle complémentaire dans le calibrage de la fonction immunitaire. L'ACTH, par exemple, augmente le nombre de récepteurs à l'histamine. La TRH stimule la libération de l'histamine et le cortisol réduit l'activité de l'histamine. Le cortisol mobilise les éléments de l'immunité et les hormones thyroïdiennes accélèrent le niveau de leur action. La troisième est que cette interconnexion des axes cataboliques permet des réponses compensatrices des deux axes anabolisants, adjacents à chacun des deux axes catabolisants dans notre modèle des axes endocriniens.

Conclusion

Il existe trois types d'association entre les hormones.

Le premier est le couplage (*coupling*). Le couplage se fait généralement entre des axes adjacents. Il assure le type, la qualité et le minutage de l'action régulée et adaptée des hormones catabolisantes et anabolisantes.

Le deuxième est l'interconnexion entre deux axes anabolisants (*linking*). Il assure la complémentarité des actions anabolisantes.

Le troisième est l'interconnexion entre deux axes catabolisants (*yoking*). Il assure une réponse coordonnée aux agressions et repose sur l'alpha.

Le développement de tout type de maladie humaine peut être lié à une dérégulation et à un dysendocrinisme central/central et central/périphérique et au découplage de la qualité relative et proportionnelle des actions endocrines, endocrino-métaboliques, métaboliques, endocrino-tissulaires et organo-tissulaires des hormones.

Références

1. Simon JA. Safety of estrogen / androgen regimens. J Reprod Med. 2001;46 (3 suppl):281-90.
2. Caldwell JD, Suleman F, Chou SH, Shapiro RA, Herbert Z, Jirikowski GF. Emerging roles of steroid-binding globulins. Horm Metab Res. 2006;38 (4):206-18.

Relations organo-endocriniennes : drainage, détoxification et maladie

Introduction

Le système endocrinien régule le métabolisme. La manière dont une série particulière d'activités endocrines calibre ou affecte une autre série a fait l'objet d'une discussion au chapitre 10. Le chapitre présent se focalise sur la manière dont le système endocrinien détermine le fonctionnement des organes. La demande endocrinienne sollicite les organes qui doivent apporter une réponse à cette demande et agir en conséquence. Le(s) organe(s) cible(s) peu(ven)t jouer un ou plusieurs des rôles suivants : (1) apport, (2) absorption, (3) transformation, (4) excrétion, (5) détoxification, (6) croissance, ou (7) production des éléments requis pour la réponse métabolique. Quand, par exemple, l'ACTH stimule la glande surrénale pour produire de l'aldostérone (*voir* p. 153 point 7), sa finalité implique que l'aldostérone affecte l'équilibre hydroélectrolytique. Pour que ce soit possible, l'ACTH stimule également le côlon (*voir* p. 153 point 4) afin qu'il réabsorbe, à partir des selles, des électrolytes et de l'eau dont l'aldostérone aura besoin pour effectuer ses actions. Pendant la réponse d'adaptation, la FSH stimule les ovaires (*voir* p. 153 point 7) pour qu'ils produisent des œstrogènes pour la fabrication de facteurs immuns. La FSH sollicite le côlon (*voir* p. 153 point 4) pour qu'il absorbe davantage de protéines et les œstrogènes font appel à leur tour au foie (*voir* p. 153 point 7) pour qu'il produise des facteurs immuns. Le foie court cependant le risque d'être congestif, ce qui entrave la détoxification du sang (*voir* p. 153 point 5) et la gestion des nutriments à travers la circulation porte (*voir* p. 153 point 3).

Chaque axe endocrine a ses organes particuliers qu'il sollicite pour diverses fonctions (*voir* Chapitre 2). Une sollicitation prolongée ou intense diminue la capacité tampon et l'adaptabilité (Figure 11-1). Quand l'organe sollicité ne parvient pas à répondre aux demandes imposées par le système endocrinien, il peut devenir congestionné et impacter le drainage ou la détoxification. Selon la théorie de l'endobiogénie (*voir The Theory of Endobiogeny*, Volumes 2-4)¹ ces dysfonctions sont impliquées dans les terrains précritiques et critiques de chaque maladie.

Concept de congestion

La congestion est une altération de l'hémodynamique qui entraîne une fuite des liquides hors de l'espace qui les contient. Il existe quatre causes générales de congestion, et chacune d'elles

implique divers niveaux de dysfonctionnement neuro-endocrinien, lymphatique ou organique. Elles sont interdépendantes et interconnectées. Lorsque la congestion se produit en raison d'une modification de la demande métabolique, elle est initialement de nature adaptative car sa finalité est d'apporter des métabolites, des électrolytes et des fluides supplémentaires nécessaires au métabolisme cellulaire. Le système nerveux autonome ou le système endocrinien, ou les deux associés, sollicitent alors une modification du niveau d'activité métabolique de la glande concernée pour lui permettre ainsi de bénéficier d'une exposition accrue aux nutriments. Le système para-sympathique modifie le taux général du métabolisme cellulaire. L'alpha provoque une vasoconstriction post-capillaire, qui permet au sang de demeurer plus longtemps dans l'organe. Le bêta permet une augmentation du flux sanguin dans l'organe (Figure 11-2).

Une durée prolongée de cette mécanique réactionnelle congestive peut induire un état adaptatif qui fait diminuer les capacités métaboliques de l'organe. Cela peut survenir si la demande est excessive en durée ou en intensité par rapport aux capacités de l'organe, ou parce que celui-ci est sur-sollicité dans ses possibilités. Afin d'adapter la durée de l'alpha, l'activité autacoïde de l'histamine augmente. Cependant, l'expression prolongée de l'histamine va se traduire par la perte des jonctions capillaires serrées qui relient entre elles les cellules endothéliales des capillaires et ainsi faciliter l'extravasation de l'eau et des protéines dans l'espace extravasculaire. Cela entraîne alors une augmentation de la pression oncotique extravasculaire qui dépasse la pression intravasculaire, ce qui provoque un déplacement supplémentaire de l'eau pour équilibrer le déséquilibre osmolaire. Cette augmentation de la pression tissulaire comprimerait les veines et les vaisseaux lymphatiques à parois fines, provoquant une accumulation pathologique de toxines métaboliques. Ces divers facteurs sont résumés ci-dessous :

1. Demande métabolique augmentée
 - a. SNA
 - b. Système endocrinien
2. Système vasculaire
 - a. Augmentation de l'entrée : $\beta\Sigma$, cardiaque
 - b. Sortie retardée : $\alpha\Sigma$
 - c. Perméabilité : inflammation
3. Lymphatique
 - a. Perturbation du flux
 - b. Altération de la structure
 - c. Dysfonctionnement de la valve

1. NdE : traduction française en cours.

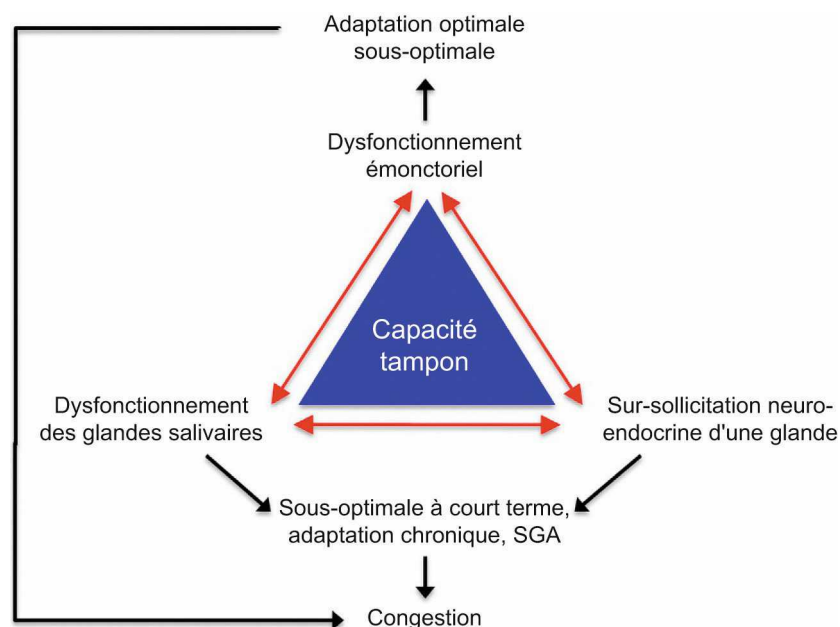


FIGURE 11-1. Capacité tampon réduite et installation de la congestion. Tout appariement d'éléments du système tampon peut entraîner une congestion : glandes digestives, émonctoires et activité neuroendocrine, ou glandes digestives et activité neuroendocrine. Ces phénomènes sont impliqués dans de nombreux troubles. La restauration de la capacité des systèmes tampons peut améliorer l'adaptabilité et soulager la congestion. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

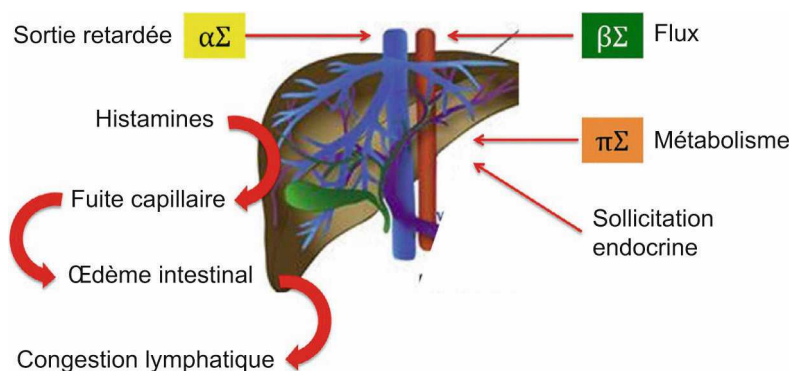


FIGURE 11-2. Mécanismes de la congestion active et passive. La congestion passive (à gauche) implique une congestion alpha-sympathique ($\alpha\Sigma$) des veinules et des veines pour prolonger le temps de séjour des nutriments dans le foie. La congestion active (à droite) implique trois mécanismes possibles : vasodilatation par le bêta-sympathique ($\beta\Sigma$) pour accroître le flux circulaire dans le foie, augmentation du para-sympathique ($\pi\Sigma$) pour abaisser le tonus vasculaire de base, diminuer la résistance vasculaire et accroître le métabolisme. La congestion prolongée ou adaptative – et particulièrement la congestion passive – entraîne une augmentation de l'activité de l'histamine, en partie dans son rôle d'autacotide qui prolonge l'activité de l'alpha-sympathique. Il en résulte une fuite capillaire, un œdème interstitiel et, finalement, une congestion lymphatique et/ou veineuse due à la compression hydrostatique. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

4. Hydrodynamique

a. Pression hydrostatique

- Intravasculaire augmentée : reins
- Extravasculaire diminuée

b. Pression oncotique

- Intravasculaire diminuée : foie, reins
- Extravasculaire augmentée : perméabilité vasculaire

Cela implique une relation entre le système endocrinien et divers organes. Ce qui suit est une discussion plus large de ces relations.

Hypothalamus, hypophyse, gros intestin/côlon

Les selles contiennent divers métabolites et nutriments provenant de trois sources : (1) aliments partiellement non digérés, (2) métabolisme microbien intestinal et (3) déchets biologiques excrétés. Les hormones centrales stimulent les hormones périphériques qui influencent le métabolisme et requièrent des métabolites particuliers. Les hormones centrales sollicitent le côlon

Couplage système endocrinien – glande digestives

Chaque axe endocrinien mobilise, utilise ou influence l'absorption ou l'excrétion de divers métabolites (voir Chapitres 6-9).

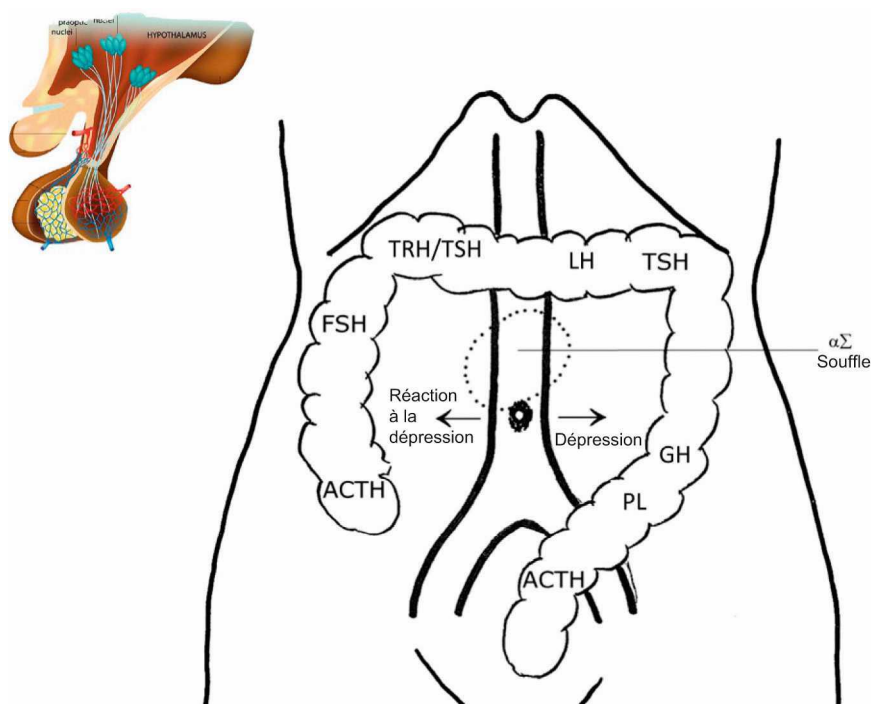


FIGURE 11-3. Association système endocrine central-côlon. Voir le texte pour discussion. (© 2015 Groupe de recherche en biologie des systèmes.)

pour récupérer dans les selles les métabolites liés à la fonction de leurs hormones périphériques (Figure 11-3).

Ci-dessous, est indiquée la relation de chaque partie du côlon à une hormone centrale, à son hormone périphérique et au métabolite impliqué.

1. Iléon terminal et cæcum : ACTH, adaptation structurale :
 - a. Glande : surrénales
 - b. Système endocrinien : aldostérone
 - c. Nutriments : eau, électrolytes
2. Côlon ascendant, côlon transverse droit : FSH :
 - a. Glande : gonades
 - b. Hormone : œstrogènes pour l'activité métabolique
 - c. Nutriments : protéines
3. Flexion hépatique : angle droit du côlon : TRH/TSH :
 - a. Glandes : pancréas, vésicule biliaire
 - b. Hormone : glucagon, insuline
 - c. Nutriments : augmentation de la liaison et de l'absorption des graisses
4. Côlon transverse gauche : LH :
 - a. Glande : gonades
 - b. Hormone : androgènes pour la finition de la structure
 - c. Nutriments : absorption compensatoire des protéines
5. Flexion splénique : angle gauche du côlon : TSH :
 - a. Glande : rate
 - b. Immunité spléno-humorale
 - c. Nutriments : fer, protéines
6. Côlon descendant : GH/prolactine :
 - a. Glande : pancréas endocrine
 - b. Hormone : insuline ; relance de la deuxième boucle d'adaptation et augmentation de l'ACTH

c. Nutriments : graisses

7. Recto-sigmoïde : ACTH, adaptation fonctionnelle :

- a. Glande : surrénales
- b. Endocrinien : aldostérone
- c. Nutriments : eau, électrolytes

Cette relation peut être évaluée par la palpation du côlon lors de l'examen clinique. La sensibilité d'une zone particulière reflète à cet endroit une sur-sollicitation des hormones centrales pour les nutriments liée au fonctionnement de leurs cibles périphériques intestinales respectives. Cette information peut être complétée par des signes cliniques supplémentaires et par les données fournies par l'anamnèse pour permettre une compréhension plus détaillée et intégrée de l'état du patient. Considérons un sujet qui présente des antécédents de migraines. Vous souhaitez déterminer quel est le rôle du métabolisme central dans la sur-sollicitation du glucose dans son foie. Pendant l'anamnèse et l'examen clinique, vous avez recueilli les informations suivantes qui toutes suggèrent une forte activité de la TRH :

1. Antécédents : rêves en couleurs, le sujet rêve qu'il vole dans les airs
2. Clinique :
 - a. Sensibilité à l'angle droit du côlon
 - b. Réflexes ostéotendineux brusques/vifs
 - c. Clonus à 3 battements ou plus
 - d. Battement spontané des paupières quand le patient parle

Si en plus de ces données, vous trouvez une sensibilité à la palpation du bord hépatique supéro-médian, cela témoigne de l'existence d'une congestion vasculaire du foie. Ceci est lié à

une demande supplémentaire de glycogénolyse. La TRH stimule la production de glucagon par le pancréas endocrine, ce qui peut répondre à une telle demande. Si cette action n'est pas suffisante pour répondre aux besoins en glucose du cerveau, l'alpha-sympathique est sollicité dans le but d'installer une congestion du foie. On peut conclure de cet alpha et de la TRH élevés qu'il existe une congestion hépatique et une demande élevée de glucose. Un traitement physiologique intégratif clinique rationnel devrait inclure le soutien de ces trois facteurs dans le traitement du terrain de la migraine, par exemple. En plus du choix d'un draineur hépatique, puisque le stockage du glucose est impliqué, *Arctium lappa* (bardane) serait un choix rationnel (voir *Materia medica*, dans les volumes 2-3).

Axe corticotrope : estomac, intestin grêle, rein

Le cortisol augmente l'acidité gastrique qui protège contre les germes pathogènes et augmente l'hydrolyse des protéines. Il facilite également l'absorption des graisses par l'intestin grêle (Figure 11-4). Leur absorption anticipe la reconstruction ultérieure des structures à base de lipides dans l'organisme, telles que la membrane cellulaire (voir figure 11-4). Les lipides fournissent un substrat pour la production de cortisol. L'aldostérone régule les fluides et les électrolytes. Dans le rein, elle stimule la rétention du sodium et de l'eau et l'excrétion du potassium (voir Chapitre 6).

Axe gonadotrope : foie-vésicule biliaire

L'axe gonadotrope utilise des stéroïdes à base de cholestérol. La bile est produite dans le foie, puis raffinée et stockée dans la vésicule biliaire. L'activité biliaire est inversement liée à la réabsorption du cholestérol et directement liée à l'excrétion des toxines. Les œstrogènes et la progestérone favorisent la rétention de la bile (voir figure 11.4). Cela augmente la réabsorption du cholestérol qui fournit plus de substrat pour la stéroïdogenèse. Cependant, une stase prolongée de la bile peut entraîner la formation de calculs biliaires et nuire à l'évacuation des toxines liposolubles.

Axe thyroïdote : pancréas exocrine, intestins

La TSH stimule l'excrétion des enzymes digestives, particulièrement celles protéolytiques par le pancréas exocrine (voir figure 11.4). Cette action est liée aux deux fonctions de la TSH : la première, son action pro-anabolisante sur les cellules, et la seconde, son rôle dans la sollicitation des protéines amyloïdes comme énergie de relais avant que le glucose ou les lipides ne soient oxydés pour permettre la production d'ATP. La parathormone PTH et la vitamine D3 agissent toutes deux sur les intestins pour influencer l'absorption du calcium.

Axe somatotrope : foie

Le glucagon diminue les réserves de glycogène, et l'insuline les augmente.

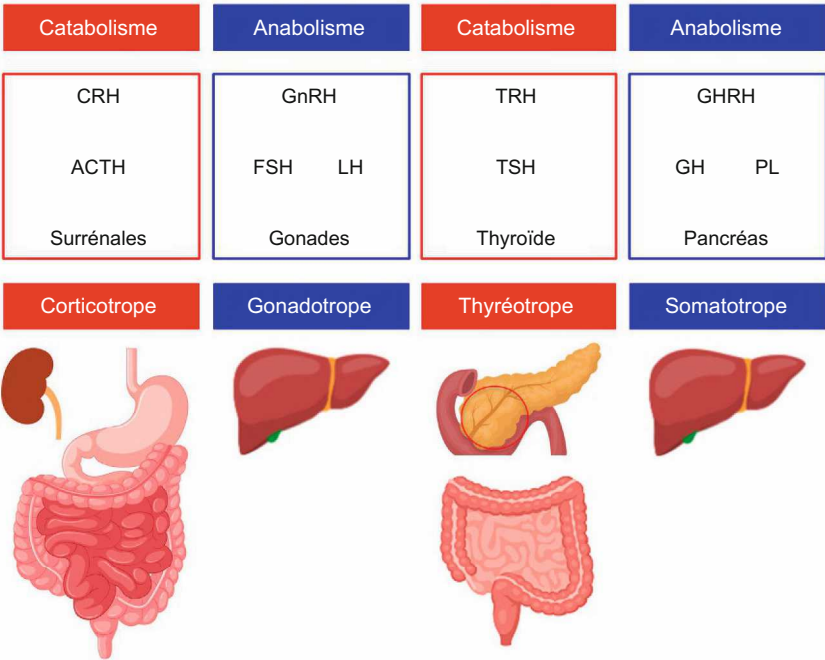


FIGURE 11-4. Associations système endocrinien-organes, selon la théorie de l'endobiogénie. (© 2015–18 Systems Biology Research Group.)

TABLEAU 11-I. Aperçu des relations système endocrinien-émonctoires.

Axe	Organe	Déchets	
Corticotrope + Thyréotrope	Foie	Général	Toxines hydrophiles
	Vésicule biliaire		Toxines lipophiles
	Gastro-intestinal	Général	Toxines lipophiles
Corticotrope	Peau	Eau, électrolytes	Toxines lipophiles
	Rein, vessie		Toxines hydrophiles
Thyréotrope	Poumons	Eau, dioxyde de carbone	

Relations système endocrinien-émonctoires

Un émonctoire est un organe qui draine les déchets. Les deux axes cataboliques régulent les émonctoires car ils sont une source de production de déchets provenant du catabolisme (Tableau 11-I).

Catabolisme général : foie, appareil digestif

L'activité catabolique générale, gérée par les axes corticotrope et thyréotrope, nécessite le fonctionnement global du foie, en tant qu'organe de détoxification, et de façon secondaire de la vésicule biliaire pour l'excrétion des toxines lipophiles. Le tube digestif doit maintenir un niveau approprié de la motricité et de la qualité de la flore saprophyte afin d'achever la détoxification et l'évacuation des déchets liés aux selles.

Corticotrope : rein, peau

L'axe corticotrope est spécifiquement lié au drainage des toxines hydrophiles par les reins. L'efficacité de ce drainage affecte le taux de résorption des électrolytes et de l'eau requis par l'axe corticotrope dans sa réponse adaptative. La logique de l'efficacité des plantes médicinales qui servent de draineurs hépato-rénaux est maintenant plus facile à comprendre (par exemple, *Betula alba*, *Zea mais*, etc.) [1-3]. La peau est un autre lieu d'évacuation et

constitue le plus grand organe de drainage du corps en termes de surface. Sa connexion à l'axe corticotrope réside dans le fait qu'ils ont tous deux un rôle protecteur vis-à-vis de l'intrusion des agresseurs du milieu extérieur.

Thyréotrope : poumons

L'axe thyroïdarien régule le taux du métabolisme cellulaire, et donc le taux d'oxydation du glucose et la respiration cellulaire pour la production d'ATP. Plus le taux d'oxydation est élevé, plus la production de dioxyde de carbone est importante. Le dioxyde de carbone est expiré par les poumons, d'où la relation avec l'axe thyroïdarien.

Relations système endocrinien-émonctoires et maladies

L'interaction du système endocrinien et des émonctoires est la clé de la compréhension des terrains précritiques et critiques des diverses catégories de maladies. En pratique clinique, même si l'on ne peut pas se souvenir de la totalité des éléments qui constituent le terrain critique, on peut néanmoins instituer un drainage efficace des émonctoires-clés. Selon la théorie de l'endobiogénie, soulager même un seul élément du terrain critique peut suffire à induire un retour vers un état précritique (Tableau 11-II).

TABLEAU 11-II. Interaction endocrine-émonctoire et expression de la maladie.

Axe endocrinien	1 Emonctoire	2 Emonctoire	Affections	Plante médicinale
Gonadotrope	Foie, vésicule biliaire	Côlon	Peau, par ex. acné	<i>Viola tricolor</i>
Somatotrope	Foie	Pancréas exocrine	Articulations, par ex. ostéoarthrite	<i>Plantago major</i>
Thyréo-somatotrope	Pancréas exocrine	Rein	Poumons, par ex. bronchite	<i>Agrimonia eupatoria</i> + <i>Avena sativa</i>
Cortico-thyréo-somatotrope	Vésicule biliaire	Pancréas exocrine	Infections ORL, par ex. angine	<i>Avena sativa</i> + <i>Plantago major</i>

Exemples cliniques

Cas 1 : acné chez un garçon âgé de 14 ans

Un garçon de 14 ans présente une acné avec papules dans le cadre de modifications pubertaires typiques et une constipation. Si vous n'avez pas une connaissance claire du terrain de l'acné (voir *The Theory of Endobiogeny*, Volumes 3 et 4)² utilisez alors *Viola tricolor* (pensée sauvage) comme draineur des émonctoires. C'est un draineur polyvalent du foie, des intestins, des reins et de la peau. C'est également un anti-inflammatoire, un dépuratif et un laxatif léger [1, 3].

Cas 2 : bronchite chez une femme de 47 ans

Une femme de 47 ans vient pour une bronchite de survenue brutale avec fièvre et toux grasse productive. Elle a des antécédents

de cheveux ternes et des ongles fragiles. Si vous n'êtes pas sûr de la façon de traiter le terrain neuroendocrinien de la bronchite (voir *The Theory of Endobiogeny*, Volumes 2 et 4)² drainez le pancréas et le rein. Ceci peut être effectué avec une association d'*Agrimonia eupatoria* (aigremoine) et d'*Avena sativa* (avoine) ou de *Viola tricolor* (pensée sauvage).

Références

1. Lapraz JC, Carillon A, Charrié JC, et al. Plantes médicinales : Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique. Paris, Lavoisier Tec et Doc, 2017.
2. Greaves M. Gemmotherapy and oligotherapy regenerators of dying intoxicated cells: Tridosha of cellular regeneration. Philadelphia, Xlibris Corp, 2002.
3. Duraffourd C, Lapraz JC. Traité de phytothérapie clinique : Médecine et endobiogénie. Paris, Masson, 2002.

2. NdE : traduction française en cours.

Les syndromes d'adaptation

La science de l'adaptation commence à se développer en une branche distincte de la médecine... nous aurons besoin de spécialistes en stress et en adaptation... le spécialiste du stress devra consacrer une bonne partie de son temps à l'étude de la médecine interne, de la physiologie et de la pathologie expérimentales, de l'allergie, de la neurologie, de l'endocrinologie, et ainsi de suite. Néanmoins, l'immensité de la matière liée aux problèmes de stress nécessitera sans aucun doute la formation de spécialistes susceptibles d'être consultés dans le domaine des maladies.

Hans Selye, *Le stress et le syndrome général d'adaptation*, 1950 [1]

Introduction

La seule constante de la vie est le changement. Toute maladie trouve son origine dans la façon dont l'organisme va résister à ce qui est, ainsi que dans les réponses d'adaptation qu'il va opposer à ce qui menace son intégrité, soit sous forme d'implosion, soit sous forme de maintien en l'état ou d'explosion. La capacité de s'adapter et la faculté de sélectionner la réponse d'adaptation appropriée sont les principes fondamentaux qui gèrent tout système. La possibilité de mobiliser la réponse adaptative au degré optimal en intensité et en durée est essentielle pour permettre à tout organisme de maximiser ses chances de survie et d'assurer sa reproduction. L'organisme est en permanence engagé dans une nécessité de réponse d'adaptation afin de maintenir son homéostasie. Le médecin endobiogéniste doit pouvoir identifier les différents états d'adaptation dans lesquels se trouve le patient. C'est fondamental pour pouvoir déterminer le choix, l'intensité, et la durée du traitement à appliquer, ainsi que les résultats escomptés.

L'adaptation doit être comprise comme le processus de modification du niveau de fonctionnement de l'équilibre interne de l'organisme. Les demandes d'adaptation trouvent leur origine en trois espaces différents. Le premier est le milieu intérieur : les besoins généraux indispensables à la survie et au fonctionnement optimal de l'organisme dans l'espace et dans le temps. Le second est le milieu extérieur : la réponse de l'organisme à son environnement et les exigences que celui-ci impose à l'individu en fonction aussi de facteurs d'espace, de temps, de gravité, etc. Le troisième est le système nerveux central (SNC), qui établit une évaluation hiérarchique des réponses à apporter entre les exigences de l'intérieur et celles de l'extérieur.

Il existe quatre types généraux de réponses d'adaptation chez les organismes biologiques d'organisation supérieure : type 1 : les réflexes instantanés ; type 2 : les syndromes d'adaptation immédiate, à court terme, de façon chronique et le syndrome général d'adaptation (SGA) de l'endobiogénie ; type 3 : les syndromes de l'adaptation chronobiologique circadienne, saisonnière, et les changements évolutifs

qui incluent certaines adaptations circannuelles de la fonction endocrinienne ; type 4 : les états adaptatifs (Figure 12-1).

La première demande d'adaptation auquel est confronté l'organisme concerne le milieu intérieur général qui correspond au fonctionnement du corps en tant qu'automate physiologique – tel un sujet anencéphalique – et qui inclut aussi le fonctionnement métabolique structurel général du cerveau et du tronc cérébral. Ce milieu intérieur est soumis à une variabilité dans son fonctionnement métabolique pour deux raisons : le cours naturel de la croissance et de la sénescence, et le traitement des nutriments et de leurs déchets. Ces événements nécessitent à eux seuls une adaptation constante de l'état de l'équilibre interne. Ainsi, si un sujet en bonne santé devait être placé dans une chambre fermée hermétiquement, placé sous sédation et intubé mais approvisionné en nourriture par une sonde nasogastrique, il serait malgré tout toujours soumis à une série d'ajustements réguliers et répétitifs de son équilibre interne.

La deuxième demande d'adaptation provient du milieu extérieur. Le milieu extérieur exerce trois types de sollicitations sur l'organisme : entraînement, engagement et entrée (Figure 12-2). Le premier type correspond à la demande d'entraînement des rythmes de toutes les entités et processus impliqués dans la construction de ce que nous appelons « la nature ». Il existe une fausse compréhension de la réalité – peut-être vue seulement sous l'angle des humains – qui nous fait considérer que nous ne sommes *ni une partie de la nature, ni issus d'elle*, mais simplement *dans la nature*. Ainsi, on a créé une construction mentale qui considère qu'il faut lutter contre la nature et on a le sentiment collectif que le reste des autres entités et processus à l'œuvre dans la Nature adhèrent de façon instinctive à cette vision. Nous préférons utiliser le terme « Nature », écrit avec une majuscule, entendu comme la somme de toutes les communautés vivantes sur la Terre, y compris les humains. La vie au sens universel a sa propre périodicité et rythmicité.

Le type de demande externe le plus fréquent auquel l'organisme est confronté est une adaptation aux rythmes externes dans lesquels nous baignons. La vie s'exprime de façon hiérarchique, à multi-niveaux dans des échelles de temps non uniformes [2]. Cela se manifeste dans le déploiement de la vie, dans les champs morphogéniques, ainsi que dans le fonctionnement intrinsèque de chaque unité de fonction, aussi petite soit-elle. Ces échelles de temps peuvent être additives ou compétitives, séquentielles ou simultanées, ou intégrées en une combinaison de ces quatre qualités. Ainsi, le simple fait d'exister crée une demande d'adaptation de nos rythmes internes à ceux qui nous sont extérieurs, que ce soit du fait de notre propre espèce, ou de celui d'autres espèces, ou de rythmes terrestres ou de cycles célestes (lunaire, solaire, etc.). Face à ces demandes, l'organisme est confronté à une possibilité tripartite de réponse : entraîner, tolérer ou hiberner, dont chacune nécessite son propre type de processus d'adaptation.

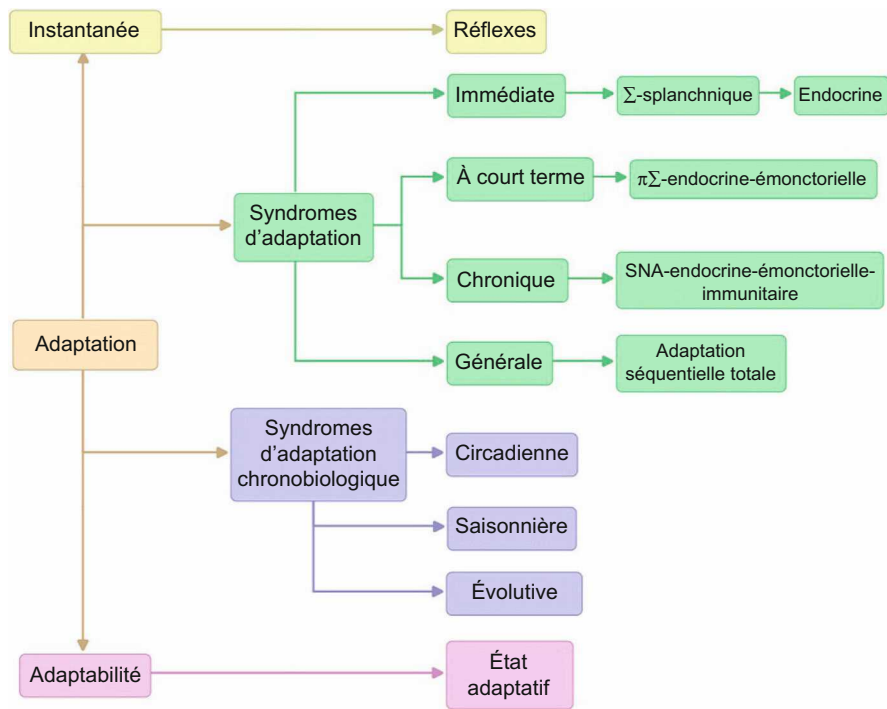


FIGURE 12-1. Résumé des types d'adaptation selon la théorie de l'endobiogénie. Voir le texte pour plus de détails. Σ , sympathique ; $\pi\Sigma$, para-sympathique ; SNA, système nerveux autonome ; Endo, endocrinien. (© 2015 Groupe de recherche en biologie des systèmes. SBRG)

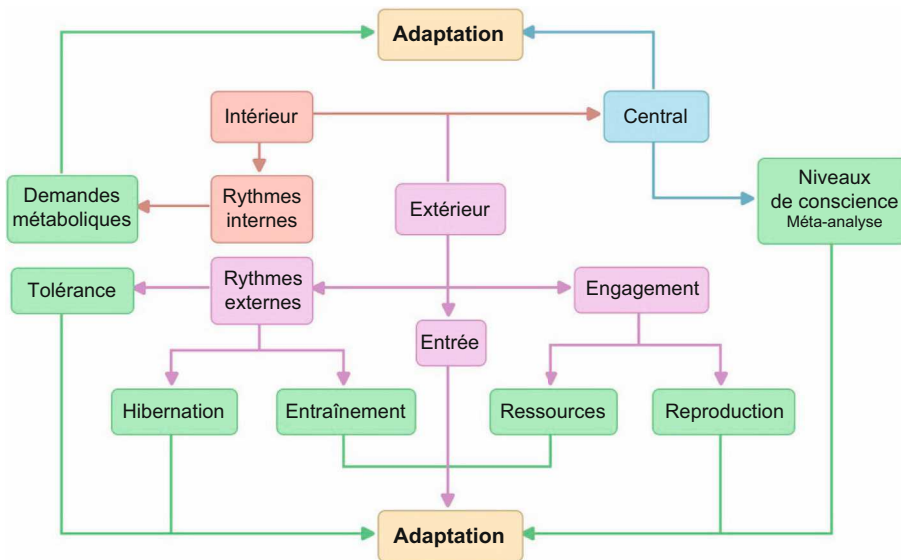


FIGURE 12-2. Exigences d'adaptation imposées à l'organisme par l'extérieur. (© 2015 Groupe de recherche en biologie des systèmes. SBRG)

La deuxième menace extérieure est l'engagement. Chaque entité dans son état matérialisé a un besoin de sécurité, de nourriture et de reproduction – et il en va de même pour toutes les autres entités. Ainsi, dans un monde où les lieux, les ressources et les partenaires sont restreints, et où la production, la quantité et la qualité des moyens à disposition ont une valeur déterminante, il est inévitable que les organismes, que ce soit au sein d'une même espèce ou entre des espèces différentes, s'affrontent mutuellement pour accéder à ces ressources. L'anticipation, la menace ou l'utilisation

de l'agression nécessitent des changements incessants de l'état de l'équilibre interne, tant pour l'agresseur que pour le sujet agressé.

La troisième menace extérieure est l'entrée. L'organisme est un système fermé mais ouvert sur le monde qui l'entoure. Chaque fois que nous écartons nos narines pour respirer, que nous ouvrons la bouche pour manger, notre anus pour déféquer et nos urèbres pour uriner, ou que simplement nous utilisons notre peau comme plus grand organe d'échange métabolique et de détoxification, nous nous exposons à l'entrée de micro-organismes. Le défi

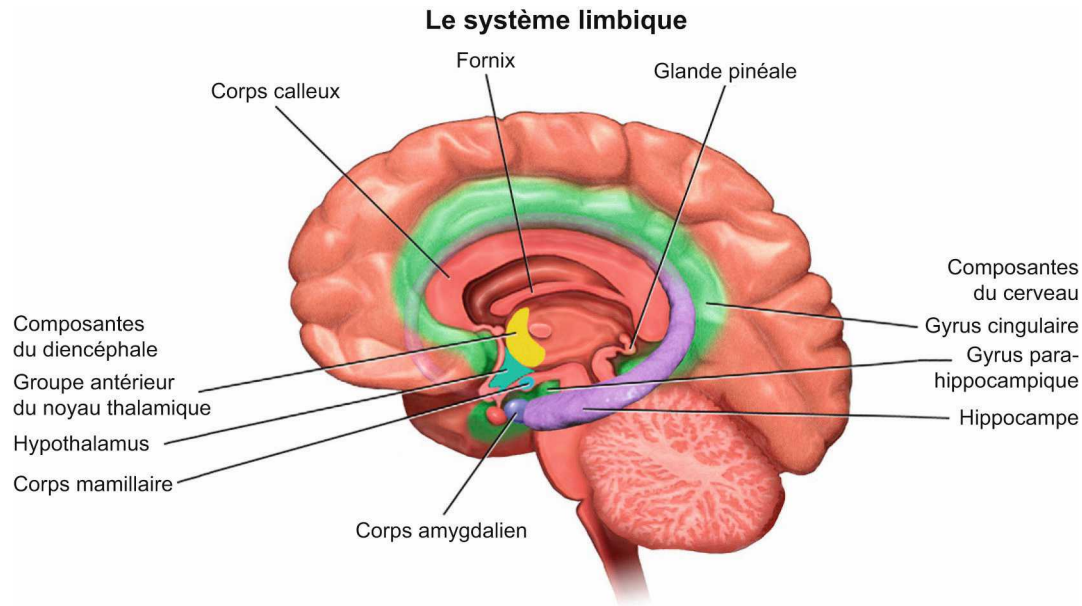


FIGURE 12-3. Des parties du système limbique sont représentées dans la zone centrale inférieure du dessin : amygdale et hippocampe. (Source : personnel de Blausen.com (2014). Galerie médicale de Blausen Medical 2014. WikiJ. Med. 2014; 1 (2). doi : 10.15347 / wjm / 2014.010 [CC BY 3.0] de Wikimedia Commons.)

pour tout organisme est que la seule façon de survivre c'est de risquer la mort à chaque instant en s'ouvrant. L'énergie provient du milieu extérieur. Le traitement de l'énergie entraîne des produits métaboliques qui doivent être évacués de notre organisme. C'est un rappel de notre concept de « l'homme dans l'environnement » où nous sommes l'environnement et le micro-organisme est l'entité qui se perçoit comme étant simplement « dans » un système écologique qui, en même temps, le soutient et l'agresse.

Le troisième lieu qui gère les demandes d'adaptation de l'équilibre interne est le système nerveux central. Le SNC est le carrefour de trois niveaux de conscience. Il traite les informations à partir de l'état du milieu interne en ce qui concerne l'équilibre interne physiologique, et en regard de celles fournies par le milieu extérieur grâce à ses facultés de perception, ainsi que les informations sur la localisation spatiale de l'organisme en interaction avec l'environnement extérieur. Ensuite, il traite les informations selon les processus de traitement des informations – un méta-état de conscience – qu'il s'agisse d'un état de conscience liminal, supra-liminal ou subliminal.

Région limbique

La région limbique est l'espace capital où se fait l'intégration des syndromes d'adaptation et du fonctionnement du SNC, du SNA et des systèmes endocriniens (Figure 12-3). Il est appelé « limbique » parce que les informations échangées et traitées dans cette région représentent le seuil liminal de conscience de tous les éléments cognitifs, émotionnels et physiologiques, toutes choses considérées comme particulièrement humaines dans leur complexité et aussi leur possibilité d'incohérence. Le système limbique est le lieu de la conscience évanescence et des instincts, des fonctions endocrines et autonomes, des émotions et de la

précognition, de la perception et de l'intuition, de la mémoire et de l'oubli, de la motivation et de l'inhibition, du plaisir et de la douleur (et des deux à la fois), et du mouvement et de l'immobilité.

À ce carrefour, l'expérience d'être, comme l'écrivit Nietzsche, *Menschliches, allzumenschliches* (« humain, trop humain ») se manifeste. Le système limbique intègre l'expérience physiologique de la vie avec les perceptions psychologiques de l'être en vie pour créer des valeurs hiérarchiques qui influencent les syndromes d'adaptation d'une manière dont des chercheurs comme Claude Bernard, Selye, et d'autres physiologistes expérimentaux anciens n'ont pas tenu compte. En résumé, l'adaptation est le processus par lequel l'équilibre interne est modifié. Ce qui sollicite le changement peut être de trois origines : le milieu interne lui-même, le milieu extérieur et les états de conscience, et les conséquences qui en résultent sur les pensées et les émotions (Figure 12-4).

Capacité tampon

La capacité tampon est la capacité de mise en réserve. Elle permet aux réponses adaptatives d'être plus efficaces afin que l'organisme puisse revenir à son état de fonctionnement antérieur sans que son homéostasie ne soit perturbée. Lorsque l'individu doit faire face à un état adaptatif au cours duquel il est amené à établir un nouvel état d'équilibre, la capacité tampon augmente la capacité de son organisme à tolérer cet état avec une perturbation minimale de son activité. Quand la capacité tampon diminue progressivement, l'organisme entre dans des états précritiques puis critiques de déséquilibre qui se manifestent par la maladie (voir Chapitre 13). La capacité tampon comprend des éléments structurels et fonctionnels (Figure 12-5).