

40. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*. 2012;15(11):1475-84.
41. Tombeau Cost K, Unternaehrer E, Plamondon A, et al. Thinking and doing: the effects of dopamine and oxytocin genes and executive function on mothering behaviours. *Genes Brain Behav*. 2017;16(2):285-95.
42. Ivell R, Ludwig M, Tribe RM, Ravinder A. Oxytocin. In: *Encyclopedia of reproduction*, 2nd Edition. Vol 2: Elsevier, 2018:597-606.
43. Mastorakos G, Antoniou-Tsigkos A. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH): physiology and its involvement in pathophysiology. In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of endocrine diseases* (Second Edition). Vol 3. Elsevier, 2018:48-55.
44. Qi J, Yang JY, Song M, Li Y, Wang F, Wu CF. Inhibition by oxytocin of methamphetamine-induced hyperactivity related to dopamine turnover in the mesolimbic region in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2008;376(6):441-8.
45. Vizi ES, Volbekas V. Inhibition of dopamine of oxytocin release from isolated posterior lobe of the hypophysis of the rat; disinhibitory effect of beta-endorphin/enkephalin. *Neuroendocrinology*. 1980;31(1):46-52.
46. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocrine Rev*. 2011;32(3):317-55.
47. Hinson J, Raven P, Chew S. 5 – The adrenal glands, Part I: The adrenal medulla. In: Hinson J, Raven P, Chew S, eds. *The Endocrine system* (Second Edition). Churchill Livingstone, 2010:53-60.
48. Hannah-Shmouni F, Koch CA. Adrenal Cortex; Physiology. In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of endocrine diseases* (Second Edition). Vol 3. Elsevier, 2018:48-55.
49. Nussey S, Whitehead S. In: *Endocrinology: An integrated approach*. Oxford, 2001.
50. de Kloet ER, Meijer OC, de Nicola AF, de Rijk RH, Joels M. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:124-45.
51. Miller JG. *Living systems*. New York, McGraw-Hill, 1978.
52. Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joels M. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J Endocrinol*. 2011;209(2):153-67.
53. Yehuda R, Pratchett LC, Elmes MW, et al. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface Focus*. 2014;4(5):20140048.
54. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(9):518-30.
55. Looijestijn J, Blom JD, Aleman A, Hoek HW, Goekoop R. An integrated network model of psychotic symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:238-50.
56. Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol*. 2000;405(1-3):397-406.
57. Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, et al. Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *J Neurochem*. 2007;103(3):1102-10.
58. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. 2008;88(3):1183-241.
59. Parmentier R, Kolbaev S, Klyuch BP, et al. Excitation of histaminergic tuberomammillary neurons by thyrotropin-releasing hormone. *J Neurosci*. 2009;29(14):4471-83.
60. Ingle DJ. The biologic properties of cortisone: a review. *J Clin Endocrinol Metab*. 1950;10(10):1312-54.
61. Hedayat K, Lapraz JC, Schuff BM, et al. A novel approach to modeling tissue-level activity of cortisol levels according to the theory of Endobiogeny, applied to chronic heart failure. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2018;1(1):3-8.
62. Copinschi G, Caufriez A. Hormonal circadian rhythms and sleep in aging. In: *Encyclopedia of endocrine diseases*, 2nd Edition, Elsevier, 2018.
63. Hinz B, Hirschelmann R. Rapid non-genomic feedback effects of glucocorticoids on CRF-induced ACTH secretion in rats. *Pharm Res*. 2000;17(10):1273-7.
64. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allerg Clin Immunol*. 2013;132(5):1033-44.
65. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):416-40.
66. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(8):768-72.
67. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.
68. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2008;396(1-2):66-9.
69. Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):985-91.
70. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009;24(5):785-91.
71. Kulak CA, Baz-Hecht M, Nieves J, Shen V, Lindsay R, Cosman F. Responses of urinary N-telopeptide and renal calcium handling to PTH infusion after treatment with estrogen, raloxifene, and tamoxifen. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(4):263-71.
72. Ernst M, Schmid C, Froesch ER. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(7):2307-10.
73. DiSilvio L, Jameson J, Gamie Z, Giannoudis PV, Tsiridis E. In vitro evaluation of the direct effect of estradiol on human osteoblasts (HOB) and human mesenchymal stem cells (h-MSCs). *Injury*. 2006;37 (Suppl 3):S33-42.
74. 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.
75. Juszczak GR, Stankiewicz AM. Glucocorticoids, genes and brain function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:136-68.
76. Kamei T, Toriumi Y, Kimura H, Ohno S, Kumano H, Kimura K. Decrease in serum cortisol during yoga exercise is correlated with alpha wave activation. *Percept Mot Skills*. 2000;90(3 Pt 1):1027-32.
77. von Dadelszen P, Watson RW, Noorwali F, et al. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia, and normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):408-14.

78. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):173-82.
79. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allerg Clin Immunol.* 1994;94(6 Pt 2):1202-13.
80. Yoshimura C, Miyamasu M, Nagase H, et al. Glucocorticoids induce basophil apoptosis. *J Allerg Clin Immunol.* 2001;108(2):215-20.
81. Thorn GW, Forsham PH, et al. A test for adrenal cortical insufficiency; the response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. *J Am Med Assoc.* 1948;137(12):1005-9.
82. Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev.* 1999;51(2):213-340.
83. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):555-8.
84. Garofalo R, Dorris A, Ahlstedt S, Welliver RC. Peripheral blood eosinophil counts and eosinophil cationic protein content of respiratory secretions in bronchiolitis: relationship to severity of disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5(2):111-7.
85. Kim CK, Kim SW, Kim YK, et al. Bronchoalveolar lavage eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in acute asthma and acute bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(5):591-7.
86. Kim HH, Lee MH, Lee JS. Eosinophil cationic protein and chemokines in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and non-RSV bronchiolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22(1):37-42.
87. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood.* 2007;110(5):1578-86.
88. Priftis KN, Papadopoulou A, Liatsis E, Katsikas D, Nicolaidou P, Kanariou M. Serum eosinophil cationic protein and CD23 in acute RSV bronchiolitis. *Med Sci Monit.* 2005;11(10):CR493-7.
89. Rosenberg HF. RNase A ribonucleases and host defense: an evolving story. *J Leukoc Biol.* 2008;83(5):1079-87.
90. Rosenberg HF, Domachowski JB. Eosinophils, ribonucleases and host defense: solving the puzzle. *Immunol Res.* 1999;20(3):261-74.
91. Rosenberg HF, Domachowski JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol.* 2001;70(5):691-8.
92. Thorne KJ, Richardson BA, Veith MC, Tai PC, Spry CJ, Butterworth AE. Partial purification and biological properties of an eosinophil-activating factor. *Eur J Immunol.* 1985;15(11):1083-91.
93. Mingomataj EC. Eosinophil-induced prognosis improvement of solid tumors could be enabled by their vesicle-mediated barrier permeability induction. *Med Hypotheses.* 2008;70(3):582-4.
94. Aguilera-Aguirre L, Bacsí A, Saavedra-Molina A, Kurosky A, Sur S, Boldogh I. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2009;183(8):5379-87.
95. Heidenfelder B, Johnson M, Hudgens E, et al. Increased plasma reactive oxidant levels and their relationship to blood cells, total IgE, and allergen-specific IgE levels in asthmatic children. *J Asthma.* 2009;46(7):687-91.
96. Kahn JE, Dutoit-Lefevre V, Duban-Deweert S, et al. Comparative proteomic analysis of blood eosinophils reveals redox signaling modifications in patients with FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia. *J Proteome Res.* 2011;10(4):1468-80.
97. Kuo Chou TN, Li YS, Lue KH, et al. Genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with childhood asthma. *J Asthma.* 2010;47(5):532-8.
98. Lee YA, Shin MH. Mitochondrial respiration is required for activation of ERK1/2 and caspase-3 in human eosinophils stimulated with hydrogen peroxide. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19(3):188-94.
99. Tripathi P, Nair S, Singh BP, Arora N. Mutated glutathione S-transferase in combination with reduced glutathione shows a synergistic effect in ameliorating oxidative stress and airway inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):839-44.
100. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune responses. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:174-87.
101. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune regulation by histamine. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(6):735-40.
102. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.* 2000;55(7):603-13.
103. Sabag N, Castrillon MA, Tchernitchin A. Cortisol-induced migration of eosinophil leukocytes to lymphoid organs. *Experientia.* 1978;34(5):666-7.
104. Ohtsu H. Progress in allergy signal research on mast cells: the role of histamine in immunological and cardiovascular disease and the transporting system of histamine in the cell. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):347-53.
105. Ochensberger B, Daepf GC, Rihs S, Dahinden CA. Human blood basophils produce interleukin-13 in response to IgE-receptor-dependent and -independent activation. *Blood.* 1996;88(8):3028-37.
106. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature.* 1998;392(6671):90-3.
107. Singer JW, Samuels AI, Adamson JW. Steroids and hematopoiesis. I. The effect of steroids on in vitro erythroid colony growth: structure/activity relationships. *J Cell Physiol.* 1976;88(2):127-34.
108. Adelson E, Rheingold JJ, Crosby WH. The platelet as a sponge: a review. *Blood.* 1961;17:767-74.
109. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(5):403-412.
110. Tennant M, McGeachie JK. Platelet-derived growth factor and its role in atherogenesis: a brief review. *Aust N Z J Surg.* 1991;61(7):482-8.
111. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 (Suppl 7):3-14.
112. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol.* 2004;25(9):489-95.
113. Saxena SP, McNicol A, Brandes LJ, Becker AB, Gerrard JM. A role for intracellular histamine in collagen-induced platelet aggregation. *Blood.* 1990;75(2):407-14.
114. Hernandez E, Talamantes E, Kirimis E. An Approach to Thrombocytopenia in the Hospital. *Hospital Medicine Clinics.* 2013;2(3):e422-e436.
115. d'Amours P, Leblanc P, Boulet LP. Chronic eosinophilic pneumonia associated with thrombocytosis and pleural effusion. *CMAJ.* 1990;142(8):837-9.
116. Nishimori M, Tsunemine H, Maruoka H, et al. Marked Thrombocytosis in Chronic Eosinophilic Pneumonia and Analysis of Cytokine Mechanism. *J Clin Exp Hematop.* 2015;55(2):97-102.

117. Santhosh-Kumar CR, Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA. Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *J Intern Med.* 1991;229(6):493-5.
118. Dougherty TF, Frank JA. The quantitative and qualitative responses of blood lymphocytes to stress stimuli. *J Lab Clin Med.* 1953;42(4):530-7.
119. Fain JN, Dodd A, Novak L. Enzyme regulation in gluconeogenesis and lipogenesis. Relationship of protein synthesis and cyclic AMP to lipolytic action of growth hormone and glucocorticoids. *Metabolism.* 1971;20(2):109-18.
120. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99-126.
121. Bailey JL, Wang X, Price SR. The balance between glucocorticoids and insulin regulates muscle proteolysis via the ubiquitin-proteasome pathway. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6):220-3.
122. Tiao G, Fagan J, Roegner V, et al. Energy-ubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is regulated by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1996;97(2):339-48.
123. Smith OL, Wong CY, Gelfand RA. Influence of glucocorticoids on skeletal muscle proteolysis in normal and diabetic-adrenalectomized eviscerated rats. *Metabolism.* 1990;39(6):641-6.
124. Xu C, He J, Jiang H, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2009;23(8):1161-70.
125. Lacasa D, Agli B, Giudicelli Y. Permissive action of glucocorticoids on catecholamine-induced lipolysis: direct « in vitro » effects on the fat cell beta-adrenoreceptor-coupled-adenylate cyclase system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;153(2):489-97.
126. Kawai A, Kuzuya N. Effects of glucocorticoids on hormone-stimulated lipolysis and calcium uptake in the adipose cells. *Horm Metab Res.* 1981;13(4):224-8.
127. Berdanier CD. Role of glucocorticoids in the regulation of lipogenesis. *FASEB J.* 1989;3(10):2179-83.
128. Diamant S, Shafir E. Modulation of the activity of insulin-dependent enzymes of lipogenesis by glucocorticoids. *Eur J Biochem.* 1975;53(2):541-6.
129. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(1):111-5.
130. Kleeman CR, Levi J, Better O. Kidney and adrenocortical hormones. *Nephron.* 1975;15(3-5):261-78.
131. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol.* 2014;4(3):965-94.
132. Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
133. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(3):98-102.
134. Epstein D, Wetzel RC. Chapter 2 – Cardiovascular physiology and shock. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al., eds. *Critical heart disease in infants and children (Second Edition)*. Mosby, 2006:17-72.
135. Coutinho AE, Brown JK, Yang F, et al. Mast cells express 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a role in restraining mast cell degranulation. *PLoS One.* 2013;8(1):e54640.
136. Labrie F, Labrie C. DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species. *Climacteric.* 2013;16(2):205-13.
137. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22(3):185-212.
138. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res.* 2013;16(4):285-94.
139. Pepe GJ, Albrecht ED. *Steroid Endocrinology of Pregnancy.* Glob. libr. women's med., 2008.
140. Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122-33.
141. Chen LX, Carr BR. The human fetal adrenal gland – A review of its function and development. In: Skinner MK, ed. *Encyclopedia of reproduction.* Vol 3. Academic Press, 2018:399-405.
142. Stewart PM, Newell-Price JDC. Chapter 15: The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier, 2016:489-555.
143. Al-Turk W, Al-Dujaili EA. Effect of age, gender and exercise on salivary dehydroepiandrosterone circadian rhythm profile in human volunteers. *Steroids.* 2016;106:19-25.
144. Jones RE, Lopez KH. Chapter 4-The male reproductive system. In: Jones RE, Lopez KH, eds. *Human reproductive biology.* 3rd ed. Amsterdam; Boston, Elsevier Academic Press, 2006:xviii, 604 p.
145. Jones RE, Lopez KH. Chapter 5-Sexual differentiation. In: Jones RE, Lopez KH, eds. *Human reproductive biology.* 3rd ed. Amsterdam; Boston, Elsevier Academic Press, 2006:xviii, 604 p.
146. Tomasino D. The psychophysiological basis of creativity and intuition: accessing « the zone » of entrepreneurship. *International Journal of Entrepreneurship and Small Business.* 2007.
147. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension.* 2005;46(6):1227-35.
148. Yoshimura M, Takahashi H, Takashina R, et al. Effect of prostaglandin E1 on renin and aldosterone in hypertensive patients. *Endocrinol Jpn.* 1979;26(4):481-6.
149. Csukas S, Hanke CJ, Rewolinski D, Campbell WB. Prostaglandin E2-induced aldosterone release is mediated by an EP2 receptor. *Hypertension.* 1998;31(2):575-81.
150. Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: expectations and reality. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(8):933-40.
151. Reincke M. Anxiety, Depression, and Impaired Quality of Life in Primary Aldosteronism: Why We Shouldn't Ignore It! *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):1-4.
152. De Mello WC. Chapter 9 – Renin angiotensin aldosterone and hearth function. In: Schisler J, Lang CH, Willis MS, eds. *Endocrinology of the heart in health and disease: Integrated, cellular and molecular endocrinology of the heart.* 2017:285-315.
153. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology.* 1997;138(4):1512-9.
154. Mulrow PJ. Angiotensin II and aldosterone regulation. *Regul Pept.* 1999;80(1-2):27-32.
155. Niu X, Xue Y, Li X, et al. Effects of angiotensin-(1-7) on the proliferation and collagen synthesis of arginine vasopressin-stimulated rat cardiac fibroblasts: role of mas receptor-calcineurin-NF-kappaB signaling pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(6):536-42.
156. Atarashi K, Franco-Saenz R, Mulrow PJ, Snajdar RM, Rapp JP. Inhibition of aldosterone production by atrial natriuretic factor. *J Hypertens Suppl.* 1984;2(3):S293-5.

157. Brands MW, Freeman RH. Aldosterone and renin inhibition by physiological levels of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol.* 1988;254(6 Pt 2):R1011-6.
158. Elliott ME, Goodfriend TL. Inhibition of aldosterone synthesis by atrial natriuretic factor. *Fed Proc.* 1986;45(9):2376-81.
159. Resende AC, Ballejo G, Salgado MC. Role of non-nitric oxide non-prostaglandin endothelium-derived relaxing factor(s) in bradykinin vasodilation. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(9):1229-35.
160. Armstead WM. Role of nitric oxide and cAMP in prostaglandin-induced pial arterial vasodilation. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):H1436-40.
161. Crumly HJ, Jr., Pinder RM, Hinshaw WB, Goldberg LI. Dopamine-like renal and mesenteric vasodilation caused by apomorphine 6-propylnorapomorphine and 2-amino-6, 7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene. *Nature.* 1976;259(5544):584-7.
162. Goldberg LI, Sonnevile PF, McNay JL. An investigation of the structural requirements for dopamine-like renal vasodilation: phenylethylamines and apomorphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;163(1):188-97.
163. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946;6:117-230.

Chapitre 7

Axe gonadotrope

Introduction

L'axe gonadotrope est un axe anabolique ayant deux objectifs généraux : le maintien et la propagation de la vie. C'est l'axe initiateur du métabolisme. Il gère l'anabolisme des protéines, en particulier à l'intérieur de la cellule. Pour assurer un apport adéquat de l'énergie requise par cet effort anabolique, il sollicite des lipides et des glucides pour l'oxydation de l'ATP. Ainsi, les axes thyroïdienne (lipolyse) et somatotrope (glucose) sont liés par une chaîne de réponses compensatoires (Figure 7-1).

L'axe gonadotrope régule les tissus issus du mésoderme embryonnaire. Ces tissus sont riches en protéines et/ou sont directement stimulés par les hormones gonadotropes. Par exemple, les androgènes gonadiques stimulent la formation et l'excrétion de globules rouges, d'origine mésodermique [1-7]. Les autres structures d'origine mésodermique sont les tissus conjonctifs, les os, le cartilage, les membranes synoviales et les enveloppes sereuses des cavités corporelles [8]. Selon la théorie de l'endobiogénie, l'axe gonadotrope initie la construction *de novo*, la reconstruction et la restauration des tissus en général et celle des tissus mésodermiques en particulier. Alors que le sexe féminin constitue l'état sexuel de base de l'être humain (voir chapitre 6), la LH et les androgènes correspondent, eux, à l'activité de base dans l'axe gonadotrope, comme il sera démontré plus loin.

Il existe 9 hormones de l'axe gonadotrope communes aux hommes et aux femmes tout au long de la vie :

1. Hypothalamus : GnRH : gonadolibérine
2. Hypophyse :
 - a. FSH : hormone folliculo-stimulante
 - b. LH : hormone lutéinisante
3. Gonade :
 - a. Œstrogènes : estradiol, œstriol, estrone
 - b. Progestérone
 - c. Androgènes gonadiques : testostérone, dihydrotestostérone (DHT)

Schématiquement et fonctionnellement, il existe trois différences clés entre l'axe corticotrope et l'axe gonadotrope.

L'axe gonadotrope (Tableau 7-I et voir ci-dessous) :

1. **Est anabolique de nature**, action renforcée par les relations agonistes-antagonistes, compétitives-additives de ses hormones périphériques. L'axe corticotrope est majoritaire-

ment catabolique mais contient les germes de l'anabolisme (par ses stéroïdes anaboliques et l'aldostérone).

2. **Possède deux hormones hypophysaires (FSH, LH)** en raison de la nature de l'anabolisme et du dimorphisme sexuel. En revanche, l'axe corticotrope a de multiples hormones hypophysaires : ACTH, dérivés de la POMC, vasopressine, ocytocine. La figure 7-1, pour des raisons de simplicité, ne montre que l'ACTH, la principale hormone hypophysaire de stimulation du cortex surrénalien.
3. **Libère une hormone pendant la première boucle (œstrogène) et deux dans la deuxième boucle (progestérone, androgène)**. L'axe corticotrope, lui, en libère deux pendant le premier tour de boucle (cortisol, DHEA) et une dans le second (aldostérone).

GnRH : gonadolibérine

Emplacement : hypothalamus.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 7-2) :

- Stimulation :
 - déclin de la FSH (le cortisol retarde l'excrétion)
 - activine
 - déclin des œstrogènes
 - déclin de la LH (le cortisol retarde l'excrétion)
 - déclin de la progestérone
 - androgènes
 - TRH
 - leptine.
- Inhibition :
 - ACTH (retarde l'excrétion)
 - augmentation de la FSH
 - inhibine
 - augmentation des œstrogènes
 - augmentation de la LH.
- Régulation :
 - endorphines.

Objectif : la GnRH a pour but de stimuler la sécrétion et l'excrétion de la FSH et de la LH afin de garantir la possibilité générale du maintien de la structure et des moyens de reproduction.

Mécanisme : alors que la GnRH est la seule hormone gonadotrope hypothalamique, elle régule l'expression de deux

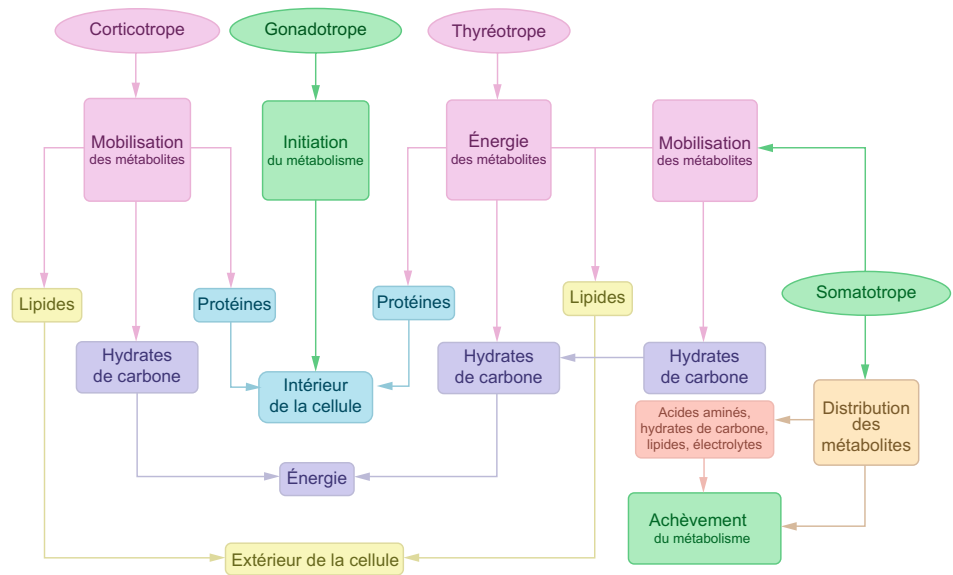


FIGURE 7-1. Régulation gonadotrope du métabolisme des protéines. L'axe sollicite des protéines pour l'intérieur de la cellule. L'ADN, les enzymes, etc., sont de nature protéique. Les axes thyroïdienne et gonadotrope suivent à leur tour pour compléter le métabolisme. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

TABLEAU 7-1. Comparaison des principales différences entre les axes corticotrope et gonadotrope.				
1 ^{re} boucle	Corticotrope		Gonadotrope	
Hypothalamus	CRH		GNRH	
Hypophyse antérieure	ACTH		FSH	
Hormone de l'organe cible	Cortisol	DHEA	Œstrogènes	
2 ^e boucle	Corticotrope		Gonadotrope	
Hypothalamus	CRH		GNRH	
Hypophyse antérieure	ACTH		LH	
Hormone de l'organe cible	Aldostérone		Progestérone	Androgènes

hormones hypophysaires. L'indication du temps de la libération de la FSH par rapport à la LH se fait par l'amplitude et la fréquence de la libération de la GnRH. La GnRH est libérée sous forme de neuro-hormone et détruite par autolyse en quelques minutes, ce qui permet de varier fréquemment le rythme de sa libération.

Tout au long de la vie, la GnRH présente un profil de libération pulsatile. La chronologie de sa libération communique également à l'hypophyse des informations distinctes de celles basées sur son amplitude et sa fréquence [9]. En général, une impulsion de basse fréquence et d'amplitude élevée favorise la FSH et une impulsion de faible amplitude et de haute fréquence favorise la LH (Figure 7-3) [10]. Les trois autres axes influencent également la libération de GnRH en la bloquant, en la retardant ou en la stimulant, ou en influençant la réponse hypophysaire à la GnRH (voir chapitre 10) notamment la prolactine [11-13].

Le modèle de version par défaut de la GnRH chez les adultes favorise la stimulation de la LH [14, 15]. De notre point de vue, c'est une évolution qui permet de conserver l'énergie dans l'orga-

nisme. Si la FSH était préférée comme hormone hypophysaire par défaut, il y aurait une boucle infinie d'initiation du métabolisme *via* les œstrogènes. En l'état actuel des choses, une augmentation de l'activité des androgènes périphériques incite la pulsativité de la GnRH à ralentir afin de favoriser une production *compensatoire* d'œstrogènes. De même, la prolactine en tant qu'hormone somatotrope favorise la production de LH par rapport à la FSH afin de faciliter la fin du métabolisme.

La relation entre les œstrogènes et la GnRH est plus complexe. Les œstrogènes entretiennent une relation biphasique. Une baisse des œstrogènes en présence d'opioïdes centraux rétablit la production de GnRH à basse fréquence, ce qui favorise la relance des œstrogènes par la FSH [9]. Dans l'hypophyse, les hormones inhibitrices et les activines étalonnent l'activité supplémentaire de la FSH [16]. Au fur et à mesure que le niveau des œstrogènes augmente, la transcription de la LH est favorisée [9]. La TRH (l'hormone thyroïdienne hypothalamique) favorise également la production de GnRH à basse fréquence pour relancer l'activité œstrogénique. Selon la

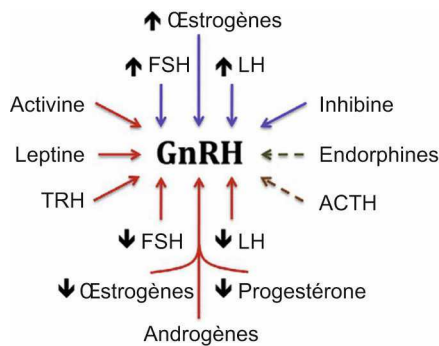


FIGURE 7-2. Régulation de la GnRH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche verte en pointillés : régule ; flèche marron en pointillés : retarde. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

réflexion physiologique intégrative endobiogénique, la logique est de privilégier un environnement anabolique capable de gérer les métabolites mobilisés à la fois par les propres actions de la TRH et celles des autres hormones situées dans l'axe thyroïdien (à savoir, la thyroxine). Au cours des diverses phases de la vie et compte tenu des dimorphismes sexuels, il existe des variations supplémentaires d'amplitude, de fréquence et de réponse périphérique. Il est à noter que la fœtogenèse, la petite enfance et la gonadopause sont des périodes de prédominance relative de la FSH par rapport à la LH avec une activité endocrinométabolique périphérique des œstrogènes et des androgènes diminuée quantitativement. Chez la femme, la période de fécondité est illustrée par un degré élevé de variation mensuelle de la LH supérieure à celle de la FSH, ce qui confirme notre hypothèse selon laquelle la ligne lutéale est l'état par défaut de l'axe gonadotrope chez l'homme adulte fertile mature (Figure 7-4) [15].

La désynchronisation de la GnRH dans le fonctionnement général du système endocrinien peut entraîner divers troubles

d'excès (puberté précoce, syndrome des ovaires polykystiques) ou d'insuffisance gonadotrope (retard de puberté, aménorrhée, infertilité) (Figure 7-5).

En raison de la nature complexe du cycle menstruel en prévision de la fertilité possible chaque mois, la GnRH chez la femme est soumise à une variation constante et périodique de fréquence et d'amplitude, conditionnée à la fois par des facteurs intra-axiaux et par des facteurs radiaux et horizontaux. Ainsi, au cours de nos 40 années de pratique clinique, nous avons observé que les femmes apparaissent comme plus sensibles aux désordres de désynchronisation d'origine gonadotrope tout au long de leur vie à partir d'états adaptatifs qui se sont installés à la suite de demandes chroniques et variables. Ces troubles peuvent être spontanés ou dus aux cycles menstruels ou à la physiologie de la péri-grossesse, ou d'origine iatrogène à cause des contraceptifs oraux et d'autres thérapies hormonales substitutives. Les exemples incluent aussi l'hyperœstrogénisme participant à l'apparition de désordres auto-immuns et allergiques, l'hyperandrogénisme associé et son rôle dans les fibromes utérins, ainsi que des troubles de sur- et de sous-sollicitation du cortex surrénal induisant métrorragies et dépression. En outre, l'installation locale, régionale et systémique de la congestion que ces états hormonaux génèrent contribue à expliquer la fréquence accrue de la cellulite, de la congestion pelvienne avec dissociation neuro-végétative (pieds et mains présentant des discordances de température et de circulation) et la présence de troubles lymphatiques-et veineux plus fréquents chez la femme que chez l'homme.

FSH : hormone folliculo-stimulante

Emplacement : hypophyse antérieure gonadotrope.

Composition : glycoprotéine à deux unités, α et β . Contrairement à la GnRH et à toutes les hormones corticotropes centrales qui sont des polypeptides, la FSH appartient à une famille

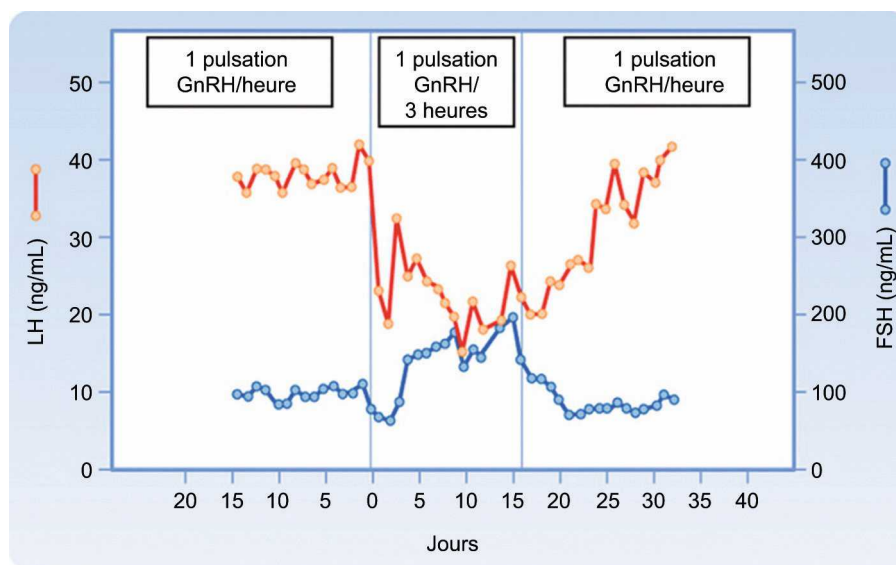


FIGURE 7-3. Profils de pulsativité de la GnRH lors de l'excrétion de LH et de FSH. Les effets de la pulsativité de la GnRH sont discutés dans le texte. (Reproduit de Bruce Koeppe, Bruce Stanton. *Berne and Levy Physiology*, 6e édition. Elsevier © 2009)

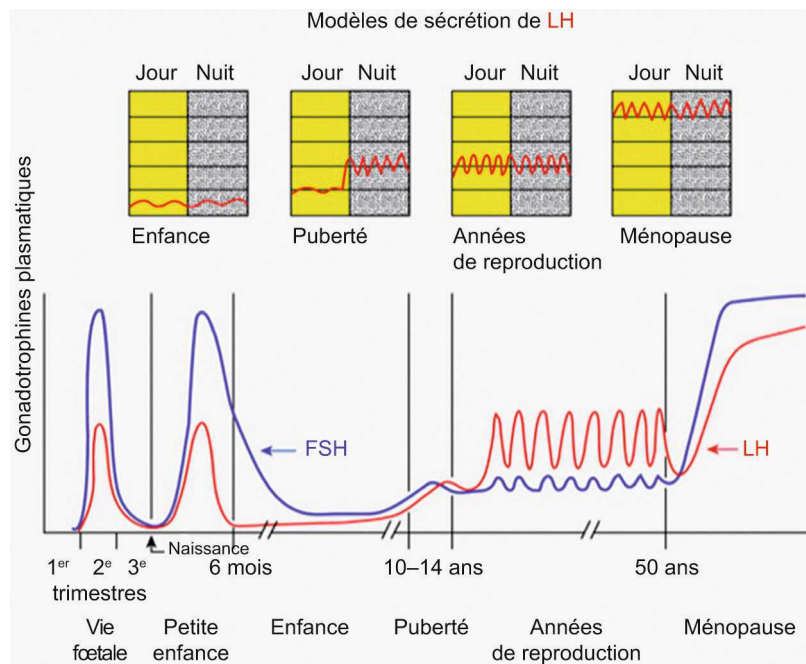


FIGURE 7-4. Variabilité de la FSH, de la LH tout au long de la vie chez les femmes. Les schémas d'excrétion de la FSH et de la LH varient beaucoup selon les cycles circadiens et au cours des grandes phases de la vie. Au cours de la fœtogenèse, la FSH prédomine, car les androgènes sont dérivés du cortex surrénalien. Pendant les années de reproduction, c'est le contraire. Notez que la production totale et la fréquence de variation sont la clé de la fertilité. (Reproduit de Barbara L. Hoffman et al., Williams Gynecology, 3ème édition. © McGraw-Hill Education.)

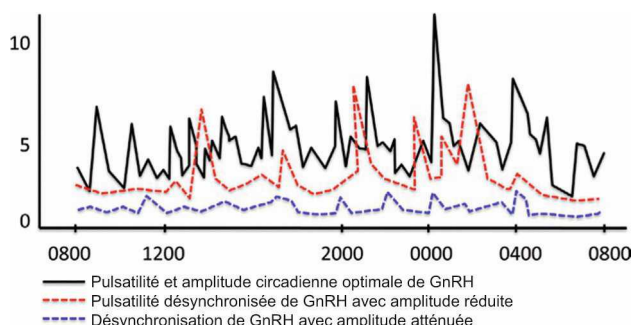


FIGURE 7-5. Rythmes circadiens synchronisés et désynchronisés de la GnRH. Les rythmes circadiens optimaux de la GnRH sont notés en noir. L'amplitude et la fréquence varient tout au long de la journée, avec un pic distinct après minuit (0000). Les lignes pointillées rouge et bleue représentent différents types de modèles de désynchronisation. (© 2018 Systems Biology Research Group.)

d'hormones glycoprotéiques. Cette famille comprend la FSH, la LH, la hCG (gonadotrophine chorionique humaine, une hormone de type LH) et la TSH (hormone stimulant la thyroïde). Elle possède une unité α commune mais chaque hormone de la famille possède une unité β unique, propre à son récepteur [17].

Régulation (Figure 7-6) :

- Stimulation :
 - activine
 - GnRH de basse fréquence
 - réduction des œstrogènes
 - progestérone

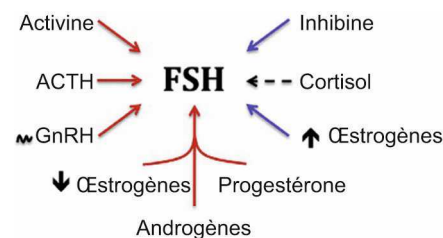


FIGURE 7-6. Régulation de la FSH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche noire en pointillés : bloque la libération. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- androgènes
- ACTH.
- Inhibition :
 - inhibine
 - œstrogènes
 - cortisol (bloque la sécrétion).

Objectif : la FSH est le facteur initiateur de la structure et de la reproduction de l'organisme. La FSH stimule la sécrétion et l'excrétion des œstrogènes. La finalité la plus primaire, fondamentale et constante de cette activité est l'initiation du métabolisme cellulaire général au niveau de la transcription pour la production d'éléments structuraux tels que les organites, les enzymes, le noyau et l'ADN qui sont tous des structures à base de protéines. La reproduction est un événement rare par rapport à la demande constante d'anabolisme protéique, malgré la préparation à la fécondation que les femmes subissent chaque mois.

Mécanisme

Semblable aux actions de l'ACTH dans la glande surrénale, la FSH régule le taux d'entrée et le métabolisme du cholestérol dans les gonades. Chez la femme, cela se produit à l'intérieur des follicules. Chez l'homme, exclusivement dans les cellules de Sertoli. La FSH stimule également plusieurs enzymes qui transforment l'hormone intermédiaire androstènedione en diverses formes d'œstrogènes (Figure 7-7) [18]. Comme indiqué précédemment, la LH est le véritable régulateur et garant de la fonction gonadotrope, en fin de compte indirectement des œstrogènes et de la progestérone et directement des androgènes gonadiques.

Des polymorphismes génétiques régionaux existent à la fois pour la sous-unité β de la FSH et pour le récepteur de la FSH, les différences les plus notables étant observées entre les populations de l'Asie du Sud-Est et de l'Europe, ce qui a un impact sur l'apparence exomorphique et la fonction endomorphique. Ces variations ont démontré de nombreux effets : 1) FSH : taux sériques, 2) gamétogénèse, 3) fertilité chez l'homme et la femme, 4) régulation du cycle menstruel chez la femme [19]. De plus, la glycosylation post-traductionnelle et la charge électrique influencent la puissance de la FSH [10]. De telles observations corroborent la notion endobiogénique selon laquelle l'évaluation des effets nets réels d'une hormone est plus efficace pour modéliser l'activité réalisée que le seul chiffre de son niveau sérique.

Activité

La FSH joue un rôle complémentaire lié à l'activité des œstrogènes. Au sein des cellules, elle favorise la mitose, prévient l'apoptose et favorise la prolifération des cellules [20]. Comme le supposait le Dr Duraffourd, le résultat de ce type d'activité fait que la FSH crée une congestion nutritive autour des tissus, en particulier ceux des muqueuses, telles que celles des sinus et des intestins. Une réponse œstrogénique insuffisante à la FSH peut, par exemple, conduire à un état d'hyper-FSH dans la tentative d'ajuster l'activité œstrogénique, provoquant secondairement une congestion des muqueuses, comme cela se produit dans la

maladie de Crohn (voir ci-dessous et *The Theory of Endobiogeny*, volume 3, chapitre 11¹).

Historiquement, il y a eu quatre lacunes dans les recherches menées en endocrinologie qui rendent difficile de citer la littérature scientifique pour étayer les observations suivantes qui résultent d'une réflexion physiologique intégrative menée selon la théorie de l'endobiogénie. La première lacune est que les recherches sur les hormones ont été menées sur des hormones individuelles isolées d'autres hormones, alors que la physiologie cellulaire est complexe et multifactorielle [21]. La deuxième, d'avoir eu recours à des modèles animaux où la physiologie n'est pas similaire à celle de l'homme. Un exemple simple est la question de la stéroïdogénèse à partir du cholestérol. Les humains utilisent principalement les lipides de basse densité (LDL) tandis que chez le rat, ce sont les lipides de haute densité (HDL) [22]. Un autre exemple concerne la production de DHEA dans le cortex surrénalien humain par rapport à celle d'autres primates ou de rats [23]. Un troisième exemple est la création d'un état artificiel de déficience en organes-cibles créé chez des animaux auparavant en bonne santé, tels que les rats ovariectomisés, suivis par une observation conduite à court terme sur les changements de fonction induits [24]. Ces états manipulés ne reflètent pas les années de détérioration ou de dysfonctionnement qui, eux, se sont progressivement installés dans le corps humain et, de ce fait, les conclusions de ces études ne doivent pas être considérées comme fiables en pratique clinique. La troisième lacune est l'administration de doses pharmacologiques d'une hormone, avec observation des effets induits, là où souvent la posologie pharmacologique a des effets opposés à ceux de la posologie physiologique [25]. Enfin, dernière lacune, une grande partie de la recherche sur les hormones, en particulier sur les hormones gonadotropes, a été axée sur l'activité des mécanismes de *feed-forward*, de *feed-through* et de *feed-back* de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, alors que chaque axe hypothalamique et hypophysaire a des sites d'action en dehors de son propre axe [26, 27]. Ainsi, le nombre d'études scientifiques pouvant être référencées dans une discussion sur la physiologie intégrative peut parfois faire défaut, et certainement être insuffisant pour le

1. NdE : traduction française en cours.

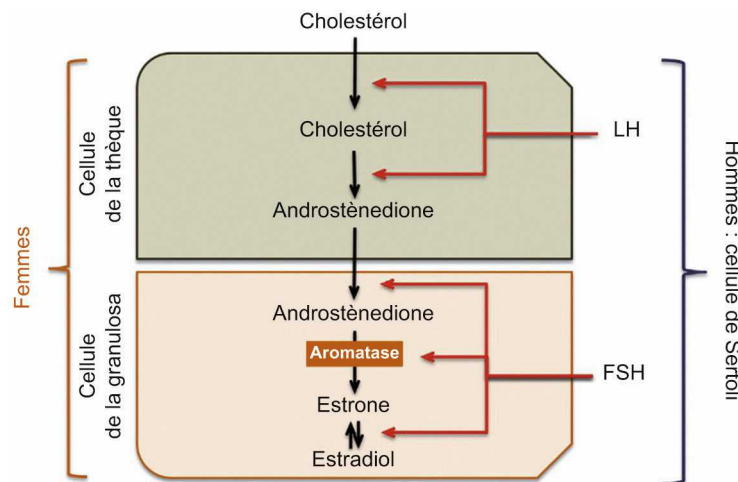


FIGURE 7-7. Actions de la LH et de la FSH sur la production d'œstrogènes. L'androstènedione, produite par la cellule thécale, est transportée dans des cellules de la granulosa où elle est aromatisée en œstrogènes. L'estrone et l'estradiol sont inter-convertisibles. Voir le texte pour plus de détails. (© 2018 Systems Biology Research Group.)

type de rigueur qui a été – et devrait être – exigé des scientifiques. Notre présentation ci-dessous et dans d'autres chapitres de ce volume sont parfois enracinées dans notre réflexion et dans les observations cliniques que nous avons faites au cours des 40 dernières années. Des recherches devront être menées à l'aide de nouvelles méthodologies qui prennent en compte la théorie de la complexité et la physiologie humaine intégrée.

Activité gonadotrope

Physiologie : la FSH augmente le nombre de récepteurs aux œstrogènes en périphérie, ce qui complète le rôle joué dans la production et l'excrétion des œstrogènes.

Pathophysiologie : selon le modèle endobiogénique de physiologie intégrative, la stimulation prolongée de la FSH par l'ACTH, la GnRH ou la TRH (*via* la GnRH) peut créer un état hyper-œstrogénique périphérique avec toutes les conséquences que cela implique. Une réponse insuffisante des œstrogènes périphériques peut favoriser un état hyper-FSH impliqué dans divers troubles, de la maladie de Crohn au psoriasis et à la cystite (*voir The Theory of Endobiogeny*, volume 3, chapitre 11)².

Activité thyroéotrope

Physiologie : la FSH influence l'activité thyroïdienne périphérique en fonction de la réponse anticipée des œstrogènes. Elle stimule la TSH par stimulation intra-pituitaire horizontale pour favoriser une élévation de la thyroxine (T4). La thyroxine augmente à son tour le taux des lipides libres et de calcium pour participer à l'anabolisme initié par les œstrogènes grâce à la FSH.

Pathophysiologie : par conséquent, ce raisonnement permet de comprendre que la FSH peut favoriser une suractivité chronique de la TSH, de la T4 et de l'hyperthyroïdie périphérique, ou au contraire de l'hypothyroïdie. Cette dernière est due à la formation d'anticorps provenant d'une sur-sollicitation de la thyroïde au-delà de sa capacité à produire des hormones au taux de la demande, de la quantité ou des deux.

Muqueuses

Physiologie : la FSH favorise l'hypertrophie des muqueuses et la congestion des tissus pour augmenter encore la quantité et la durée de fourniture des nutriments disponibles pour le métabolisme au sens général.

Pathophysiologie : la congestion des muqueuses peut entraîner une stase. La stase augmente le risque de divers types de troubles de la muqueuse : cystite, colite, sinusite, bronchite, etc.

Côlon

Physiologie : la FSH augmente l'absorption des protéines par le côlon ascendant et le côlon transverse proximal pour fournir des protéines aux œstrogènes en vue de leur utilisation.

Pathophysiologie : une activité FSH élevée peut entraîner une congestion muqueuse du côlon avec une colite localisée dans les zones mentionnées ci-dessus.

Immunité

Physiologie : la FSH, en assurant la régulation générale des protéines, joue un rôle dans la formation d'immunoglobulines, du complément et d'autres produits protéiques du système immunitaire. Elle régule également des éléments figurés du sang spécifiques de l'immunité, tels que les monocytes [28].

Pathophysiologie : une sur-sollicitation chronique de la FSH peut participer aux états hyper- et auto-immuns de deux façons. La première par la sur-sollicitation des protéines. La seconde par la relance de la TSH. La TSH joue un rôle dans la sollicitation du pancréas exocrine en augmentant l'absorption de protéines exogènes. Elle stimule les lymphocytes et la thyroïde ; toutes conditions favorables à la dysrégulation de l'immunité.

Fertilité

La FSH joue un rôle important dans la physiologie menstruelle, la grossesse et l'accouchement [29], qui sera discuté dans les chapitres correspondants de la *The Theory of Endobiogeny*, volume 2.

Morphologie

Le Dr Duraffourd a observé qu'une héli-hypertrophie droite du corps était liée à des troubles dans lesquels la FSH joue un rôle central au plan de la morphologie, de la personnalité et/ou de la fonctionnalité. Il a remarqué, entre autres, l'existence d'un lien entre la prédominance de l'activité de la FSH et la rondeur du corps de la femme et le recourbement des cils chez certains enfants et certaines femmes. Il a conclu qu'une prédominance relative de la FSH par rapport à la LH favorise une prédominance relative de tous les récepteurs endocriniens situé du côté droit du corps, ce qui entraîne une héli-hypertrophie droite.

LH, hormone lutéinisante

Emplacement : l'hypophyse antérieure, les cellules gonadotropes.

Composition : glycoprotéine.

Régulation (Figure 7-8) :

- Stimulation :
 - GnRH de haute fréquence
 - ↓ androgènes
 - ↓ progestérone

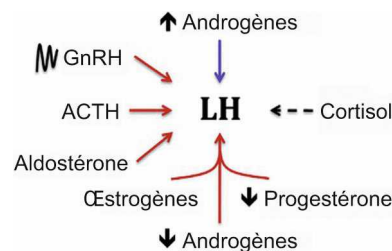


FIGURE 7-8. Régulation de la LH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche noire en pointillés : bloque la libération. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

2. NdE : traduction française en cours.

- œstrogènes
- ACTH
- aldostérone.
- Inhibition :
 - androgènes
 - cortisol (bloque la sécrétion).

Objectif : la LH gère l'achèvement du métabolisme et de la fertilité. La FSH régule une seule famille d'hormones périphériques : les œstrogènes (dont il existe trois formes actives principales). La LH gère deux types d'hormones périphériques complètement différentes : la progestérone et les androgènes. Il existe deux formes actives d'androgènes : la testostérone et la dihydrotestostérone. Ainsi, une seule hormone hypophysaire, la LH, stimule 2 classes de stéroïdes anabolisants produisant 3 hormones périphériques différentes. La clé de l'activité résultante est la co-localisation d'autres facteurs.

Mécanisme : la LH, de façon similaire à la FSH et à l'ACTH, stimule l'absorption et l'utilisation du cholestérol pour la production de progestérone et d'androgènes [18].

Activité

La LH joue un rôle clé en assurant la régulation et la finalisation de l'anabolisme. Grâce à ses productions périphériques, elle assure une durée suffisante à l'activité des œstrogènes dans la première boucle et à celle des androgènes dans la seconde boucle (*voir* Progestérone).

Morphologie

Comme le Dr Duraffourd l'a observé pour l'hémi-hypertrophie droite du corps, il a noté une relation entre l'hémi-hypertrophie gauche et l'existence d'une prédominance lutéale dans la personnalité, la morphologie et/ou la qualité des tissus. Selon ses conclusions, cela reflète la prédominance relative de la LH par rapport à la FSH dans la prolifération de tous les récepteurs du côté gauche du corps pendant la fœtogenèse. Un exemple de femme lutéale est une femme qui est plus encline à poursuivre sa carrière professionnelle après avoir eu des enfants et qui présente une angulation plus nette et moins courbée des traits du visage (*voir* chapitre 14 pour une discussion plus nuancée des données fournies par l'examen physique, et *The Theory of Endobiogeny*, volume 3, chapitre 3³ pour une liste détaillée des aspects psychologique, historique, physique et de la biologie des fonctions reliés à l'axe gonadotrope).

Introduction aux gonades et aux hormones périphériques

Les hormones gonadotropes périphériques sont au nombre de 6 (Figure 7-9).

1. Œstranes
 - a. Œstradiol
 - b. Œstriol
 - c. Œstrone

3. NdE : traduction française en cours.

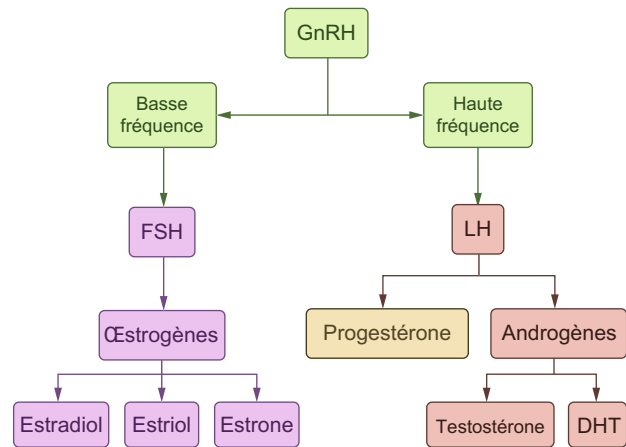


FIGURE 7-9. Hormones gonadotropes selon la pulsativité de la GnRH. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

2. Prégnes
 - a. Progestérone
3. Androstanes
 - a. Testostérone
 - b. Dihydrotestostérone

L'activité métabolique et organométabolique de ces hormones s'exerce de différentes façons. L'*activité métabolique* fait référence aux actions des hormones gonadiques périphériques. Les œstrogènes initient le métabolisme. La progestérone vient à un deuxième moment pour le réguler. Les androgènes gonadiques interviennent au troisième temps pour finaliser l'anabolisme. L'*activité organométabolique* est la production de ces hormones à partir du cholestérol dans les gonades. La progestérone est une hormone lutéale dérivée du cholestérol, issue de la prégnénolone [30]. Elle est la mère des œstrogènes et des androgènes gonadiques par l'intermédiaire de l'androstènedione (*voir* figure 7-7) [31]. Toutes les voies du métabolisme peuvent déboucher sur la production d'œstrogènes : production gonadique *via* l'estriol, la testostérone ou la DHT, et conversion intra-crinologique de la DHEA surrénalienne. Les œstrogènes sont produits en plus grande quantité entre la puberté et la gonadopause [32]. Ce qui est propre aux gonades par rapport aux autres glandes endocrines périphériques est que le lieu de production, la structure et la fonction sont différents chez le mâle et la femelle (c'est-à-dire, testicules et ovaires).

Œstrogènes

Emplacement : gonades :

- Femelle : ovaires, cellules de la granulosa
- Mâle : testicules, cellules de Sertoli.

Composition : stéroïde C18.

Régulation (Figure 7-10) :

- Stimulation :
 - FSH.
- Réduction des niveaux sériques :
 - Cortisol.

- Régulation :
 - progestérone
 - TRH (sensibilise les cellules aux œstrogènes)
 - prolactine (ouvre les récepteurs périphériques aux œstrogènes).

Objectif : les œstrogènes initient le métabolisme cellulaire et sollicitent des protéines pour la construction d'éléments cellulaires liés à la fois à la structure et à la fonction. Ils jouent également un rôle clé dans la fertilité et la gamétogenèse chez la femme et l'homme.

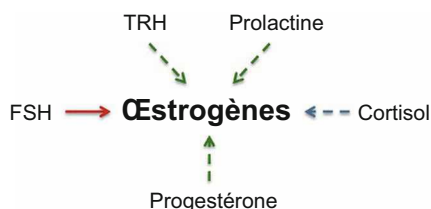


FIGURE 7-10. Régulation des œstrogènes. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche verte en pointillés : régule ; flèche bleue en pointillés : réduit les taux sériques. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Mécanisme : les œstrogènes agissent par le biais de mécanismes génomiques et non génomiques qui affectent le métabolisme cellulaire (Figure 7-11). Ils initient la transcription de divers segments de l'ADN directement ou indirectement à travers des seconds messagers [33]. Une fois de plus, la chronologie est la clé pour que la cellule produise un anabolisme suffisant.

Selon le schéma développé par le Dr Duraffourd, dans le premier tour de boucle, des facteurs de croissance somatotropes (IGF, hormone de croissance) calibrent les activités des œstrogènes en augmentant la pénétration et l'utilisation d'acides aminés, de lipides et d'électrolytes. Dans le deuxième tour de boucle, la progestérone et les androgènes complètent la sollicitation et l'utilisation des protéines. À la fin du deuxième tour de boucle, l'entrée de glucose sous les effets de l'insuline permet une augmentation de la production d'ATP *de novo* et de l'énergie cellulaire nécessaires à la satisfaction de la demande cellulaire, au mouvement du cytosquelette, etc.

En ce qui concerne les trois types d'œstrogènes, on peut dire que l'œstradiol est celui produit en plus grande quantité au cours de la période de fertilité [32]. L'œstradiol est

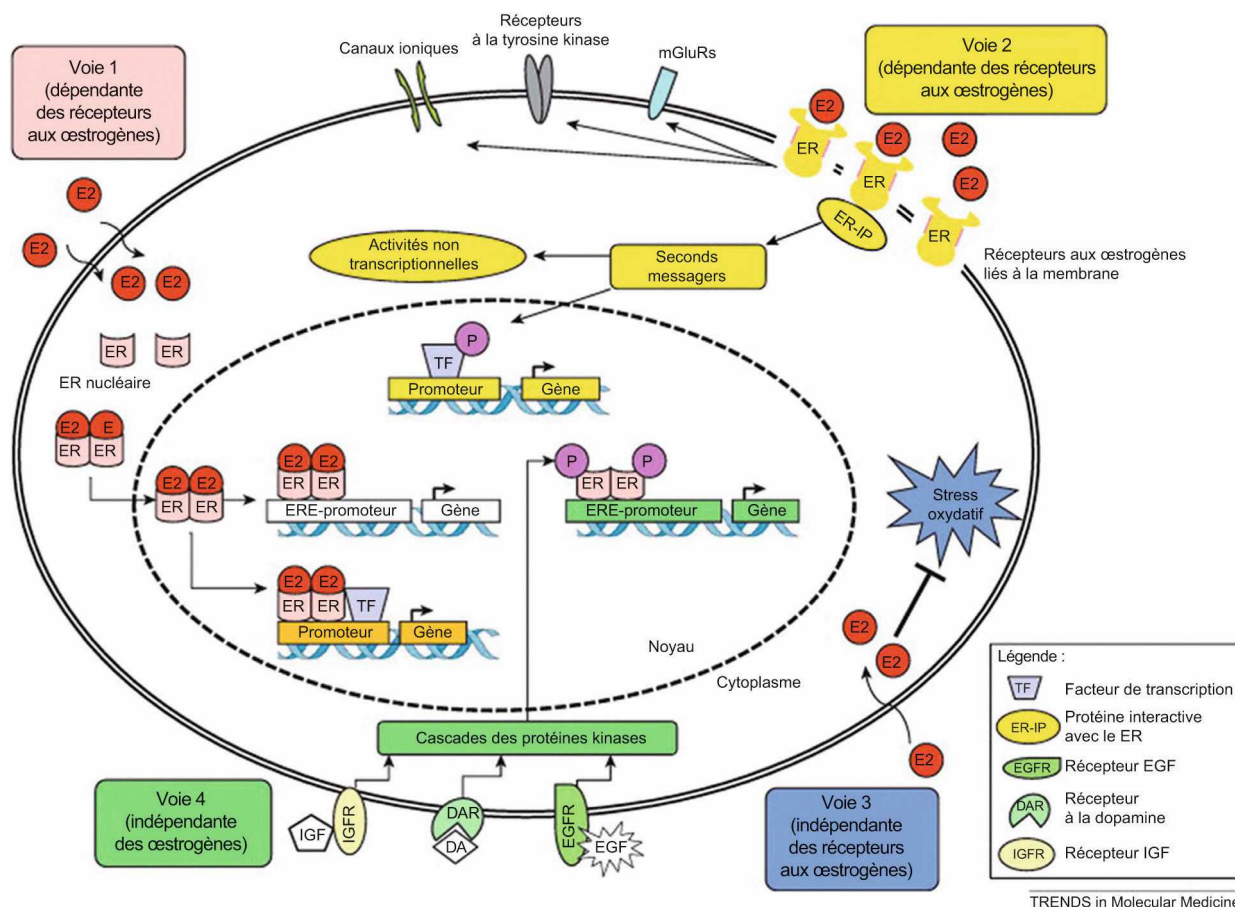


FIGURE 7-11. Actions cellulaires des œstrogènes. La voie 1 est génomique : les œstrogènes pénètrent dans le cytosol, se lient aux récepteurs nucléaires des œstrogènes (ER), se transloquent dans le noyau et affectent la transcription des gènes. La voie 2 (en haut à droite) est mixte : les œstrogènes se lient aux récepteurs membranaires et activent les seconds messagers, qui ont des effets non génomiques ou génomiques. La voie 3 (en bas à droite) est purement non génomique, la voie 4 (en bas à gauche) est indépendante des œstrogènes. (Reproduit de Jie Cui, Yong Shen, Rena Li. Synthèse des œstrogènes et voies de signalisation au cours du vieillissement : de la périphérie au cerveau. Trends in Molecular Medicine, 19/3 (2013), 197-209. © 2012 Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.007>)

fabriqué à partir de la testostérone. Après la ménopause, l'œstriol, dérivé de l'androstènedione – et souvent de la DHEA – est produit en plus grande quantité. Ceci implique un plus grand rôle de l'aromatisation périphérique des stéroïdes non-œstrogéniques en œstrogènes pendant la gonadopause. La pulsatilité mensuelle et l'amplitude de la production d'œstrogènes également varient de façon considérable tout au long du cycle de la vie, notamment chez la femme.

Limites des mesures quantitatives des œstrogènes

Du point de vue endobiogénique, les mesures quantitatives en général et celles des divers types d'œstrogènes, en particulier, ne sont pas indicatives de leurs effets réels sur le métabolisme. L'activité œstrogénique implique des fonctions endocriniennes, métaboliques et tissulaires, à la fois génomiques et non génomiques par nature. Elles peuvent se produire dans les ovaires, dans les glandes surrénales et grâce à des conversions périphériques dans divers tissus [34, 35]. Le scénario de la production d'œstrogènes (centrale *versus* périphérique, surrénalienne *versus* gonadique *versus* hépatique) varie en fonction des facteurs héréditaires, de l'âge et du statut de parturition, et est affecté par les perturbateurs endocriniens [34, 37]. On a identifié plusieurs formes actives des œstrogènes ainsi que divers degrés d'activité de leurs métabolites. Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes (α , β) qui ont une activité opposée en ce qui concerne la prolifération cellulaire et diverses fonctions métaboliques [38]. Il existe des polymorphismes génétiques dans le métabolisme p450 des œstrogènes [39-41], ainsi que dans la sensibilité des récepteurs, la concentration, le taux d'activité de l'aromatase et les effets non génomiques. En résumé, tous ces facteurs créent un véritable défi pour la détermination des effets métaboliques qualitatifs des œstrogènes quand on mesure les taux sériques d'hormones actives ou les taux de métabolites dans l'urine [42-48]. Dans leur revue du métabolisme des œstrogènes, Zhu et Connery concluent :

« Les études qui identifient les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux qui influencent le métabolisme des œstrogènes sur, ou près des récepteurs œstrogéniques dans les cellules-cibles peuvent être d'une importance considérable, car ces facteurs pourraient profondément modifier les effets biologiques des œstrogènes de façon complexe en fonction des voies métaboliques affectées et des activités biologiques des métabolites qui sont formés. De tels effets ne doivent pas être associés à un profil modifié des métabolites des œstrogènes présents dans le sang ou dans l'urine. » [45].

Selon la théorie de l'endobiogénie, les mesures quantitatives de chaque type d'œstrogènes ne constituent pas une évaluation fiable de leur impact global sur le métabolisme. Elles n'évaluent ni les effets intrinsèques ni les effets synergiques avec d'autres facteurs cataboliques et anaboliques. Elles n'évaluent même pas le rendement organotissulaire des gonades. Les œstrogènes

peuvent provenir de la conversion périphérique de la DHEA dans le foie, du tissu adipeux ou d'autres parties du corps, ou de la conversion intracellulaire de la testostérone ou de l'œstradiol [49, 50]. Lors de l'évaluation de la sémiologie des œstrogènes, il peut exister des anomalies en relation avec les niveaux sériques des œstrogènes. En d'autres termes, lors de l'examen clinique on peut être devant une femme qui manifeste des signes d'hypo-œstrogénisme, telle que peau sèche, sécheresse vaginale et perte de cheveux, mais chez laquelle on peut trouver de l'œstradiol sérique normal ou élevé, ou inversement. L'examen physique, conduit selon une réflexion endobiogénique, demeure un point capital d'investigation et d'évaluation et permet une appréhension plus réelle de l'état du terrain actuellement géré par le système neuroendocrinien.

Activité

Métabolisme cellulaire. Les œstrogènes initient le métabolisme des protéines pour la structure et la fonction des cellules, comme discuté ci-dessus.

Activité tissulaire générale. De plus, certains tissus, organes et éléments circulants de l'organisme sont de nature protéinique et, par conséquent, les œstrogènes jouent un rôle particulier dans leur formation, leur entretien, leur réparation et leur restauration [38].

Une réflexion endobiogénique permet de conclure que les œstrogènes déterminent la texture des tissus. Le mot texture est dérivée du mot latin signifiant « tisser ». Ainsi, il exprime la façon dont les tissus sont interconnectés ou reliés les uns aux autres. Il concerne également la sensation ou la composition de la surface d'un objet. Les œstrogènes contribuent à la souplesse, l'élasticité et la résistance des structures internes et externes dans leur formation intrinsèque et dans leur relation fonctionnelle avec d'autres structures [51].

Les œstrogènes influencent directement les activités impliquées par la FSH, comme indiqué ci-dessus [38] :

1. Surfaces muqueuses
2. Immunoglobulines
3. Fertilité
4. Os : ostéogenèse et croissance du cartilage
5. Muscles : croissance et texture musculaire
6. Cardiovasculaire :
 - a. vasodilatation
 - b. décharge électrique : les œstrogènes diminuent le taux de dépolarisation en abaissant le seuil de déclenchement
7. Dimorphismes sexuels

Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés de manière diffuse dans le SNC, et jouent un rôle dans l'activité divergente du SNC qui, culturellement et physiologiquement, manifeste une expression sexuellement dimorphique [52] :

1. Gyrus cingulaire : considération de davantage d'options dans la prise de décision
2. Cortex préfrontal : qualité émotionnelle de la pensée
3. Cortex insulaire : connaissances instinctuelles

4. Hippocampe : mémoire : rappel et contextualisation des événements
5. Substance grise péri-aqueducule : écoute et parole réflexives

En général, les œstrogènes favorisent l'analyse qualitative basée sur les relations plutôt que sur une évaluation fondée sur la hiérarchie.

Androgènes

Les androgènes sont à la base de la structure et initient les transitions à travers les grandes phases de la vie. En raison de leur rôle clé dans la formation, la survie et la reproduction de l'organisme, ils constituent la seule classe d'hormones dont la production est diversifiée en deux glandes différentes et est sous l'influence de deux hormones hypophysaires différentes provenant de deux axes endocriniens différents (Figure 7-12). De plus, les androgènes sont métaboliquement les précurseurs de ce qui assure leur propre réalisation : les œstrogènes (*voir ci-dessous*).

Emplacement :

- femelle : ovaires, cellules de la thèque interne ;
- mâle : testicules, cellules de Leydig.

Composition : C19 stéroïde.

Régulation (Figure 7-13) :

- Stimulation :
 - LH
 - insuline.
- Inhibition :
 - cortisol.

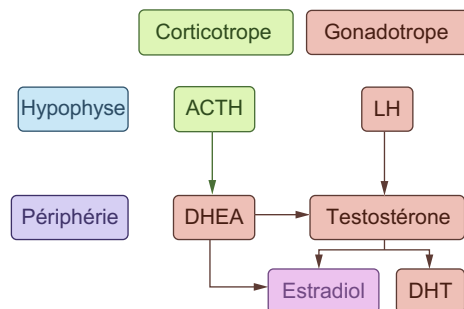


FIGURE 7-12. Diversification de la production des androgènes. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

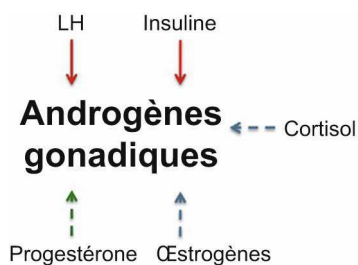


FIGURE 7-13. Régulation des androgènes gonadiques. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche verte en pointillés : régule ; flèche bleue en pointillés : réduit les taux sériques. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- Régulation :
 - progestérone
 - œstrogènes (par la globuline liant les hormones sexuelles SHBG).

Objectif : les androgènes gèrent l'achèvement du métabolisme. Par conséquent, la réalisation de l'anabolisme est directement sous l'influence des androgènes, et non pas sous celle des œstrogènes.

Mécanismes et actions

Les androgènes, comme les autres hormones stéroïdiennes, ont des effets génomiques et des effets non génomiques [53]. Les effets génomiques des androgènes sont les suivants [53] :

1. Cellulaire : apoptose
2. Muscles
 - a. Masse et densité des muscles squelettiques
 - b. Prolifération des muscles lisses
3. Os : allongement épiphysaire
4. Cartilage : fermeture du cartilage
5. Cardiovasculaire : vasorelaxation
6. Immunitaire
 - a. Migration des monocytes
 - b. Production des cellules sputueuses

Ces effets sont associés aux *niveaux sériques* des androgènes. Ils prennent des heures pour se produire et sont liés à de nombreuses actions classiques associées aux androgènes et réputées nocives lorsque ceux-ci sont dérégulés.

Les effets non génomiques des androgènes comprennent [54, 55] :

1. Muscles : relaxation des muscles lisses
2. SNC
 - a. Augmentation de la transmission du signal neuromusculaire *via* la régulation du calcium
 - b. Plasticité neuronale
3. Cellules : prolifération et migration cellulaire
4. Activité endocrino-métabolique : modulation des effets transcriptionnels des récepteurs classiques aux androgènes

Ces effets se produisent en quelques secondes. On pense que les mécanismes d'action impliquent un nouveau récepteur lié à la membrane, à l'activation du second messager et aux récepteurs de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Beaucoup d'effets non génomiques des androgènes sont physiologiquement bénéfiques et, à notre avis, ils expliquent les effets protecteurs des androgènes observés dans les études scientifiques publiées.

Ce qui est pertinent cliniquement, c'est que les médicaments qui bloquent l'activité des récepteurs aux androgènes ne peuvent pas bloquer ces effets non génomiques. Cela peut expliquer deux observations : 1) la variabilité de la réceptivité aux bloqueurs des androgènes, 2) les facteurs de risque et de protection contre la maladie ne peuvent être évalués de manière fiable ni par la mesure quantitative des androgènes sériques, ni par celle de la globuline liant les hormones sexuelles, ou encore par celle des taux d'androgènes libres, car leurs effets ne dépendent pas seulement de l'activité des récepteurs.

Il existe un certain nombre d'autres facteurs qui compliquent la comparaison des niveaux quantitatifs de testostérone (libre ou totale) avec la fonctionnalité androgénique réelle. Des études récentes ont démontré, *in vitro* ainsi qu'*in vivo*, une variabilité entre les sexes dans la sensibilité et la concentration des récepteurs aux androgènes dans divers tissus [55a]. Environ 5 % de la testostérone est convertie dans la cellule en dihydrotestostérone (DHT) ou en œstrogènes par des mécanismes intra-crinologiques.

En résumé, les effets individuels de la testostérone sur le corps peuvent varier selon :

1. Les effets génomiques
2. Les effets non génomiques
3. La concentration des récepteurs
4. La distribution des récepteurs
5. La tendance à la conversion intracellulaire entre la DHT et l'œstradiol

L'effet réel peut résulter soit d'une amplification des effets génomiques ou non génomiques (DHT), soit d'un effet de contre-équilibre (œstrogènes). Comme déjà discuté en détail, selon la théorie de l'endobiogénie, les effets en aval des androgènes sur le métabolisme seront un reflet plus précis de l'effet fonctionnel final des androgènes sur le métabolisme.

Les androgènes gèrent l'architecture de la structure en fonction de la densité de leurs récepteurs cellulaires, de leur nombre, leur vitesse de fonction, etc. Quelles que soient les actions initiées par les œstrogènes, ce sont les androgènes qui finalisent. Les androgènes suivent, dans l'ordre, les œstrogènes et l'effet total des androgènes est proportionnel à celui des œstrogènes dans la physiologie normale. Les androgènes influencent des aspects très particuliers de la biologie et de la physiologie liés à la structure et à la fonction de l'organisme. Comme les œstrogènes, ils influencent la vie pubertaire et post-pubertaire d'une manière sexuellement dimorphique en ce qui concerne la morphologie et le comportement. La détermination du type d'androgènes (DHEA, testostérone, dihydrotestostérone [DHT]) est pertinente, en particulier chez les hommes, car certaines structures organiques utilisent davantage l'une de ces hormones. Par exemple, la croissance de la prostate est principalement sous la gestion de la DHT (voir *The Theory of Endobiogeny*, volume 3, chapitre 7)⁴ [54].

En ce qui concerne le comportement, les androgènes, comme les œstrogènes, sont largement exprimés à travers le cerveau. Il existe des différences dans la taille, la fréquence et la rapidité de fonctionnement des différentes zones entre l'homme et la femme, avec également des variations intra-sexuelles. Les secteurs anatomiques suivants ont été identifiés avec une densité relativement plus importante de récepteurs aux androgènes chez l'homme que chez la femme [56] :

1. Hypothalamus : zone pré-optique médiale : quête sexuelle, initiation de l'érection
2. Carrefour temporo-pariétal : résolution de problèmes
3. Noyau pré-mamillaire dorsal : agression et protection territoriale
4. Zone cingulaire rostrale : réduction des expressions visibles des émotions
5. Zone tegmentale ventrale : motivation pour la récompense, liée à l'activité dopaminergique

4. NdE : traduction française en cours.

En général, les androgènes – en particulier la testostérone – favorisent une évaluation quantitative et hiérarchique basée sur l'autorité plutôt que sur une analyse qualitative fondée sur les relations. Les effets génomiques des androgènes, notés ci-dessus, comprennent non seulement la prolifération des neurones mais aussi leur stabilité. Les œstrogènes augmentent le pool calcique des os et abaissent les concentrations du calcium extracellulaire, ce qui altère la stabilité neuronale et favorise les états spasmophiles. Les androgènes ont l'effet inverse et peuvent donc réduire la tendance aux états spasmophiles. Certaines des actions spécifiques des androgènes sont résumées dans le tableau 7-II [57, 58].

Progestérone

Emplacement :

- Femelle : ovaires, cellules du corps jaune
- Mâle : testicules, cellules de Leydig

Composition : stéroïde C21.

Régulation (Figure 7-14) :

- Stimulation :
 - LH
 - DHEA (indirecte : LH, aromatisation en œstrogènes)
 - œstrogènes (relance de la LH).
- Inhibition :
 - T4.
- Régulation :
 - œstrogènes par la transcortine (CGB).

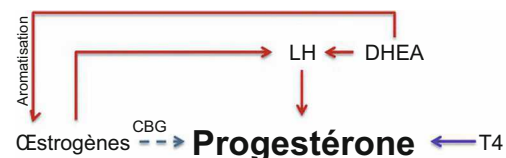


FIGURE 7-14. Régulation de la progestérone. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche bleue en pointillés : réduit les taux sériques. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Objectif : la progestérone est un régulateur de l'anabolisme et de la reproduction. Elle sert une double finalité, à la fois anti-androgénique et anti-œstrogénique (Figure 7-15). Elle favorise l'activité ostrogénique en étant anti-androgénique car elle retarde l'expression des androgènes. Dans le premier tour de boucle, cette action de la progestérone permet aux œstrogènes une durée d'action suffisante pour initier le métabolisme et mobiliser les protéines. Dans le deuxième tour de boucle, elle favorise les androgènes, ce qui empêche les œstrogènes d'influencer davantage la plénitude du métabolisme. Ces effets sont résumés dans le tableau 7-III. En ce qui concerne la fertilité, la progestérone joue un rôle clé dans l'ovulation et dans la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement, d'où le nom progestérone pour son rôle dans la gestation.

Mécanismes et actions

Les mécanismes généraux de la progestérone sont similaires à ceux déjà décrits pour les hormones stéroïdiennes. Il existe

TABLEAU 7-II. Résumé de l'activité des androgènes par type d'androgène.			
Effet	DHEA	Testostérone	DHT
Affinité du récepteur aux androgènes	1	10	30
Hydratation de la peau			Augmente le sébum
Cheveux	Ligne capillaire basse		Calvitie frontale
Muscles		Squelette : masse, densité, force Lisses : relaxation, prolifération	
Os		Densité, croissance linéaire, fermeture épiphysaire	
Organes génitaux		Épididyme Canal déférent	Prostate. Gland du pénis
Thrombose		Coagulation augmentée (thrombose)	
Sexualité	Libido	Érection	
Comportement		Capacité de résister et de persévérer	
Cognition	Irritabilité neuronale	Stabilité neuronale Plasticité neuronale	

des récepteurs membranaires pour la progestérone avec des effets non génomiques rapides au niveau de la membrane et du cytosol, et avec des effets génomiques *via* la translocation dans le noyau [59]. La progestérone accroît l'anabolisme. Elle a une relation biphasique avec les œstrogènes, favorisant son activité à de faibles niveaux, ou l'inhibant à des niveaux plus élevés d'expression de la progestérone. Son activité est résumée dans le tableau 7-III [60, 61].

Intégration de la fonction gonadotrope

En résumé, l'axe gonadotrope est un axe anabolique doté de deux rôles clés : le maintien de la structure matérielle de l'individu et la propagation de son matériel génétique. L'action la plus fondamentale de cet axe qui assure ces deux activités est l'initiation du métabolisme cellulaire. Les hormones centrales et périphériques agissent de manière concertée *via*

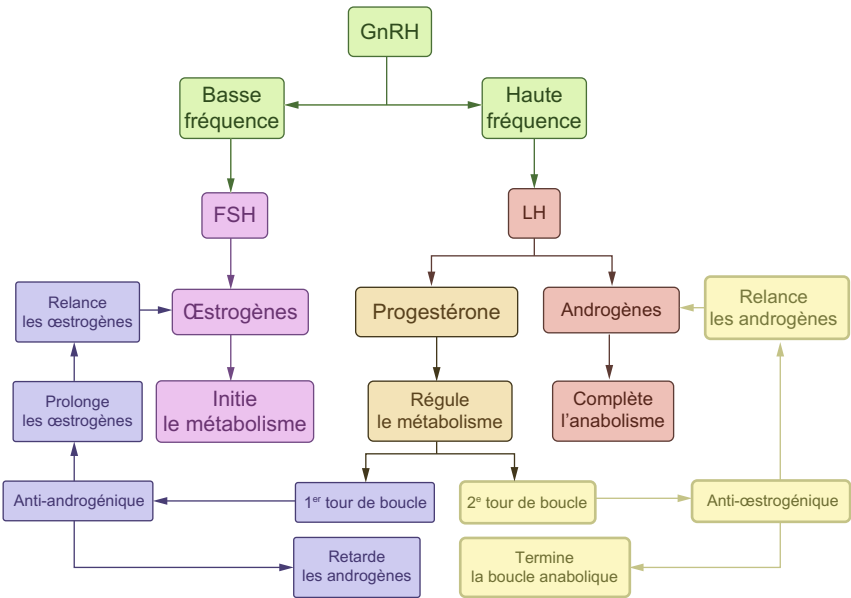


FIGURE 7-15. La régulation de la progestérone des œstrogènes et des androgènes. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

TABEAU 7-III. Résumé de l'activité de la progestérone.

Tissu	Fonction
Système endocrinien	Empêche la suppression des endorphines par les œstrogènes, permettant ainsi une réduction de l'activité de la LH et de la FSH Inhibe l'expression des récepteurs aux œstrogènes Inhibe l'activité intracellulaire des œstrogènes Relance la production de testostérone
Cellule	Facteurs de croissance Augmentation du cycle cellulaire
Os	Régulation de la masse osseuse : antagonisme des récepteurs du cortisol
Cœur	Anti-arythmique : repolarisation plus rapide : augmentation du courant potassique, réduction des courants calciques dépolarisants
Cerveau	Libido
Utérus/ Ovaires	Ovulation Implantation de l'ovule fécondé Grossesse
Glande mammaire	Développement alvéolaire lobulaire Suppression de la lactation pendant la grossesse

des impulsions rythmiques et un passage chronologique entre différents aspects de la fonction dans l'axe pour gérer la sollicitation et l'incorporation des acides aminés, des polypeptides et des protéines nécessaires à la construction des éléments cellulaires et à l'activité générale du noyau. Ainsi, nous pouvons résumer les actions générales de cet axe ainsi (Figure 7-16) :

Première boucle :

- **Hypothalamus** : les impulsions de GnRH de basse fréquence et d'amplitude élevée stimulent la FSH.

- **Hypophyse** : la FSH stimule la sécrétion et l'excrétion d'œstrogènes.
- **Gonade** : les œstrogènes stimulent la transcription des enzymes et des facteurs de croissance liés à l'utilisation des protéines.

Deuxième boucle :

- **Hypothalamus** : les impulsions de GnRH de faible amplitude et de haute fréquence favorisent la LH.
- **Hypophyse** : la LH stimule les gonades :
 - ↑ œstrogènes, ↓ progestérone : LH → progestérone
 - ↑ progestérone, ↓ œstrogènes : LH → androgènes.
- **Gonades** :
 - progestérone :
 - niveaux modérés : soutient l'activité des œstrogènes et retarde celles des androgènes
 - niveaux élevés :
 - inhibe l'activité intracellulaire des œstrogènes
 - réduit l'activité des récepteurs aux œstrogènes ; relance les androgènes
 - androgènes : achèvent l'anabolisme par la transcription d'enzymes qui participent à l'assemblage des protéines pour la fabrication de produits cellulaires spécifiques.

L'une des clés de la régulation complexe de l'anabolisme est le rôle joué par la progestérone. Comme nous l'avons noté précédemment, dans un premier temps la progestérone est anti-androgénique en ce qu'elle met en synergie les effets des œstrogènes et favorise leur relance. Dans un deuxième temps, à mesure que son taux augmente, la progestérone est anti-œstrogénique : elle inhibe l'activité œstrogénique et la sensibilité des récepteurs et relance les androgènes pour achever le métabolisme.

Un certain nombre d'influences s'exercent sur la synchronisation et la fonction de l'axe gonadotrope en provenance des trois autres axes endocriniens aux niveaux central et périphérique, et qui sont de nature horizontale

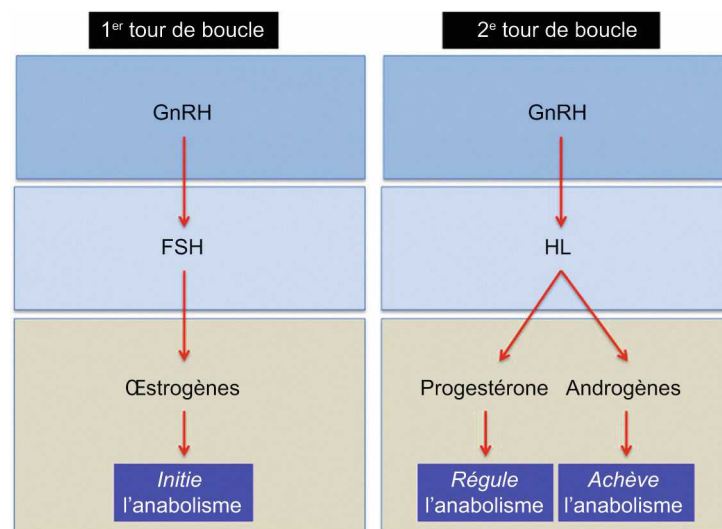


FIGURE 7-16. Régulation générale de l'axe gonadotrope. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

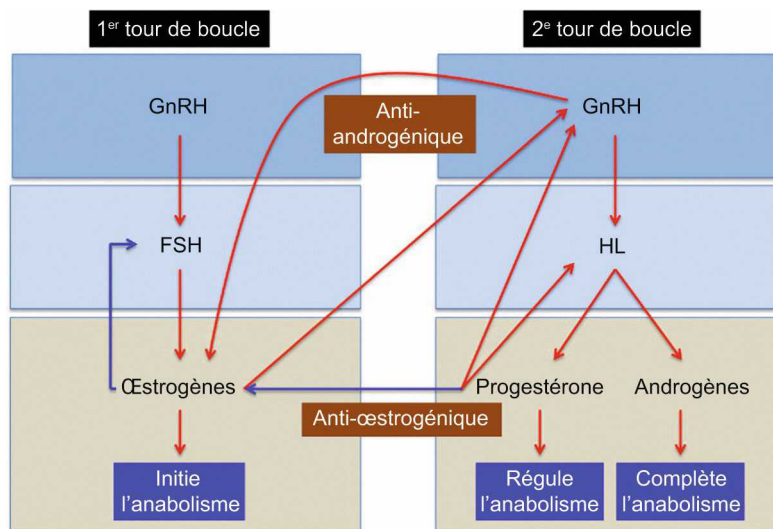


FIGURE 7-17. Régulation élaborée de l'axe gonadotrope. Flèche rouge : stimulation; Flèche bleue : inhibition. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

et radiale. Ces relations seront discutées dans les différentes sections suivantes (cortico-gonadotrope, gonado-thyréotrope et somato-gonadotrope). Nous pouvons représenter ces relations dans la figure 7-17 légèrement plus détaillée de l'axe gonadotrope.

Conclusion

L'axe gonadotrope est bien connu pour son rôle dans la procréation. En plus de cette fonction vitale, à tous les âges et au cours de toutes les étapes de la vie, chez le mâle comme chez la femelle, il joue un rôle crucial dans l'initiation du métabolisme. Ainsi, il est séquentiellement le premier des deux axes anaboliques. La qualité unique d'avoir trois hormones périphériques provenant de deux régulateurs hypophysaires crée une relation agoniste-antagoniste entre les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Le minutage de leurs séquences et la bascule de leurs rôles sont cruciaux pour la bonne réalisation du métabolisme ainsi que pour la production d'ovules et la fonction cataméniale chez la femme et de spermatozoïdes chez l'homme. Les anomalies dans l'amplitude, la durée et la chronologie des hormones gonadotropes jouent un rôle dans de nombreux troubles humains. L'évaluation fonctionnelle des signes, des symptômes et de l'activité de l'axe gonadotrope permet une analyse plus nuancée de son fonctionnement que celle s'appuyant sur les niveaux sériques des hormones. Elle apporte une aide au diagnostic et au traitement d'une foule de troubles classiquement attribués à cet axe, tels que l'infertilité, l'ostéopénie et la maladie polykystique des ovaires. Cela concerne également des troubles multi-systémiques complexes tels que migraines cataméniales, crises épileptiques, asthme intrinsèque, dépression intrinsèque ainsi que d'autres affections. L'approche endobiogénique du terrain permet une évaluation particulièrement nuancée de la fonction gonadotrope intrinsèque et de sa relation avec les autres axes endocriniens (*voir* axes couplés, chapitre 10) et les émonctoires (chapitre 11).

Références

- Gardner FH, Pringle JC, Jr. Androgens and erythropoiesis. I. Preliminary clinical observations. *Arch Intern Med.* 1961;107:846-62.
- Naets JP, Wittek M. The mechanism of action of androgens on erythropoiesis. *Minerva Nucl.* 1965;9(5):281-4.
- Gardner FH, Nathan DG. Androgens and erythropoiesis. 3. Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis. *N Engl J Med.* 1966;274(8):420-6.
- Naets JP, Wittek M. Mechanism of action of androgens on erythropoiesis. *Am J Physiol.* 1966;210(2):315-20.
- Fisher JW, Samuels AI, Malgor LA. Androgens and erythropoiesis. *Isr J Med Sci.* 1971;7(7):892-900.
- Gardner FH, Gorshein D. Regulation of erythropoiesis by androgens. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1973;84:60-70.
- Evens RP, Amerson AB. Androgens and erythropoiesis. *J Clin Pharmacol.* 1974;14(2):94-101.
- Bolender DL, Kaplan S. 3 – Basic embryology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology (Fifth Edition).* Vol 1. Elsevier, 2017:23-39.e22.
- Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulses--the regulators of human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1993;104:31-46.
- Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An integrated approach.* Oxford, BIOS Scientific Publishers, 2001.
- 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.
- 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.
- la Marca A, Torricelli M, Morgante G, Lanzetta D, De Leo V. Effects of dexamethasone and dexamethasone plus naltrexone on pituitary response to GnRH and TRH in normal women. *Horm Res.* 1999;51(2):85-90.

14. Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy physiology*. 6th ed. Philadelphia, PA, Mosby/Elsevier, 2010.
15. Schorge JO, Williams JW. *Williams gynecology*. New York, McGraw-Hill Medical, 2008.
16. Bernard DJ, Tran S. Mechanisms of activin-stimulated FSH synthesis: the story of a pig and a FOX. *Biol Reprod*. 2013;88(3):78.
17. Kaiser U, Ho KKY. Chapter 8 – Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of endocrinology*. Elsevier, 2016:489-555.
18. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O, et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res*. 2011;51(1):17-43.
19. Simoni M, Casarini L. Mechanisms in endocrinology: Genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):R91-107.
20. De Pascali F, Tréfiar A, Landomiel F, et al. Follicle-stimulating hormone receptor: Advances and remaining challenges. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;338:1-58.
21. Pitetti JL, Calvel P, Zimmermann C, et al. An essential role for insulin and IGF1 receptors in regulating sertoli cell proliferation, testis size, and FSH action in mice. *Mol Endocrinol*. 2013;27(5):814-27.
22. Gwynne JT, Strauss JF, 3rd. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev*. 1982;3(3):299-329.
23. Labrie F, Belanger A, Simard J, Van LT, Labrie C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;774:16-28.
24. Daendee S, Thongsong B, Kalandanond-Thongsong S. Effects of time of estrogen deprivation on anxiety-like behavior and GABAA receptor plasticity in ovariectomized rats. *Behav Brain Res*. 2013;246:86-93.
25. Bristow LJ, Bennett GW. Effect of chronic intra-accumbens administration of the TRH analogue CG3509 on histamine-induced behaviour in the rat. *Br J Pharmacol*. 1989;97(3):745-52.
26. Zhu D, Li X, Macrae VE, Simoncini T, Fu X. Extragonadal effects of follicle-stimulating hormone on osteoporosis and cardiovascular disease in women during menopausal transition. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(8):571-80.
27. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):571-8.
28. Robinson LJ, Tourkova I, Wang Y, et al. FSH-receptor isoforms and FSH-dependent gene transcription in human monocytes and osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;394(1):12-7.
29. Jones RE, Lopez KH. *Human reproductive biology*. 3rd ed. Amsterdam, Boston, Elsevier Academic Press, 2006.
30. SB K, AM K. On the mechanism of action of adrenocorticotrophic hormone – the stimulation of the activity of enzymes involved in pregnenolone synthesis. *J Biol Chem*. 1970;245:152-9.
31. Lee TC, Miller WL, Auchus RJ. Medroxyprogesterone acetate and dexamethasone are competitive inhibitors of different human steroidogenic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):2104-10.
32. Lamberts SW, Van den beld AW. Chapter 27 – Endocrinology and aging. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of endocrinology*. Elsevier, 2016:489-555.
33. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013;19(3):197-209.
34. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab*. 2010;11(8):693-714.
35. Hammond CB, Soules M. Clinical significance of estrogen metabolism and physiology. *Contemp Ob/Gyn*. 1978;11:41.
36. Gore AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones (Athens)*. 2010;9(1):16-27.
37. Dickerson SM, Gore AC. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(2):143-59.
38. Eyster KM. The estrogen receptors: An overview from different perspectives. *Methods Mol Biol*. 2016;1366:1-10.
39. Silva SN, Cabral MN, Bezerra de Castro G, et al. Breast cancer risk and polymorphisms in genes involved in metabolism of estrogens (CYP17, HSD17beta1, COMT and MnSOD): possible protective role of MnSOD gene polymorphism Val/Ala and Ala/Ala in women that never breast fed. *Oncol Rep*. 2006;16(4):781-8.
40. Bergman-Jungstrom M, Wingren S. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene polymorphism and breast cancer risk in young women. *Br J Cancer*. 2001;85(6):859-62.
41. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res*. 1999;59(19):4870-5.
42. Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281-92.
43. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta: an overview and update. *Nucl Recept Signal*. 2008;6:e003.
44. Hurvitz SA, Pietras RJ. Rational management of endocrine resistance in breast cancer: a comprehensive review of estrogen receptor biology, treatment options, and future directions. *Cancer*. 2008;113(9):2385-97.
45. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis*. 1998;19(1):1-27.
46. Pfeffer U, Fecarotta E, Vidali G. Coexpression of multiple estrogen receptor variant messenger RNAs in normal and neoplastic breast tissues and in MCF-7 cells. *Cancer Res*. 1995;55(10):2158-65.
47. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3 Suppl):S116-24.
48. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Pike MC, et al. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy. *Cancer Res*. 1999;59(16):3908-10.
49. Labrie F, Labrie C. DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species. *Climacteric*. 2013;16(2):205-13.
50. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol*. 2001;22(3):185-212.
51. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD001500.
52. Brizendine L. *The female brain*. 1st ed. New York, Morgan Road Books, 2006.
53. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev*. 2003;24(3):313-40.

54. Heinlein CA, Chang C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol*. 2002;16(10):2181-7.
55. Michels G, Hoppe UC. Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(2):182-98.
56. 55a. Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway crosstalk in aging and longevity determination. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;299(1):89-100.
57. Brizendine L. The male brain. New York, Broadway Books, 2010.
58. Jones RE, Lopez KH. Chapter 4-The Male reproductive system. In: Jones RE, Lopez KH, eds. *Human reproductive biology*. 3rd ed. Amsterdam, Boston, Elsevier Academic Press, 2006:xviii, 604 p.
59. Jones RE, Lopez KH. Chapter 5-Sexual differentiation. In: Jones RE, Lopez KH, eds. *Human reproductive biology*. 3rd ed. Amsterdam, Boston, Elsevier Academic Press, 2006:xviii, 604 p.
60. Peluso JJ, DeCervo J, Lodde V. Evidence for a genomic mechanism of action for progesterone receptor membrane component-1. *Steroids*. 2012;77(10):1007-12.
61. Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):8-12.
62. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev*. 1997;18(4):502-19.

Chapitre 8

Axe thyroïdienne

Introduction

La finalité de l'axe thyroïdienne est de gérer l'adaptabilité et la croissance. La clé pour comprendre l'axe thyroïdienne ne réside pas dans la fonction de la glande thyroïdienne *en soi*, mais dans l'alternance de l'axe entre les actions de ses deux hormones centrales : la thyroïdolibérine (TRH) et la thyroïdostimuline (TSH). Comme nous le verrons plus loin, il s'agit en quelque sorte d'un état dialectique entre imagination et idéation comme entre potentiel et réalisation. L'axe thyroïdienne a un impact significatif sur le développement des tissus d'origine ectodermique, en particulier système nerveux, médullosurrénale ($\beta\Sigma$) et immunité [1]. La glande pituitaire est un tissu ectodermique et ainsi cet axe génère l'essence même de la gestion endocrinienne périphérique [1]. Comme nous le démontrerons, l'axe thyroïdienne est lié en permanence à la fois à la structure et à la fonction, à l'adaptation et à la réparation. L'axe thyroïdienne donne naissance à la structure du $\beta\Sigma$, et à son tour le $\beta\Sigma$ entraîne et dynamise la fonction de l'axe thyroïdienne.

Cet axe partage un certain nombre de similitudes avec l'axe corticotrope et lui est avant tout complémentaire dans ses actions. Les deux axes sont essentiellement cataboliques mais contiennent des facteurs pro-anaboliques. Les deux ont une seule hormone hypothalamique, une seule hormone hypophysaire et trois hormones périphériques des organes cibles (Tableau 8-I). Les deux ont des organes associés qui complètent les fonctions de leurs hormones du premier et du deuxième tour de boucle.

Le plus important en ce qui concerne les maladies d'adaptation et d'adaptabilité, c'est que les deux axes sont directement relancés par l' $\alpha\Sigma$. Ainsi, ils sont tous les deux directement connectés aux perceptions conscientes, subconscientes et physiologiques générées par l'agression et par les réponses à mettre en place à l'égard de celle-ci (*voir* chapitre 12). Les deux axes cataboliques mobilisent les trois classes de métabolites et de nombreux minéraux (Figure 8-1). Du point de vue de l'évolution, l'axe thyroïdienne est également étroitement lié à la branche sympathique du SNA. Les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et les hormones thyroïdiennes périphériques (T_4 , T_3) sont toutes dérivées de l'acide aminé tyrosine [2].

Contrairement à l'axe corticotrope, l'axe thyroïdienne contient les hormones qui, à la fois, mobilisent et utilisent les métabolites (Tableau 8-II).

Lors de l'évaluation du niveau de fonction de l'axe thyroïdienne, il est indispensable de comprendre deux concepts capitaux du

point de vue d'une perspective endobiogénique. Tout d'abord, il faut savoir qu'un certain nombre de symptômes attribués à l'hypo- et/ou à l'hyper-fonctionnement des hormones thyroïdiennes sont dus à des hormones thyroïdiennes centrales (TRH, TSH) ou à la sensibilisation d'autres facteurs neuroendocriniens et non pas *ipso facto* aux hormones périphériques. Ensuite, la plupart des signes, des symptômes et des troubles liés à l'axe thyroïdienne sont par nature relatifs et qualitatifs, non absolus ni quantitatifs.

TRH : thyroïdolibérine

Emplacement : hypothalamus, les neurones médiaux du noyau paraventriculaire.

Composition : tripeptide.

Régulation (Figure 8-2) :

- Stimulation :
 - dopamine : alpha-central
 - $\alpha\Sigma$ (direct)
 - $\beta\Sigma$ (réactif/compensatoire)
 - thyroxine (T_4) ; une faible concentration dans l'hypophyse sensibilise l'hypophyse à la stimulation de la TSH par la TRH
 - GnRH
 - froid.
- Inhibition :
 - TSH
 - tri-iodothyronine (T_3) ; une concentration augmentée dans l'hypophyse réduit la sensibilité hypophysaire à la stimulation de la TSH par la TRH
 - somatostatine
 - FSH.

Finalité : la finalité de la TRH est de gérer la potentialité de l'organisme dans ses sphères d'activité mentale, émotionnelle et physiologique. Il s'agit d'un neuropeptide qui peut également réguler l'axe thyroïdienne parce que cette action lui permet d'atteindre des objectifs plus grands [3]. La simplicité unique de la TRH en tant que molécule composée de trois acides aminés (tripeptide) suggère l'existence d'un objectif évolutif conservé et ancien. La TRH est dérivée d'une pré-pro-molécule dont le clivage enzymatique donne 6 tripeptides TRH permettant un haut niveau de rendement de transcription ultra efficace [4]. Cela implique son importance dans la régulation du terrain et de l'adaptation.

TABLEAU 8-I. Comparaison des axes cortico et thyroïdote dans les boucles endocriniennes.				
1 ^{re} boucle		Corticotrope		Thyroïdote
Hypothalamus		CRF		TRH
Antéhypophyse		ACTH		TSH
Organe cible		Cortisol	DHEA	T ₄
Hormone				
Organe(s) annexé(s)		Foie		Thymus Parathyroïde : PTH
2 ^e boucle		Corticotrope		Thyroïdote
Hypothalamus		CRF		TRH
Antéhypophyse		ACTH		TSH
Organe cible		Aldostérone		T ₃
Hormone				Calcitonine
Organe(s) annexé(s)		Foie, poumon, rein : angiotensine II, rénine		Peau, foie, rein : vitamine D

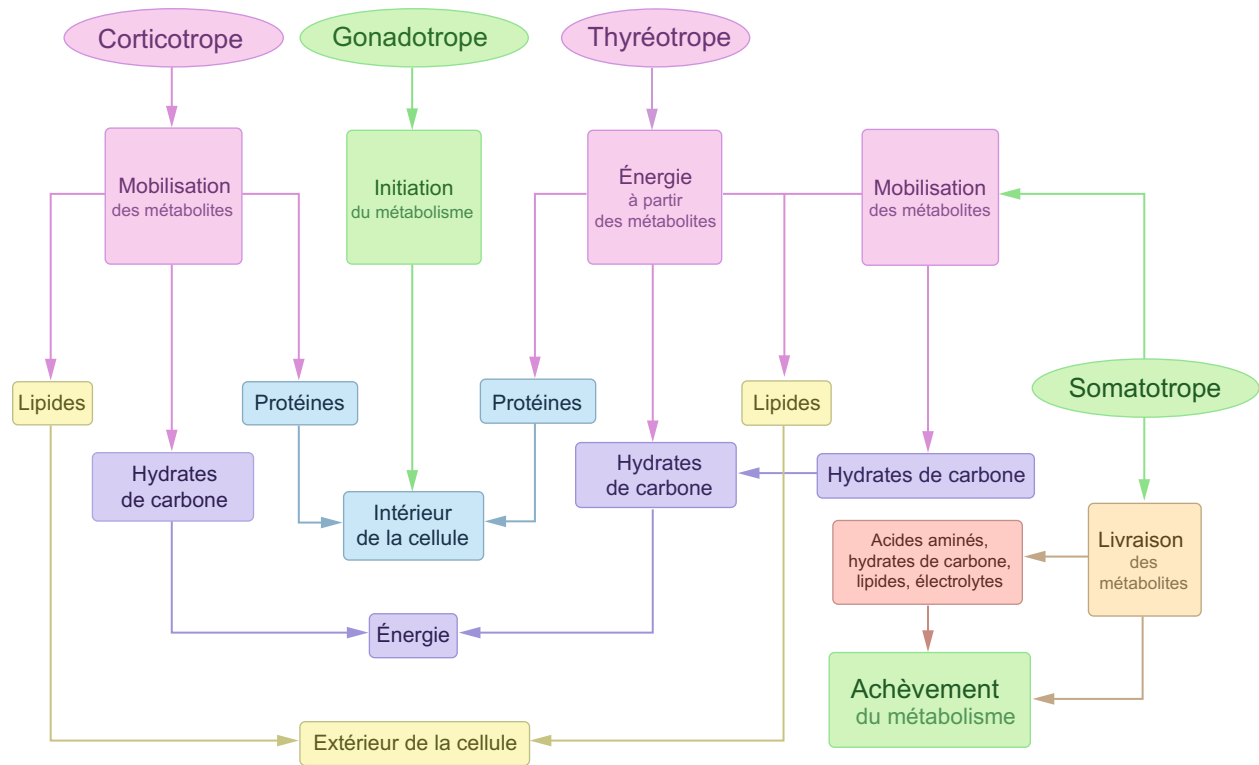


FIGURE 8-1. Métabolites et axes endocriniens. L'axe thyroïdote, similaire à l'axe corticotrope, mobilise les lipides, les protéines et les glucides. Les deux sont des axes cataboliques sollicités pour des demandes d'adaptation. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Mécanismes et actions

La TRH et ses récepteurs sont largement exprimés dans les tissus centraux et périphériques [5]. Dans le cerveau (Figure 8-3, en vert), la majorité des récepteurs à la TRH et de la concentration en TRH se trouve à l'extérieur de la connexion hypothalamo-hypophysaire (Figure 8-3, en bleu) [6]. Schématiquement, nous pouvons représenter les sphères générales et les types d'activité et leur interconnexion comme indiqué sur la figure 8-3.

Selon la théorie de l'endobiogénie, la TRH est l'hormone la plus diverse ayant une fonction centrale et périphérique liée à l'adaptation, à la croissance, à l'énergie, au comportement, etc. Elle est impliquée dans divers troubles psychiatriques en fonction de son degré relatif d'hypo- ou d'hyper-fonctionnement (Tableaux 8-III et 8-IV).

Les chercheurs classiques commencent à apprécier cette perspective [6]. Les psychiatres ont mis au point un modèle conceptuel intéressant concernant l'activité centrale de la TRH, basé sur des essais *in vivo* et cliniques soutenant

TABLEAU 8-II. Mobilisation et utilisation des métabolites par les hormones thyroïdiennes.

Métabolite	Mobilisation			Utilisation			
	TRH	T ₄	PTH/D3	TSH	T ₃	D3	Calcitonine
Glucose	*			*	*		
Acides aminés	*	*		*	*		
Lipides		*			*		
Calcium		*	*		*	*	*

D₃ : vitamine D₃ ; PTH : hormone parathyroïdienne.

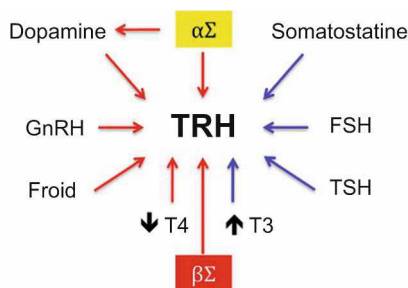


FIGURE 8-2. Régulation de la TRH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

cette perspective endobiogénique générale. Ils groupent la fonction TRH par région du cerveau : 1) chronobiologie (rétine, noyaux suprachiasmatiques, glande pinéale) ; 2) limbique/cortical (amygdale, hippocampe, cortex frontal) ; 3) tronc cérébral/moelle épinière (raphé dorsal, raphé caudal, etc.). Le modèle est synthétique et utile pour reconnaître les divers effets de la TRH, en particulier en ce qui concerne les troubles neuropsychiatriques. Cependant, il ne

parvient pas à intégrer les rôles périphériques de la TRH sur la physiologie et il manque d'un concept précis expliquant ce que signifie l'homéostasie. En outre, les conclusions des chercheurs reposent en partie sur des modèles animaux – alors qu'il s'agit de comprendre des maladies humaines – et sur l'administration de TRH synthétique à des doses supra-physiologiques.

Central

Pour toutes les physiopathologies énumérées ci-dessous, un excès d'activité de la TRH est impliqué à chaque fois.

Activité : neuromodulatrice/métabolique.

Emplacement : système nerveux central et périphérique général.

Physiologie : la TRH est au service de la physiologie centrale. En tant que neuromodulateur, sa fonction métabolique la plus générale est d'augmenter le taux général de fonction de toutes les autres activités au sein du SNC. D'où la prise en considération endobiogénique de la TRH comme étant le « bêta-sympathique central ». En général, on peut dire que la TRH est

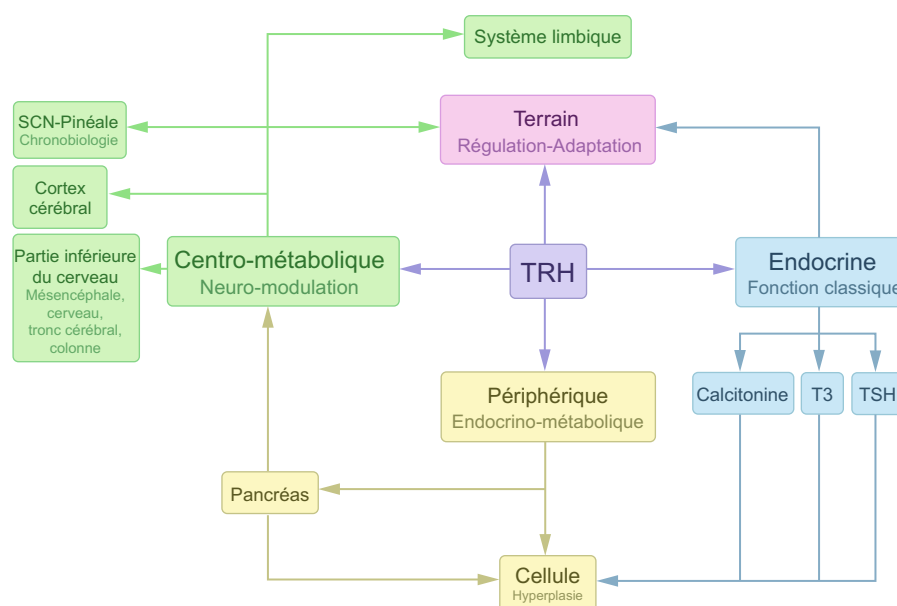


FIGURE 8-3. Représentation schématique de l'activité TRH. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

TABLEAU 8-III. Résumé de la physiologie et de la physiopathologie centrales de la TRH.	
Physiologie	Pathophysiologie
Neuro-modulation : le <i>bêta-central</i> accélère le métabolisme central et la transmission neuronale pour une adaptabilité optimale, une réponse créative aux demandes d'adaptation, des rêves très intenses (en couleurs) et de la créativité	Fugues , tremblements, anxiété, imagination négative, TOC
Chronobiologie, pacemakers : module l'activité du SNC pour l'adaptation diurne et saisonnière, augmentant indirectement l'excrétion de mélatonine	Désadaptation saisonnière et circadienne : insomnie, dépression saisonnière, allergies printanières, croissance cancéreuse saisonnière, etc.
Adaptation rationnelle : améliore la fonction analytique induite par la dopamine pour une réponse plus rationnelle et équilibrée aux agressions	Troubles psychiatriques liés à l'excès : anxiété, attaques de panique, schizophrénie
Adaptation contextuelle : synapses à la zone limbique pour contextualiser l'agression actuelle face aux événements passés et les réponses d'adaptation	Consommation de la capacité tampon : rumination traumatique, réactions d'adaptation néfastes, dépression saisonnière, bronchite hivernales, etc.
Qualification de la réponse globale d'adaptation : en relation quadratique de $\alpha\Sigma$, TRH, DA, système limbique, régule l'intensité qualitative, quantitative et chronologique de la réponse cognitive, émotionnelle et physiologique aux agressions	Adaptabilité : états d'adaptabilité, en particulier axe thyroïdienne, auto-immunité, dépression saisonnière, bronchite hivernale, etc.
Survie des plus créatifs : réglage précis du seuil de réponse du système d'activation réticulaire, neuroplasticité, introspection, etc.	Sur-stimulation : hyper-vigilance diurne, cauchemars nocturnes, terreurs nocturnes, etc.
Sérotonine-dopamine-TRH : excitation accrue, douleur, plaisir, récompense, mouvement, sommeil, rythmes cardio-pulmonaires, sécrétions gastriques	États adaptatifs prolongés : migraines, dépression, suicide, narcolepsie, traitement de la douleur, dysrythmie, hyperacidité gastrique
TOC : trouble obsessionnel-compulsif.	

TABLEAU 8-IV. Physiologie et physiopathologie périphériques de la TRH.	
Physiologie	Pathophysiologie
Tonus musculaire, posture : co-localisé avec la sérotonine dans la colonne vertébrale pour permettre des contractions musculaires plus rapides pour réguler la posture	Troubles neuromusculaires périphériques : clonus, tremblements, fasciculation, hypertonie, maladie de Parkinson. <i>Insuffisance</i> de TRH : ataxie
Système endocrinien thyroïdienne : stimule les deux boucles : TSH, $T_4 \rightarrow T_3$, calcitonine	Troubles thyroïdiens : hyperthyroïdisme, adénome (amygdales, prostate, seins), amylose (maladie d'Alzheimer, diabète, athérosclérose), kystes, cancer de la thyroïde, etc.
Système endocrinien thyro-somatotrope : stimule la prolactine.	Hyperprolactinose : adaptation implosive, infertilité, schizophrénie, troubles menstruels, cancer du pancréas, métastases des tumeurs solides, accélération des excroissances aberrantes
Système endocrinien thyro-pancréatique : glycémie : incite le glucagon à adapter le glucose sérique aux besoins du métabolisme central induit par la TRH	Troubles de la TRH adaptative avec hyperglycémie : dépression avec rumination traumatique, TDAH, poussées auto-immunes Troubles d'hyperplasie : croissance de tissus aberrants par multiplication cellulaire
Cellule : accélère la transcription de l'ADN.	Oncogenèse : fracture de l'ADN, accumulation de toxines biologiques
Tissu : – 1 ^{re} boucle, myolyse : mobilisation des acides aminés – 2 ^e boucle, T_3 : reconstruction tissulaire, adénome (hyperplasie cellulaire) ; dromotropie (taux de transmission des impulsions électro-cardiaques)	Troubles adénoïdaux : amygdales, prostate, seins (adénofibrose) Troubles de la fonte musculaire Arythmies

Selon la théorie de l'endobiogénie, la TRH contribue à la vivacité des rêves : leur couleur, leur intensité, leurs détails, etc. La TRH se trouve dans l'hippocampe et est liée, chez l'animal, à des états d'hypo- et d'hyper-excitation [8]. Nous avons observé que l'expression physiologique de la TRH, en conjonction avec l'activité régulée de la dopamine et de la sérotonine, peut augmenter les capacités d'apprentissage grâce à une ouverture permettant la réception de nouvelles informations. Selon la théorie de l'endobiogénie, TRH favorise la pensée tangentielle, la juxtaposition d'idées, la créativité et l'apprentissage en particulier expérientiel et multisensoriel. L'effet net de la TRH dans la physiologie centrale est de faciliter l'imagination et l'émotion, et d'ouvrir l'esprit au potentiel et au possible.

la clé de la créativité pour la réponse d'adaptation. Une telle position aide l'organisme à reconnaître les nouvelles situations qui nécessitent de nouvelles réponses, et elle augmente les degrés de liberté dans la prise de décision.

Les effets particuliers de la TRH qui nous ont conduits à ces conclusions sont discutés dans les sous-sections suivantes. La clé en est sa relation avec l'histamine centrale et leur connexion réciproque avec la zone limbique : hippocampe, amygdale, etc. [7]

Pathophysiologie : une TRH excessive est liée à des états de fugue : états d'activité intenses et soudains tels que délire ou colère explosive. Elle est également liée à des problèmes neuropsychiatriques aigus, à moyen terme et chroniques, tels que les tremblements, l'anxiété, l'imagination négative et les tendances obsessives-compulsives (*voir ci-dessous*).

Activité : *chronobiologie/adaptation*

Emplacement : noyau suprachiasmatique et glande pinéale.

Physiologie : la rétine et le noyau suprachiasmatique (SNC) sont les régions du cerveau en contact direct avec la lumière solaire et agissent respectivement comme un premier pacemaker biologique. Ils sont riches en récepteurs à la TRH [6]. Nous posons l'hypothèse que la TRH augmente l'activité du SNC, tel un pacemaker, pour accroître ainsi le plan métabolique général de l'organisme et son activité physique qui tous deux varient selon l'heure de la journée et la saison de l'année. Dans la voie longue de l'adaptation (*voir* chapitre 6, section α MSH), l' α MSH stimule la TRH en plus d'autres hormones centrales pour aider à la progression de la réponse d'adaptation générale [9]. Plus fondamentalement, la noradrénaline (α), lancée à partir du locus coeruleus dans le tronc cérébral, relance la TRH dans le cadre d'une réponse d'adaptation catabolique coordonnée, avec la CRH et l'axe corticotrope [10].

Pathophysiologie : en général, les troubles de désadaptation saisonnière et circadienne : insomnie, allergies printanières, croissance du cancer chronobiologiquement induite, etc. sont impliqués. En raison de la connexion du SNC avec la glande pinéale qui produit la mélatonine, la TRH peut affecter la qualité de l'adaptation de l'épiphyse sur l'axe corticotrope ainsi que celle de son propre axe (thyroïdrotrope) lors de demandes d'adaptation circadiennes et saisonnières (*voir* chapitre 5). Une réponse atténuée de la TSH à la TRH a été associée à la dépression chez un sous-groupe de patients déprimés [11, 12]. En relançant la mélatonine – au moins chez les animaux en hibernation – la TRH peut calibrer *indirectement* l'activité de la thyroïde sans avoir recours à une réponse de la TSH [13]. La présence de ce mécanisme chez les mammifères non hibernants tels que les humains doit être vérifiée. La relance de la mélatonine favorise l'activité de la β MSH, qui stimule *directement* la thyroïde comme un stimulateur à action prolongée non régulé par la rétroaction négative de T4 (*voir* chapitre 6) [14-17]. À leur tour, les bêta-endorphines inhibent la TRH [18] et par extension l'activité de la β MSH.

Selon la théorie de l'endobiogénie, une dépression installée chez une personne avec une faible estime de soi traduit une désadaptation du cortex surrénal avec une activité β Σ insuffisante et un niveau bas de sérotonine centrale. Une TRH insuffisante peut jouer un rôle en cas d'insuffisance thyroïdienne périphérique, même lorsque celle-ci est relative et subclinique [19]. Cela met la personne en risque de dépression à certaines saisons. Selon la théorie de l'endobiogénie, une TRH hyperfonctionnelle face à une réponse atténuée de la TSH peut faciliter certaines des caractéristiques de la pensée dépressive, comme la rumination ou les pensées obsessionnelles compulsives (*voir ci-dessous*).

Activité : *adaptation rationnelle*

Emplacement : cortex cérébral.

Physiologie : la dopamine joue un rôle important dans les fonctions exécutives, la perception, la prise de décision,

l'anticipation des récompenses et l'extériorisation des pensées [20-22]. La fonction métabolique permissive et générale de la TRH est d'augmenter le niveau de raisonnement et de perception géré par la dopamine. Ainsi, la pensée peut devenir supra-rationnelle (c'est-à-dire intuitive), émotive ou irrationnelle en fonction du terrain endobiogénique central de l'individu. On suppose que le mécanisme d'action de la TRH sur la dopamine implique un changement de fréquence oscillatoire de la décharge de la dopamine, de pulsatile à tonique [23].

Pathophysiologie : un sous-ensemble de sujets schizophrènes souffre d'un hyperfonctionnement cognitif et d'une distorsion de la perception. Un hyperfonctionnement de la dopamine et de la TRH, ainsi qu'une réponse pinéale réduite à la sollicitation de la mélatonine, ont été associés à la schizophrénie [6, 24-26] reliant les effets de la TRH à travers le SCN, la glande pinéale et le cortex cérébral. Un hyperfonctionnement de la TRH peut également jouer un rôle dans l'anxiété, de plusieurs façons liées à la fois à la physiologie centrale et périphérique. Ainsi, cela peut conduire à une fuite de la pensée et à des craintes irrationnelles qui mènent à une attaque de panique ou à la survenue de symptômes physiologiques d'une crise aiguë comme la tachycardie ou l'accès de transpiration [27, 28].

Activité : *adaptation créative contextualisée*

Emplacement : cortex cérébral.

Physiologie : la TRH contextualise les effets de la dopamine en instaurant une perspective émotionnelle et qualitative aux événements (mécanisme discuté ci-dessous). La TRH colore la perception par des modes de pensée non rationnelle. Par sa connexion avec le SNC, la glande pinéale, le cortex et la région limbique, la TRH favorise la vivacité générale de l'organisme et procure à l'individu un effet jubilatoire et anti-mélancolique [29].

Pathophysiologie : un rappel excessivement rapide ou intense d'un souvenir décontextualise la perception et altère la réponse d'adaptation. Cela sur-stimule les réponses physiologiques centrales et périphériques, souvent de façon chronique, ce qui entraîne une consommation de la capacité tampon et tout ce que cela implique (*voir* chapitre 12).

Activité : *mémoire de rappel, qualification de la réponse d'adaptation globale*

Emplacement : zone limbique. *N.B. : La zone limbique contient un certain nombre de noyaux et de fonctions, avec des fonctions divergentes mais intégrées qui affectent la réponse d'adaptation et la perception de la réponse d'adaptation.*

Physiologie : dans la région limbique, la TRH contextualise l'agression actuelle par rapport aux agressions passées et aux réponses réussies. À partir de l'hypothalamus, la TRH utilise l'histamine comme son neurotransmetteur pour affecter la qualité de la mémoire de rappel [30]. Une partie de la complexité de l'activité de la TRH dans la région limbique provient du fait qu'elle est également stimulée par l' α et qu'à son tour la TRH influence l'activité de la dopamine (*voir ci-dessus*). Il existe une relation quadratique entre l' α Σ , la TRH, la dopamine (DA) et le système limbique qui régule l'intensité qualitative, quantitative et chronologique de la réponse cognitive, émotionnelle et