



FIGURE 1-2. Christian Duraffourd (à droite) et Jean-Claude Lapraz (à gauche). Paris, France, 1978.

en fonction des symptômes présentés. À la fin de la décennie, les jeunes médecins commencent à développer une théorie du terrain et de la physiologie intégrative, mais ne sont pas encore parvenus à la plénitude de la théorie qui sera appelée plus tard « endobiogénie ».

Phase 3, les années 1980 : formalisation d'une nouvelle théorie, liens officiels et phytothérapie rationnelle clinique

Dans les années 1980, le terme « terrain » était à la mode en France et était utilisé par diverses traditions de soins sans définition précise et scientifique. À l'inverse, la théorie du terrain développée par les docteurs Duraffourd et Lapraz a pris naissance dans les observations et les réflexions que le docteur Duraffourd a faites au cours de ses études de médecine : il s'étonnait du fait que ni synthèse ni liens entre les systèmes, les organes et les fonctions de l'organisme humain n'étaient enseignés dans les cours à la faculté. À partir de ces observations, cette « théorie endocrinienne du terrain » a ainsi été solidement établie sur les notions scientifiques de la physiologie de l'époque tout en incorporant la pensée systémique afin d'éviter l'écueil réductionniste. Elle a évité aussi l'écueil de la terminologie des systèmes médicaux pré-modernes et pré-scientifiques et adopté un point de référence scientifique et physiologique. En 1989, le docteur Duraffourd invente le néologisme « endobiogénie »⁵ pour marquer la spécificité de la théorie du terrain qu'il a créée et qu'il continue à développer avec le docteur Lapraz et leur équipe de médecins en pleine croissance. En 1990, le terme est utilisé pour la première fois dans des conférences publiques, remplaçant le terme général de « théorie du terrain ». Le terme endobiogénie signifie littéralement « comment la vie est gérée par des processus internes ».

En 1983, le concept de phytothérapie clinique commence à attirer l'attention des universitaires. Les docteurs Duraffourd et

Lapraz débutent un enseignement dans les universités de Lille et de Montpellier. Ils travaillent avec le ministère français de la Santé et participent à diverses commissions nationales et européennes, prônant une phytothérapie clinique rationnelle. Cette décennie les voit également participer à des conférences et séminaires internationaux dans toute l'Europe. Ils publient une série d'ouvrages spécifiques de leur théorie détaillant les résultats de leurs recherches et de leurs observations cliniques sur l'utilisation des plantes médicinales (*Cahiers de phytothérapie clinique* en 5 volumes entre 1982 et 1984) [83].

Phase 4, les années 1990 : avancées en endobiogénie clinique et enseignement international

Les années 1990 voient la croissance de l'endobiogénie et la diffusion de ses enseignements au-delà de l'Europe. Pendant ces années un groupe de médecins qui travaillent avec les docteurs Duraffourd et Lapraz organise des enseignements fondés sur la théorie de l'endobiogénie. La notion d'axes endocriniens d'actions cataboliques et anaboliques alternées est développée. La relation entre les hormones centrales et périphériques et les applications cliniques de ces idées à divers troubles sont formalisées entre les années 1990 et 2000. Avec un ensemble clair d'enseignements cliniques développés sous la direction du docteur Duraffourd, le docteur Lapraz et son équipe commencent à voyager aux États-Unis (Lapraz) et au Royaume-Uni (Lapraz, Colin Nicholls), au Mexique et en Afrique du Nord (Lapraz, Alain Carillon et Jean-Christophe Charrié), initiant les cliniciens aux concepts de l'endobiogénie et aux enseignements originaux.

Au fur et à mesure que la confiance dans la théorie grandit, une série d'études de cas est présentée en France et au Mexique, à la Faculté de médecine de Mexico, avec la participation de l'Institut national d'anthropologie et d'histoire et de la Société mexicaine de phytothérapie clinique dirigée par le docteur Paul Hersch Martinez⁶, médecin chercheur et défenseur de l'endobiogénie au Mexique. Le travail humanitaire réalisé de 1997 à 2000 dans plusieurs pays africains est un autre signe de la confiance croissante en l'endobiogénie. Le ministère de la Santé du Sénégal a invité les docteurs Duraffourd et Lapraz à mener un essai clinique utilisant des plantes médicinales et de l'argile illite chez des patients atteints de maux perforants plantaires d'origine lépreuse. Le ministère de la Santé de Madagascar les a invités à contribuer à la lutte contre une épidémie de choléra (menée avec les docteurs Carillon et Charrié). Les rapports ministériels officiels confirment la réalité objective des résultats obtenus dans ce type de pathologie en utilisant l'approche de l'endobiogénie clinique.

De 1989 à 1996, les docteurs Duraffourd et Lapraz entament une période fructueuse de consultation sur des patients en oncologie en collaboration avec le professeur J. Reynier de l'hôpital

5. Le Dr Lapraz raconte : « Christian m'a appelé et m'a dit : Je propose d'appeler ma nouvelle théorie *Endogénie*. Nous avons alors découvert que le terme était déjà utilisé en biologie, en référence à des processus internes ou endogènes et Christian a changé le nom en *Endobiogénie*.

6. Le Dr Hersch Martinez est docteur en médecine et en sciences de la santé sociale, membre de l'Académie nationale des sciences pharmaceutiques, chercheur à l'Institut national d'anthropologie et d'histoire, président de la Société mexicaine de phytothérapie clinique, membre de la Société nationale de chercheurs, de la Commission permanente de la pharmacopée et de la Commission internationale pour la conservation des plantes.

Boucicaud à Paris (AP-HP). Dans cette même période, Duraffourd et Lapraz publient une série de notes sur leurs travaux en oncobiologie. À la suite de ces travaux, le docteur Duraffourd a cherché un moyen permettant à partir d'analyses de sang de visualiser et d'évaluer de façon précise le rôle capital que la relativité exerce sur l'activité physiologique. Il a appelé cette méthode d'analyse « biologie des fonctions », et a développé le premier algorithme dénommé « index génital » d'un modèle de simulation qui allait en comporter plus de 150 (voir chapitre 15). La décennie culmine avec un congrès international organisé en Tunisie par le professeur tunisien R. Chemli et les docteurs Duraffourd et Lapraz (1997).

Phase 5, les années 2000 : maturation de l'endobiogénie

Avec le nouveau millénaire, la Société de phytothérapie est devenue la *Société française d'endobiogénie et médecine* (SFEM). L'endobiogénie est maintenant au premier plan en tant que nouvelle théorie scientifique. En 2001, les docteurs Duraffourd et Lapraz publient un ouvrage capital, le *Traité de phytothérapie clinique* [84]. L'endobiogénie en tant que théorie du terrain y est présentée au grand public comme aux praticiens. La somme de 30 années de travail en phytothérapie clinique est réorganisée et classée selon les principes de la physiologie intégrative. Pour la première fois dans l'histoire connue de la médecine, on présente l'utilisation de plantes médicinales non pas en fonction des symptômes mais selon des principes physiologiques intégratifs afin de réguler le terrain critique du malade.

L'année 2004 voit la création d'un établissement clinique et éducatif pour l'endobiogénie aux États-Unis à Pocatello (Idaho), grâce au parrainage de feu Anne-Marie Buhler de Time Labs, au soutien du docteur Jean Bokelmann du département de médecine familiale de l'Université d'État d'Idaho, et de Peter Buhler ainsi que d'Éric et Annette Davis. Pendant cette décennie, le docteur Lapraz a assuré une vingtaine de séminaires de formation à la phytothérapie clinique avec début d'introduction à la médecine de terrain endobiogénique dans diverses villes américaines. C'est dans les années 2000 aussi que l'endobiogénie est officiellement reconnue par le ministère de la Santé du Mexique comme partie intégrante de la médecine et qu'un centre de soins endobiogénique intégré (CEMI), dirigé par le docteur Paul Hersch assisté du docteur Miguel García Poujol, est ouvert dans la ville de Mexico.

En 2007, les auteurs de ce livre se rencontrent pour la première fois lors d'une conférence en Idaho. Le docteur Kamyar M. Hedayat est chef de l'unité des soins intensifs pédiatriques et de la médecine intégrative à Shreveport, en Louisiane. Cette réunion marque un tournant majeur dans l'histoire de l'endobiogénie, car elle permet de jeter les bases de l'utilisation de la déduction scientifique rationnelle et de la méthode inductive pour aligner la théorie de l'endobiogénie sur l'avant-garde des mathématiques, de la physiologie et de la philosophie. La première question que M. Hedayat a posée à M. Lapraz est la suivante : « Où sont les preuves scientifiques ? ». C'est le début d'une longue et fructueuse collaboration et d'une relation d'amitié. À partir de ce moment, le docteur Lapraz travaille en étroite collaboration avec le docteur Hedayat afin de lui

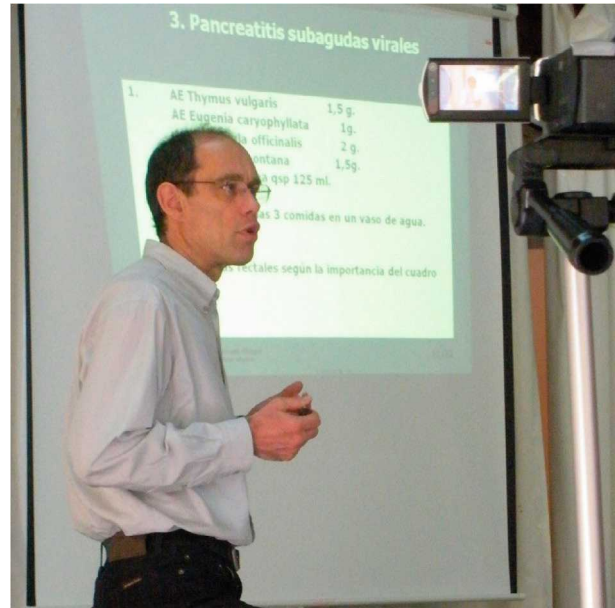


FIGURE 1-3. Alain Carillon, cours à la Faculté de Médecine, Mexico, Mexique, 2009.

permettre d'acquérir une compréhension approfondie de l'endobiogénie et il le forme à l'enseignement de l'endobiogénie à travers le monde.

En 2008, le docteur Lapraz crée avec les docteurs Carillon et Charrié une nouvelle association professionnelle à but non lucratif appelée *Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative* (SIMEPI) (Figure 1-3), dont l'objectif est de mettre l'accent sur la dimension internationale de l'endobiogénie en médecine et d'insister sur l'importance scientifique de la physiologie intégrative en tant que méthode d'évaluation.

Phase 6, de 2009 à aujourd'hui : un nouveau théoricien, de nouveaux index et de nouvelles publications

Cette période est le temps des développements scientifiques et des publications. Un premier objectif était d'établir la théorie de l'endobiogénie et le rôle de la modélisation biologique en médecine clinique. Cela a été fait avec la publication d'articles théoriques [85-86] suivis d'études rétrospectives avec des collègues universitaires [87-89]. Le deuxième objectif, en cours, est celui d'études prospectives effectuées au niveau international sur les possibilités prédictives et pronostiques de la biologie des fonctions.

Le défi consiste à élaborer de manière exhaustive toute la théorie de l'endobiogénie, qui est bien plus que l'outil de modélisation « biologie des fonctions ». À partir de 2013, le docteur Hedayat, avec l'aide et le soutien du docteur Lapraz, s'est engagé dans cette tâche, dont le résultat est la série en quatre volumes de *La Théorie de l'endobiogénie* qui, nous l'espérons, permettra de placer enfin la théorie du docteur Duraffourd à l'avant-garde de la physiologie intégrative.

Les contributions du docteur Hedayat portent sur quatre domaines : les concepts théoriques, la biologie des index de fonction (voir chapitre 15), les nouvelles applications des plantes médicinales (voir *The Theory of Endobiogeny*, volumes 2 à 4)⁷ et la pédagogie. Les concepts théoriques incluent l'élaboration de la chronobiologie et de la cosmobiologie ainsi que la caractérisation et la classification des sous-types phénotypiques des troubles neuropsychiatriques (par exemple, spasmophilie, dépression, autisme). Dans la biologie des fonctions, le docteur Hedayat a introduit de nouveaux biomarqueurs dans les calculs, des valeurs normatives spécifiques à l'âge et au sexe, de nouveaux index modélisant la physiologie et les aspects phénoménologiques de la cognition et des tendances psychologiques. Il a apporté de nouvelles applications de plantes médicinales, de champignons et d'acides aminés basées sur la biologie des fonctions, les index et l'endocrinologie évolutive. En pédagogie, il a développé de nouvelles méthodes d'enseignement qui établissent un lien entre l'histoire du patient, l'examen clinique et les résultats de la biologie des fonctions dans les troubles cliniques.

Cette décennie a également vu grandir le groupe de chercheurs en endobiogénie et une activité en plein essor. Des ouvrages sont parus pour le grand public [81, 90, 91] dans le cadre d'un mouvement citoyen collaboratif entre patients et médecins qui plaident pour une meilleure pratique de santé, et aussi pour les praticiens (docteur JC Charrié *et al.*, *Se soigner au naturel*, Éditions Prat, 2012 ; *Les clés de l'alimentation anti-cancer*, Éditions Terre Vivante 2017) [81, 92] (Figure 1-4). Dans le domaine social, l'endobiogénie est reconnue comme une forme de médecine officielle au sein du système de santé publique du Mexique, et elle est la seule forme de médecine utilisée par l'organisation caritative Mission 22 pour traiter les vétérans du service militaire américain qui souffrent d'un stress post-traumatique.

Pour résumer, au cours des quatre dernières décennies, la vision du docteur Duraffourd a été développée par un nombre croissant de médecins cliniciens en une approche scientifique clairement élaborée des systèmes globaux appliqués à la médecine clinique. L'endobiogénie est une méthode synthétique qui dérive de l'ana-

lyse scientifique rationnelle de données physiologiques tout en respectant les connaissances traditionnelles et empiriques dans un contexte humaniste. Elle évalue la complexité et intègre des données à plusieurs niveaux tout en maintenant la notion d'interconnectivité et d'interdépendance. C'est une médecine intégratrice, à bien distinguer de la médecine intégrative.

Médecine intégrative ou intégratrice

La médecine intégrative (MI) est un terme inventé par les médecins universitaires pour augmenter le nombre de concepts et d'approches thérapeutiques acceptables dans le modèle biomédical actuel, tout en respectant les normes acceptables de probité rationnelle. Elle cherche à intégrer, couche par couche superposées, des approches actuelles, des thérapies additionnelles, en particulier lorsque des traitements pharmacologiques ou des interventions chirurgicales satisfaisants ne sont pas disponibles. Elle est plus *syncrétique* que synthétique. Elle n'explique pas pourquoi certaines approches biomédicales ne sont pas efficaces, pas plus qu'elle ne tente de réformer ou de reconsidérer le champ d'application de la science médicale par le biais d'une théorie globale et cohérente de la vie.

Il existe trois approches générales adoptées par les chercheurs en MI. La première consiste à comparer des approches complémentaires ou « alternatives » de la médecine à la biomédecine standard en termes de qualité de vie ou de bien-être du patient [93]. La deuxième consiste à étudier des approches « corps-esprit » telles que la méditation ou les thérapies énergétiques, pour lesquelles manquent des mécanismes d'action déterministes clairs mais qui obtiennent des résultats cliniques probants. Étant entendu que l'utilisation de ces modalités (par opposition aux plantes médicinales à action pharmacologique) n'empiètera pas sur le territoire de la médecine universitaire [94-96]. La troisième approche consiste à mettre l'accent sur l'alimentation et la supplémentation nutritionnelle, en évitant à la fois la question de la pharmacologie et des traitements « pseudo-scientifiques » [97-99].

L'approche de la MI présente de nombreux avantages et réussites grâce auxquels elle peut se reposer sur ses lauriers. Au cours des 30 dernières années, elle a pénétré de nombreux centres universitaires (Duke, Cleveland Clinic, Harvard, Stanford, etc.), créé un bureau dans les Instituts nationaux pour la santé (*National Institutes for Health*) pour obtenir des fonds et publié de nombreux articles évalués par des pairs. Elle a également provoqué un véritable changement dans la pratique des médecins communautaires. Par exemple, en 2010, recommander des probiotiques ou de l'huile de poisson à leurs patients n'était pas considéré comme décent de la part d'un médecin. Depuis, les médecins ont eu la possibilité de suivre une formation post-doctorale qui leur permet d'offrir en confiance aux patients des suppléments nutritionnels et d'éviter ainsi les effets secondaires de certains médicaments.

La médecine intégrative a contribué à augmenter lentement et progressivement la possibilité de dialoguer avec les chercheurs pour élargir les frontières de la recherche scientifique. Ce qu'il convient de souligner, c'est que l'endobiogénie n'entre aucunement dans cette démarche tant dans ses efforts que dans ses résultats. L'endobiogénie est un réexamen fondamental des principes de la science, de la philosophie de la vie et de l'utilisation des mathématiques pour quantifier la physiologie et la psychologie. Ni elle n'adhère sans esprit critique,



FIGURE 1-4. Enseignement de la phytothérapie clinique au Mexique (à partir de 2006) sous la direction des docteurs P. Hersch (4^e à gauche, rang du haut) et J.-C. Lapraz.

7. Traduction française en cours (NdE).

ni elle ne se détourne des principes modernes de l'investigation scientifique. Elle ne croit pas non plus aveuglément à des méthodes pré-rationnelles. Elle ne cherche pas à trouver des traitements « plus doux » ou « plus naturels » simplement dans le but d'éviter les effets secondaires des médicaments, de la chirurgie ou de la radiothérapie.

L'endobiogénie cherche à intégrer et à relier les phénomènes physiologiques d'une manière jamais vue dans l'histoire de la médecine afin d'expliquer comment un système complexe et dynamique, tel que celui que constitue l'être humain, peut naître, se développer et subir les changements spectaculaires du nourrisson à l'adulte, s'adapter aux demandes circadiennes, saisonnières et circannuelles, et gérer à la fois les agressions internes et externes qu'il subit. Elle propose cette approche rationnelle, déductive et inductive afin de permettre aux médecins d'avoir une compréhension plus précise de leurs patients. Le médecin est libre d'utiliser le traitement qu'il souhaite, des stéroïdes au pollen d'abeille, de la chirurgie à l'acupuncture, de l'hypnothérapie à l'oxygénothérapie hyperbare. Ainsi, la théorie de l'endobiogénie est une forme de *médecine intégratrice qui est véritablement synthétique et non pas syncrétique dans son approche*. Il n'existe pas de discipline des soins de santé, allant de la chirurgie à la gériatrie, de la dentisterie à la physiothérapie, de la santé publique à l'anthropologie médicale, qui ne puisse être évaluée selon une analyse des systèmes globaux endobiogéniques. La maladie physique comporte des éléments structurels ou fonctionnels de désadaptation. La maladie physique existe dans des environnements matériels, culturels et institutionnels dans lesquels l'individu, se déplace, interagit et qu'il quitte.

Ce que ce texte est et ce qu'il n'est pas

Ce livre propose une approche systématique, philosophique, scientifique, rationnelle et clinique de la médecine endobiogénique. Son but est d'élaborer les concepts de la biologie des systèmes appliqués selon la théorie de l'endobiogénie. Son but est de démontrer que, comme le système endocrinien est le responsable de la gestion du terrain, **tout désordre, qu'il soit physiologique, physique, mental ou émotionnel, implique directement ou indirectement un certain niveau de dysfonctionnement du système endocrinien**. Ce livre ne détaillera pas les mécanismes d'action du système endocrinien ni les endocrinopathies. Il existe de nombreux ouvrages de référence sur ce sujet. C'est un texte destiné aux chercheurs en théorie des systèmes globaux et en médecine, et aux cliniciens intéressés par de nouveaux concepts pour élargir leur cadre de travail en soins de santé. Il est abondamment référencé pour satisfaire les besoins des esprits rationnels comme des sceptiques. En tant que guide clinique, il est écrit à l'intention du clinicien praticien afin de répondre à deux besoins : celui du clinicien pour une approche plus approfondie de la guérison et celui du patient pour une expérience plus approfondie de la guérison.

Conclusion

La base de la médecine clinique contemporaine est la méthode scientifique rationnelle et réductionniste. Cette approche a été couronnée de succès mais entraîne de nombreux effets secondaires et une dépersonnalisation du patient. Historiquement, la médecine en tant qu'activité culturelle a été influencée par la philosophie et la

science, et les a influencées. Le système actuel continue de fonctionner sur la base de la philosophie du XVII^e siècle, que la plupart des domaines scientifiques ignore, et sur les concepts de la physiologie du XIX^e siècle. De nombreux domaines de la recherche scientifique autres que la médecine ont combiné des analyses quantitatives et qualitatives basées sur le concept de la théorie des systèmes. Il est temps pour la médecine de tirer parti de ces concepts.

La théorie de l'endobiogénie a grandi à partir des premiers travaux en phytothérapie clinique. L'endobiogénie est le concept original du regretté docteur Christian Duraffourd. Ses enseignements ont été développés par lui et le docteur Jean-Claude Lapraz sur une période de trente ans avec leur groupe en France. L'élaboration ultérieure de la théorie et l'établissement d'une lignée scientifique ont été réalisés par les docteurs Kamyar M. Hedayat et Jean-Claude Lapraz.

L'endobiogénie est une forme de médecine intégrante qui utilise une analyse synthétique à multi-niveaux visant à augmenter la probabilité d'une plus grande exactitude et d'une plus grande précision dans les soins cliniques. Cette approche synthétique amène à tirer de nouvelles conclusions sur la nature de la vie, la formation du corps humain, le but de ses structures et fonctions, la logique de son activité et donne des clés pour assurer le maintien de la santé et corriger les maladies.

Références

1. Strange K. The end of « naive reductionism »: rise of systems biology or renaissance of physiology? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(5):C968-74.
2. Lyons AS, Petrucelli R. *Medicine: An illustrated history*. New York, Harry N. Abrams, 1987.
3. Fang FC, Casadevall A. Reductionistic and holistic science. *Infect Immun*. 2011;79(4):1401-4.
4. Hanin L. Why Victory in the war on cancer remains elusive: Biomedical hypotheses and mathematical models. *Cancers*. 2011;3:340-67.
5. Jackson Nakazawa D. *The autoimmune epidemic: Bodies gone haywire in a world out of balance – and the cutting-edge science that promises hope*. 1st edition ed: Touchstone, 2008.
6. Laplace PS. *Essai philosophique sur les probabilités*. Ed. Bachelier, 1840, p.4.
7. Descartes R. *Discours de la méthode: pour bien conduire sa raison, et chercher la vérité dans les sciences*, Vol. Cinquième. Ed. Cousin, 1637, p. 142.
8. Verduijn M, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Genetic association studies: discovery of the genetic basis of renal disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(3):c236-9.
9. Woods MO, Younghusband HB, Parfrey PS, et al. The genetic basis of colorectal cancer in a population-based incident cohort with a high rate of familial disease. *Gut*. 2010;59(10):1369-77.
10. Moller CC, Pollak MR, Reiser J. The genetic basis of human glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(2):166-73.
11. Day IN, Gu D, Ganderton RH, Spanakis E, Ye S. Epidemiology and the genetic basis of disease. *Int J Epidemiol*. 2001;30(4):661-7.
12. Partridge M. Oral cancer: 1. The genetic basis of the disease. *Dent Update*. 2000;27(5):242-8.

13. Tsipouras P, Silverman DI. The genetic basis of aortic disease. Marfan syndrome and beyond. *Cardiol Clin.* 1999;17(4):683-96.
14. Tay A. Genetic basis of disease: studies of eicosanoids, and some complex disease traits. *Clin Sci (Lond).* 1996;91(3):264-6.
15. Johnson MC, Payne RM, Grant JW, Strauss AW. The genetic basis of paediatric heart disease. *Ann Med.* 1995;27(3):289-300.
16. Arnold A. Genetic basis of endocrine disease 5. Molecular genetics of parathyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1108-12.
17. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):17-23.
18. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(6):1398-400.
19. Wadia RS. Another genetic basis for vascular disease. *Natl Med J India.* 1992;5(2):71-2.
20. White PC, New MI. Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):6-11.
21. Taylor SI, Cama A, Accili D, et al. Genetic basis of endocrine disease. 1. Molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(6):1158-63.
22. Grant DA. Genetic polymorphism of the alcohol metabolising enzymes as a basis for alcoholic liver disease. *Br J Addict.* 1988;83(11):1255-9.
23. Kidson C, Chen P. DNA damage, DNA repair and the genetic basis of Alzheimer's disease. *Prog Brain Res.* 1986;70:291-301.
24. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological reviews.* 2000;52(4):595-638.
25. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta.* 2010;659(1-2):23-33.
26. Spratlin JL, Serkova NJ, Eckhardt SG. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):431-40.
27. Wang H, Tso VK, Slupsky CM, Fedorak RN. Metabolomics and detection of colorectal cancer in humans: a systematic review. *Future Oncol.* 2010;6(9):1395-406.
28. Heazell AE, Brown M, Worton SA, Dunn WB. Review: The effects of oxygen on normal and pre-eclamptic placental tissue – insights from metabolomics. *Placenta.* 2011;32 (Suppl 2):S119-24.
29. Galvao ER, Martins LM, Ibiapina JO, Andrade HM, Monte SJ. Breast cancer proteomics: a review for clinicians. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(6):915-25.
30. Buczynski MW, Dumlao DS, Dennis EA. Thematic review series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res.* 2009;50(6):1015-38.
31. Schiffer E, Mischak H, Zimmerli LU. Proteomics in gerontology: current applications and future aspects – a mini-review. *Gerontology.* 2009;55(2):123-37.
32. Gast MC, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical proteomics in breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):17-29.
33. Conrad DH, Goyette J, Thomas PS. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. *J Gen Intern Med.* 2008;23 (Suppl 1):78-84.
34. Drake TA, Ping P. Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Proteomics approaches to the systems biology of cardiovascular diseases. *J Lipid Res.* 2007;48(1):1-8.
35. Rice GE, Georgiou HM, Ahmed N, Shi G, Kruppa G. Translational proteomics: developing a predictive capacity – a review. *Placenta.* 2006;27 (Suppl A):S76-86.
36. Patel PS, Telang SD, Rawal RM, Shah MH. A review of proteomics in cancer research. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(2):113-7.
37. Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: systems biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:343-72.
38. Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. Briefings in functional genomics and proteomics 2008;7(4):239-48.
39. Keyes R. The quote verifier: who said what, where, and when. 1st ed. New York, St. Martin's Press, 2006.
40. Pearce JC. The crack in the cosmic egg: challenging constructs of mind and reality. New York, Julian Press, 1971.
41. Lewontin RC. Gene, organism and environment. In: Bendall DS, ed. *Evolution from molecules to men.* Cambridge Cambridgeshire, New York, Cambridge University Press, 1983:xiii, 594 p.
42. A DB. The ketogenic diet in epilepsy. *Canadian Medical Association journal.* 1931;24(1):106-7.
43. Pires ME, Ilea A, Bourel E, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Research.* 2013;105(1-2):189-94.
44. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012;53(3):e55-9.
45. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics.* 2000;105(4):E46.
46. James W, Perry RB. *Essays in radical empiricism.* New impression. ed. London, New York etc., Longmans, Green and Co., 1938.
47. Heisenberg W. *Physics and beyond: encounters and conversations.* London, G. Allen & Unwin, 1971.
48. Peels R. Ten reasons to embrace scientism. *Stud Hist Philos Sci.* 2017;63:11-21.
49. Rosenberg A. *The atheist's guide to reality: Enjoying life without illusions.* New York, N.Y., W.W. Norton & Company, 2012.
50. Sorkin BC, Kuszak AJ, Williamson JS, Hopp DC, Betz JM. The challenge of reproducibility and accuracy in nutrition research: Resources and pitfalls. *Adv Nutr.* 2016;7(2):383-9.
51. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature.* 2012;483(7391):531-3.
52. Mapes M. Unreliable sources: the reproducibility issue. *Endocrine News.* 2016(February):29-31.
53. Open Science C. PSYCHOLOGY. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science.* 2015;349(6251):aac4716.
54. Bohannon J. REPRODUCIBILITY. Many psychology papers fail replication test. *Science.* 2015;349(6251):910-1.
55. Dyer O. Prominent US critic of cancer screening committed plagiarism, investigation finds. *BMJ.* 2018;362:k3616.
56. Dyer O. Journal retracts article for plagiarism after editorial board members resign in protest. *BMJ.* 2018;360:k1386.
57. Jereb E, Perc M, Lammlein B, et al. Factors influencing plagiarism in higher education: A comparison of German and Slovene students. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202252.

58. Nordling L. In Nigeria, a battle against plagiarism heats up. *Science*. 2018;360(6396):1384-5.
59. Penders B. Beyond trust: Plagiarism and truth. *J Bioeth Inq*. 2018;15(1):29-32.
60. Roberts J. Plagiarism, self-plagiarism, and text recycling. *Headache*. 2018;58(3):361-3.
61. Roston M. Retracted scientific studies: A growing list. *New York Times*, 2015.
62. Leslie I. The sugar conspiracy. *Guardian* 2016.
63. Chisholm CD. What is in your coat pocket? Are academic emergency medicine faculty for sale? *Acad Emerg Med*. 2008;15(9):853-5.
64. Firlik AD, Lowry DW. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med*. 2000;343(7):509-10.
65. Lewontin RC. *Biology as ideology: the doctrine of DNA*. 1st U.S. ed. New York, NY, HarperPerennial, 1992.
66. Mullin E. This serious scientist is working on an anti-aging pill – and taking it himself. *The Washington Post*, August 17, 2015.
67. Sheldrake R. *Science set free: 10 paths to new discovery*. New York, Deepak Chopra Books, 2012.
68. Sheldrake R, Sheldrake R. *Morphic resonance: the nature of formative causation*. 4th, rev. and expanded U.S. ed. Rochester, Vt., Park Street Press, 2009.
69. Coghlan A. Scorn over claim of teleported DNA. In: *New Scientist*, 12 January, 2011.
70. Dimasi JA. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(5):297-307.
71. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):272-7.
72. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(1):40-51.
73. Eagleton T. *Reason, faith, and revolution: Reflections on the god debate*. Yale University Press, 2010.
74. Fontanarosa PB, Lundberg GD. Alternative medicine meets science. *JAMA*. 1998;280(18):1618-9.
75. Xiong T, Turner RM, Wei Y, Neal DE, Lyrtzopoulos G, Higgins JP. Comparative efficacy and safety of treatments for localised prostate cancer: an application of network meta-analysis. *BMJ open*. 2014;4(5):e004285.
76. Pear R. Psychiatric drug overuse is cited by federal study. *New York Times*, March 1, 2015.
77. Thomas K. J.&J. Fined \$1.2 billion in drug case. *New York Times*, 2012.
78. Rowland ID. *Giordano Bruno: philosopher/heretic*. Chicago, The University of Chicago Press, 2009.
79. Isenman L. Understanding unconscious intelligence and intuition: « blink » and beyond. *Perspect Biol Med*. 2013;56(1):148-66.
80. Kant I, Smith NK. *Immanuel Kant's Critique of pure reason*. London, Macmillan, 1929.
81. Lapraz JC, Clermont Tonnerre ML. *La médecine personnalisée: retrouver et garder la santé*. Paris, Odile Jacob, 2012.
82. Valnet J, Duraffourd C, Lapraz JC. *Une Médecine nouvelle, phytothérapie et aromathérapie: Comment guérir les maladies infectieuses par les plantes (Collection Médecine du terrain)*. Paris, Presses de la Renaissance, 1978.
83. Duraffourd C, Lapraz JC. *Cahiers de phytothérapie clinique, Vol 1-5*. Paris, Masson, 1984.
84. Duraffourd C, Lapraz JC. *Traité de phytothérapie clinique: Médecine et endobiogénie*. Paris, Masson, 2002.
85. Lapraz JC, Hedayat KM. Endobiogeny: a global approach to systems biology (part 1 of 2). *Global advances in health and medicine: improving healthcare outcomes worldwide*. 2013;2(1):64-78.
86. Lapraz JC, Hedayat KM, Pauly P. Endobiogeny: a global approach to systems biology (part 2 of 2). *Global advances in health and medicine: improving healthcare outcomes worldwide*. 2013;2(2):32-44.
87. Buehning LJ, Hedayat KM, Sachdeva A, Golshan S, Lapraz JC. A novel use of biomarkers in the modeling of cancer activity based on the theory of endobiogeny. *Global advances in health and medicine: improving healthcare outcomes worldwide*. 2014;3(4):55-60.
88. Hedayat K, Schuff BM, Lapraz JC, et al. Genito-Thyroid index: a global systems approach to the neutrophil-to-lymphocyte ratio according to the theory of Endobiogeny applied to ambulatory patients with chronic heart failure. *J Cardiol Clin Res*. 2017;5(1):1091-7.
89. 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.
90. Charrié JC, Clairemont de Tonnerre ML. *Se soigner toute l'année au naturel*. Paris, Prat Editions, 2017.
91. Charrié JC, Souffland-Groussard M, Bartczak S, Paslin D, Lapraz JC. *Les clés de l'alimentation anti-cancer et maladies inflammatoires, infectieuses, auto-immune*. Mens, Terre Vivante Editions, 2017.
92. Lapraz JC, Carillon A, Charrié JC, et al. *Plantes médicinales: phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique*. Paris, Lavoisier Tec et Doc, 2017.
93. Laube JGR, Shapiro MF. Comparison of patient health history questionnaires used in general internal and family medicine, integrative medicine, and complementary and alternative medicine clinics. *J Altern Complement Med*. 2017;23(5):385-93.
94. Mackie AS. Body and mind: Psychosocial interventions for adults with congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2018;34(6):698-9.
95. Jain S, Pavlik D, Distefan J, et al. Complementary medicine for fatigue and cortisol variability in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118(3):777-87.
96. Jain S, Hammerschlag R, Mills P, et al. Clinical studies of biofield therapies: Summary, methodological challenges, and recommendations. *Global advances in health and medicine: improving healthcare outcomes worldwide*. 2015;4(Suppl):58-66.
97. Shippy RA, Mendez D, Jones K, Cernul I, Karpiak SE. S-adenosylmethionine (SAM-e) for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS. *BMC Psychiatry*. 2004;4:38.
98. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:114-24 e114.
99. Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abargouei A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr*. 2018.

Chapitre 2

Aperçu général de la théorie des systèmes, de la physiologie intégrative et de la théorie de l'endobiogénie

Théorie des systèmes

« L'énoncé d'Aristote que "le tout est plus que la somme de ses parties" pose clairement le problème fondamental des systèmes qui reste toujours d'actualité. La téléologie aristotélicienne a été éliminée dans le développement ultérieur des sciences occidentales, mais les problèmes qu'elle soulevait, tels que l'ordre et la finalité des objectifs des systèmes vivants, ont été négligés et écartés plutôt que résolus. Par conséquent, le système de base n'est pas encore obsolète. »

Ludwig von Bertalanffy, PhD, biologiste et fondateur de la Théorie générale des systèmes [1].

Un système est une collection de parties qui forment un ensemble. Un système est auto-généré, cohésif, fermé sur lui-même, mais ouvert à l'interaction avec son environnement (Figure 2-1).

Sa fonctionnalité est déterminée à quatre niveaux : 1) les unités individuelles d'activité en elles-mêmes et hors d'elles-mêmes, 2) leur relation mutuelle, 3) le niveau global de fonctionnalité du système, 4) la relation du système avec son environnement externe (Figure 2-2).

La description de ce système permet d'observer ce qui suit selon le schéma suivant :

- L'unité 1 a un effet unidirectionnel fort, fréquent et positif sur l'unité 3 (ligne bleue continue).
- Les unités 3 et 2 ont des relations bidirectionnelles positives faibles, peu fréquentes et positives l'une avec l'autre. Elles se promeuvent mutuellement (ligne bleue pointillée) :
 - l'unité 1 promeut directement l'unité 3 ;
 - les unités 2 et 3 exercent une promotion réciproque indépendamment de l'unité 1, mais cette relation est peu fréquente dans le temps et relativement faible ;
 - l'unité 1 fait indirectement la promotion de l'unité 2 via l'unité 3, mais les effets ne sont pas proportionnels car la relation des unités 3 et 2 n'est ni forte ni fréquente.
- Les sous-unités 1.1 et 1.2 ont une relation réciproque constante l'une avec l'autre. L'augmentation de l'activité de l'une entraîne une augmentation de celle de l'autre. De même, pour leur diminution.
- La sous-unité 2.3 a une promotion unidirectionnelle forte, fréquente et positive de 1,2 (ligne noire épaisse).

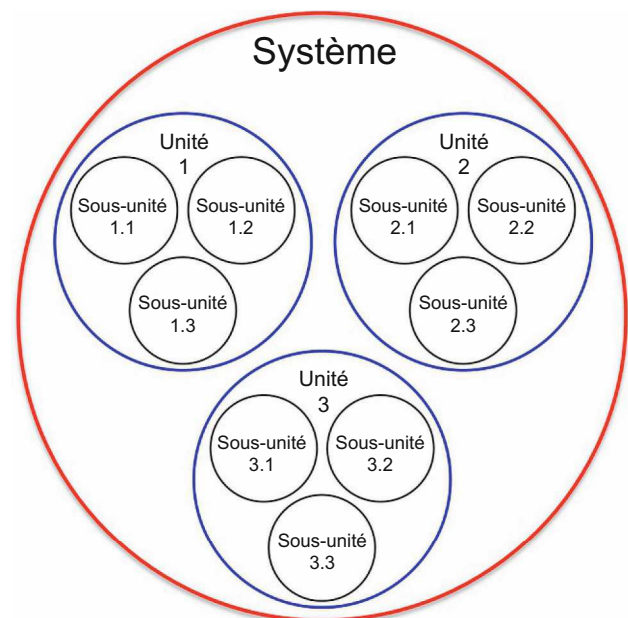


FIGURE 2-1. Schéma général d'un système global et de sous-systèmes. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

- La sous-unité 1.2 exerce une promotion faible, mais fréquente et unidirectionnelle, de la sous-unité 3.1 (ligne noire fine).
- La sous-unité 3.1 génère un effet inhibiteur fort et fréquent sur 1.2 (ligne noire pointillée) :
 - plus 2.3 favorise 1.2, et plus 3.1 inhibe 1.2 ;
 - plus 2.3 favorise directement 1.2, et plus 1.2 favorise directement 1.1 ;
 - 2.3 a un effet promotionnel indirect sur 1.1.

Selon James Miller, MD, PhD, auteur du livre novateur *Les systèmes vivants*, chaque système, d'une cellule à une organisation supranationale, doit posséder 19 propriétés divisées en deux catégories générales : matière-énergie et information. Les propriétés de la Matière-énergie sont : 1) l'ingestion de matériel, 2) sa distribution, 3) sa transformation en structure ou en énergie, 4) sa production, 5) son stockage, 6) l'élimination des déchets, 7) le mouvement du système, 8) le soutien et l'entretien des relations spatiales des sous-unités, 9) la reproduction, 10) le maintien des frontières internes et externes.

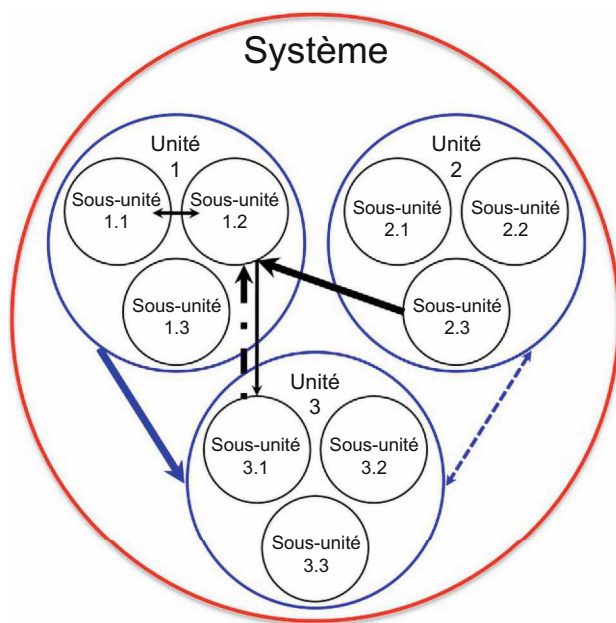


FIGURE 2-2. Types de relations au sein d'un système : Le diagramme montre la fonction d'un système global (cercle rouge) contenant 3 unités (cercles bleus). Chaque unité contient 3 sous-unités (cercles noirs). Légende : lignes bleues : influence des unités les unes sur les autres, lignes noires : influence des sous-unités les unes sur les autres, ligne continue : stimule, ligne brisée : inhibe, degré d'influence proportionnel à l'épaisseur de la flèche, direction d'influence indiquée par l'emplacement de la tête de la flèche. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

Il existe neuf propriétés de l'Information : 1) la transcription des données externes : conversion des informations lumineuses, chimiques, tactiles et de température en une forme reconnue par le système ; 2) la transcription des données internes des informations sur les changements d'un composant ou sous-système vers d'autres composants ou sous-systèmes ; 3) la communication et la distribution des informations dans le système ; 4) le décodage et la traduction des informations ; 5) l'apprentissage et l'association (1^{er} stade d'apprentissage) ; 6) la mémoire (2^e stade d'apprentissage) ; la prise de décision basée sur les informations fournies par tous les sous-systèmes du système ; 8) l'encodage des informations pour l'interprétation externe, 9) la transduction des données de sortie [2].

Dans un système, les capacités quantitatives ne déterminent pas à elles seules la fonctionnalité du système, car chaque unité d'activité dépend de l'activité des autres unités et est influencée par celles-ci. Alors que les mesures quantitatives déterminent le potentiel minimal et maximal d'une unité de fonction isolée de toutes les autres parties, les relations qualitatives déterminent les capacités fonctionnelles du système et de ses divers sous-systèmes. Basés sur cette compréhension de la dynamique des systèmes, **l'ordre et la cohésion ne découlent pas d'un contrôle rigide, mais d'une gestion dynamique** des besoins des systèmes aux niveaux individuel, régional et global **par le système lui-même.**

La perspective d'une autorégulation ordonnée à partir de systèmes aussi complexes et aux demandes variables semble peu probable. Et pourtant, c'est le mode d'interaction à l'œuvre dans le cosmos. Ce type de fonction n'est pas exclusif aux systèmes naturels. Les systèmes artificiels les plus réussis suivent des modèles similaires. Considérez l'internet. Qui possède l'internet ? Personne. Tous. Qui dirige internet ? Personne. Tous. C'est un réseau de millions de nœuds

d'activité indépendante (Figure 2-3). Le système possède des règles codifiées pour la conformité des processus et du langage, comme le localisateur universel de ressources (URL, *Uniform Resource Locator*), mais très peu en termes de mécanismes de contrôle. Et pourtant, il fonctionne avec un haut degré de liberté et de flexibilité.

Le neurophysiologiste PK Anokin, élève de Pavlov, a été le premier à décrire les boucles *feed-forward*, *feed-through* et *feed-back* qui ont jeté les bases du concept de régulation des systèmes biologiques, par opposition à une opération de type réflexe seul. En 1935, il a publié sa théorie des systèmes fonctionnels [3]. Le biologiste Ludwig von Bertalanffy a, quant à lui, développé sa théorie générale des systèmes en 1937, qui a influencé les applications de la théorie des systèmes dans plusieurs disciplines. James Miller, MD, PhD, a publié sa théorie des systèmes vivants en 1955 [4]. Depuis lors, la théorie des systèmes a été appliquée à la biologie [5], à la psychologie sociale [6], à la gestion des ressources [7], aux sciences économiques [8], et à d'autres domaines des sciences de la matière et des sciences humaines, démontrant l'applicabilité universelle de ce concept.

En endobiogénie, nous conserverons ces termes que nous définissons de la façon suivante et que nous conserverons tout au long du déroulement de ce livre lors de l'explication des mécanismes participant à des activités physiologiques :

- *feed-forward*¹ : enchaînement des actions de stimulation ou de freination induites entre les diverses unités participant à une activité. Exemple : CRH → ACTH → Cortisol ;
- *feed-through* : action programmée dans une unité de fonction. Exemple : transformation du cholestérol en cortisol grâce à la stimulation de certains gènes par l'ACTH ;
- *feed-back*² : rétroaction de l'information sur ce qui a été accompli, que ce soit par *feed-forward* ou par *feed-through*. Le résultat peut être une stimulation ou une inhibition. Exemple : freination de l'ACTH par le cortisol.

Les progrès de la biologie cellulaire ont démontré qu'à tous les niveaux – cellule, tissu, organe et organisme – l'être humain répond aux critères d'un système [9-21]. Avec cette nouvelle compréhension de la physiologie, si la médecine veut continuer à progresser, un changement de paradigme similaire sera essentiel. Le changement doit commencer par s'éloigner d'un modèle quantitatif et binaire de la biochimie, qui stipule que :

Élévation des enzymes hépatiques sériques = dysfonction hépatique, par conséquent, si les enzymes hépatiques ne sont pas élevées, il n'y a pas de dysfonction hépatique

pour aller vers une évaluation qualitative des relations, qui énonce que :

Malgré des enzymes hépatiques normales, il y a une contrainte hépatique due à une insuffisance globale de l'activité oxydante relative à l'activité réductrice [22], qui compromet le recyclage du glutathion et les voies de détoxification hépatique [23, 24] qui prend ses racines dans une insuffisance de sensibilité à l'insuline [25], qui à son tour altère la respiration mitochondriale et la production d'ATP [25], ce qui peut expliquer la baisse récente de

1. Terme proposé par Mac Kay dans ses travaux de 1956 portant sur la théorie de la lutte biologique, dans lesquels il parle des systèmes à anticipation. Il s'agit d'un type d'élément ou de voie dans un système de contrôle qui peut être assimilé à des réponses anticipées acquises à des signaux connus.

2. Défini en 1948 par N. Wiener comme « *processus permettant le contrôle d'un système mécanique, physiologique, social en l'informant des résultats de son action* ». Cybernetics or control and communication in the human and machine. Norbert Wiener, MIT, 1948.

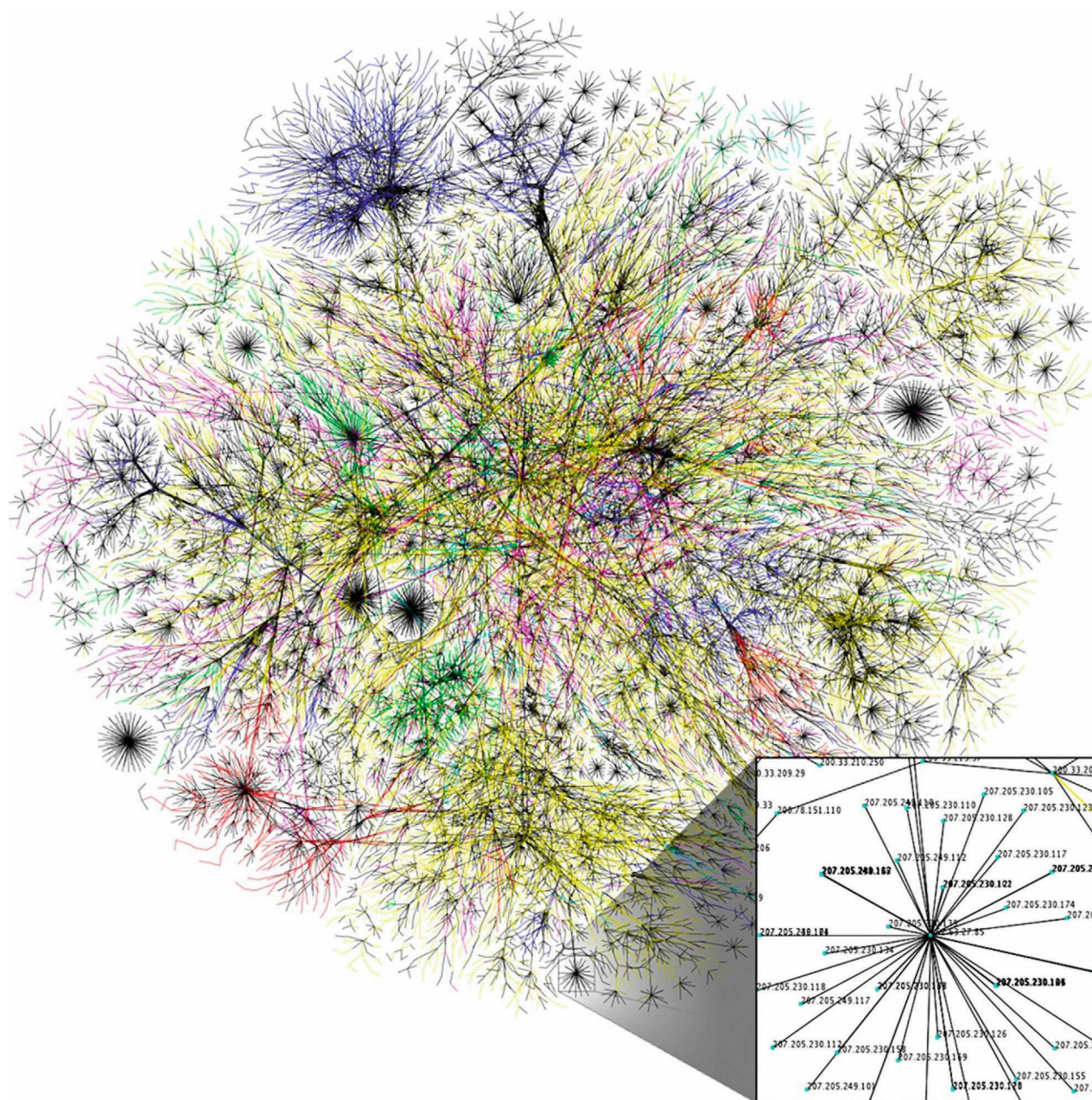


FIGURE 2-3. Ordre et cohésion grâce à une gestion dynamique et non hiérarchique du projet Opte. Chaque ligne est dessinée entre deux nœuds, représentant deux adresses IP. Par le projet Opte [CC BY 2.5] via Wikimedia Commons.

la fonction cardiaque du patient et/ou du métabolisme des lipides, et/ou de l'état neurocognitif [26], tous phénomènes liés à une déficience oxydative, ce qui nécessitera donc un soutien de la fonction hépatique, bien que le taux des enzymes hépatiques soit normal.

La conception thérapeutique dans l'analyse des systèmes est basée non pas sur le contrôle, mais sur la modification de la physiologie, sur le soutien du réengagement des mécanismes endogènes de gestion plutôt que sur une approche substitutive permanente. Afin d'appliquer une telle proposition thérapeutique, on doit déterminer en priorité le niveau d'activité physiologique le plus responsable de la perte de la cohésion et de l'intégrité du système. Ainsi, nous pouvons considérer le foie comme un organe en tant que système

en lui-même, avec des sous-systèmes (Figure 2-4). Mais le foie en tant qu'organe constitue, lui aussi, un sous-système dans un réseau d'organes et d'activités qui influencent la fonction hépatique, et qui sont à leur tour influencés par la fonction hépatique (Figure 2-5).

Déterminer le niveau et la méthode d'étude

« Les informations biologiques sont codées dans une hiérarchie d'informations à plusieurs échelles : l'ADN, l'ARN, les protéines, les interactions, les réseaux biologiques, les cellules,

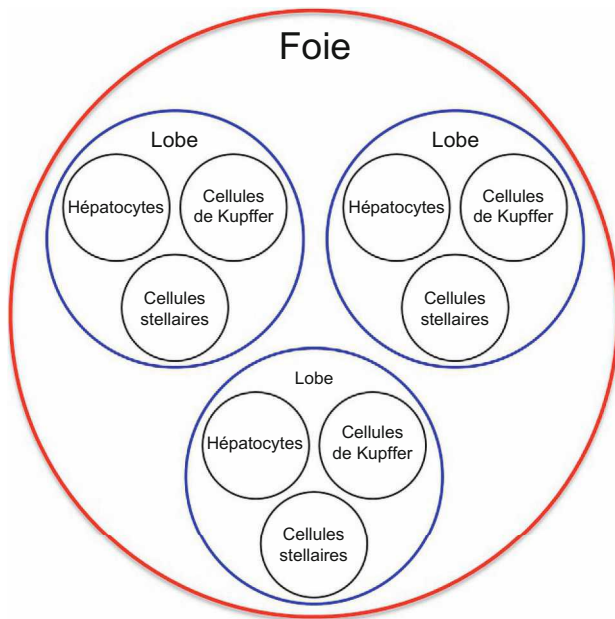


FIGURE 2-4. Le foie en tant que système avec des sous-systèmes. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

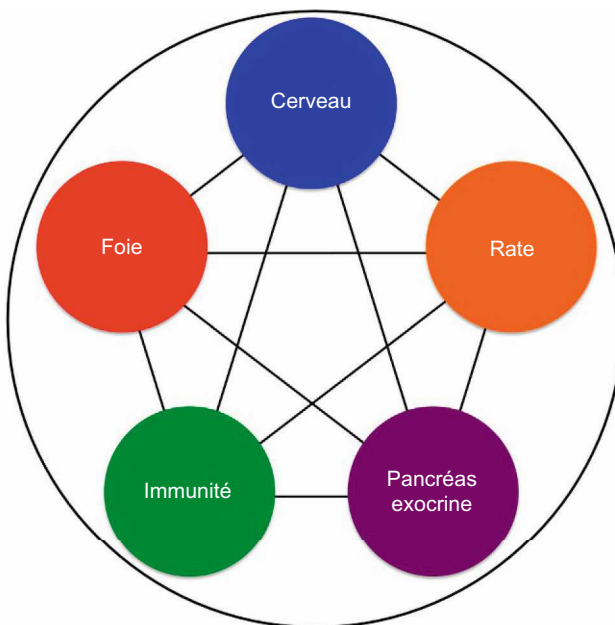


FIGURE 2-5. Le foie est un sous-système au sein de sous-systèmes en réseau au sein de l'ensemble global. Chaque système influence les autres et est influencé par eux. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

les tissus et les organes, les individus et, enfin, les états écologiques. Le point clé est que l'environnement affecte chacun de ces niveaux de la hiérarchie et module la sortie informationnelle numérique du génome. Ainsi, les enquêtes au niveau des systèmes exigent la collecte de données à chaque niveau pertinent de la hiérarchie entre la mesure phénotypique (les caractéristiques de la cellule) et le génome numérique central. »

Leroy Hood *et al.*, Institute for Systems Biology [27].

Si l'organisme humain doit être étudié en tant que système, le niveau d'étude et la méthode bioinformatique doivent être soigneusement considérés afin de ne pas confondre la cause avec le mécanisme de la maladie. Il existe trois niveaux d'activité dans un système, qui peuvent être étudiés de quatre façons :

1. cellule : par exemple, métabolisme cellulaire pour la production d'ATP ;
2. organes : par exemple, métabolisme hépatique de l'urée ;
3. système global, régulation interne : par exemple, rôle de la pression de perfusion dans le métabolisme global ;
4. interaction du système global avec son environnement : par exemple, adaptation saisonnière du métabolisme.

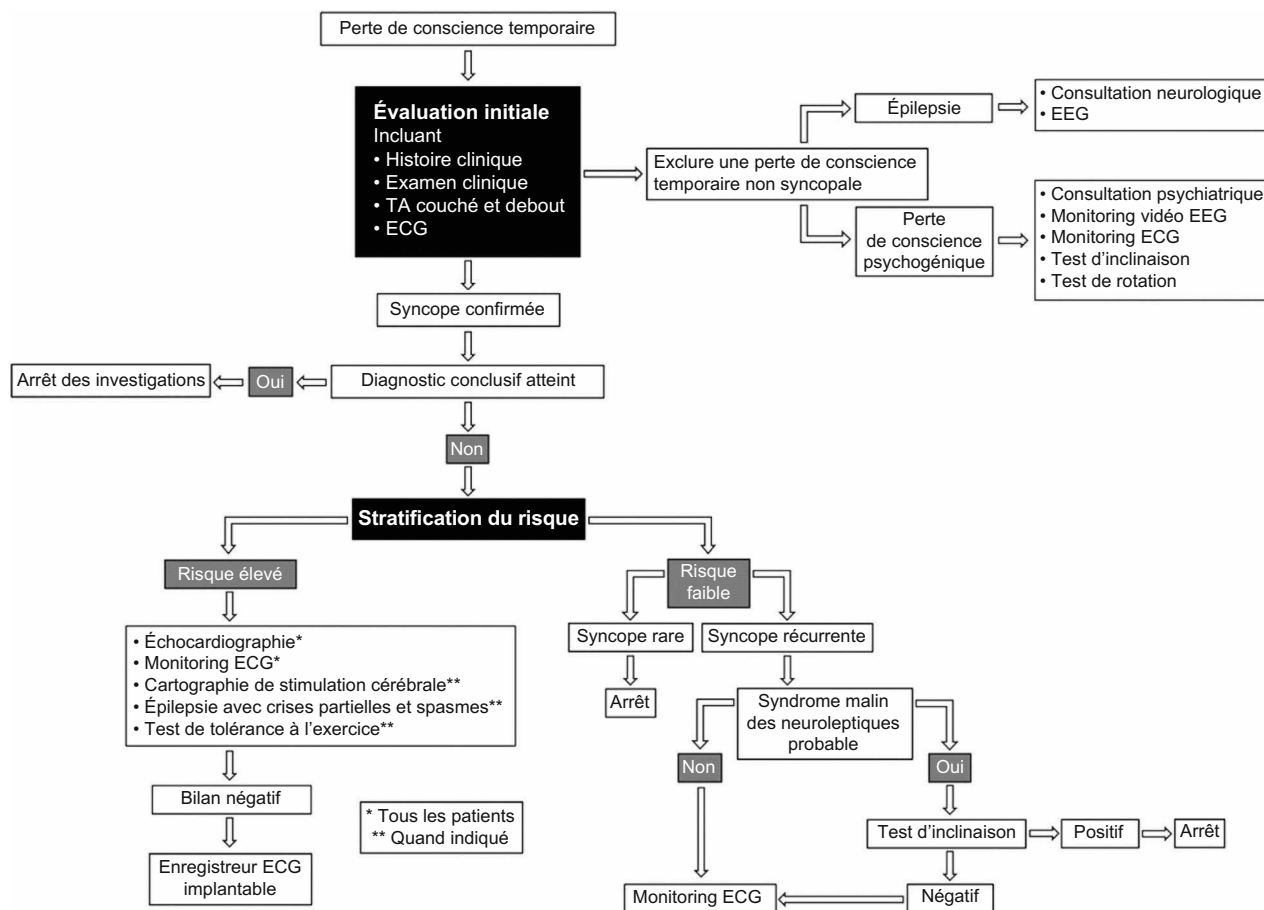
Pendant la première moitié du xx^e siècle, le « réductionnisme naïf » s'est axé principalement sur le premier niveau : la cellule. Le résultat sur le plan clinique fut la production et l'utilisation de médicaments qui inhibent ou stimulent les voies individuelles, les enzymes, les produits cellulaires, etc. (p. ex. anti-inflammatoires, diurétiques, β -bloquants, inhibiteurs de l'aromatase, etc.) et les substituts exogènes des produits physiologiques (p. ex. cortisol, estradiol, insuline, thyroxine, etc.). La seconde partie du xx^e siècle a vu la naissance de la biologie moléculaire et le développement d'une étude intensive du rôle de l'ADN. Les progrès des méthodes d'analyse à haut rendement et ceux de la bioinformatique vers la fin du xx^e siècle ont permis de mettre clairement en évidence le comportement des systèmes cellulaires et leur complexité. La réponse de nombreux chercheurs n'a pas été de monter à des niveaux supérieurs d'organisation pour voir comment le corps fonctionne dans son ensemble, mais, au contraire, de descendre à son niveau d'activité le plus bas : celui du génome (la génomique), et les autres « -omiques » qui proviennent d'une telle recherche : la protéomique, la transcriptionomique, la métabolomique, etc. [28-32].

Cette approche peut être considérée, certes, comme une amélioration dans l'étude de la physiologie humaine, car elle s'éloigne du « réductionnisme naïf » (voir chapitre 1), néanmoins, elle ne représente pas un changement de paradigme dans la conception de la façon dont la vie est gérée. Née des progrès de la biologie moléculaire réductionniste, elle continue d'être une approche de la maladie centrée sur les gènes. Ce qui est différent, c'est que le paradigme s'est étendu à la recherche de nombreux protéines et métabolites différents liés à une maladie ou à une cellule spécifique. Par conséquent, le paradigme se lit toujours ainsi :

Le gène « x » code une seule protéine, qui influence le métabolisme de la cellule, qui influence la fonction des tissus et des organes, qui influence l'ensemble du système, qui mène à la maladie « y ». Ergo : le gène « x » est la cause de la maladie « y ».

Il existe deux arguments convaincants contre ce paradigme, l'un nosologique, l'autre clinique. La nosologie – science de la catégorisation des maladies – était traditionnellement basée sur la classification de la maladie en fonction d'un groupe de symptômes (p. ex., la fibromyalgie), ou de résultats pathologiques (par ex., l'amylose) ou de sa localisation (p. ex., le cancer du sein) (Figure 2-6).

Avec le passage à la génomique, les maladies ont été classées par mutations monogéniques ou polymorphismes. Les enjeux génétiques constituent le fondement de l'évaluation du phénomène histopathologique lié aux perturbations physiologiques. Les médicaments sont



sélectionnés en fonction de leurs actions physiologiques principales. Ou bien ils sont réutilisés en fonction d'actions fortuites, telle l'utilisation de l'antibiotique doxycycline pour réguler les métalloprotéinases matricielles (MMP) en ce qui concerne le remodelage vasculaire.

De nouvelles méthodes de classification basées sur la notion de réseaux, tel le réseau de maladies humaines, autrement appelé « diseasome » [33], ont montré que les troubles ne devraient être regroupés ni par mutations géniques ni par symptômes, mais à partir de **grappes de dysfonctions physiologiques sous-jacentes** liées à de multiples polymorphismes et changements épigénétiques simultanés (Figure 2-7) [34-42].

Du point de vue clinique, cela aide à expliquer pourquoi deux patientes ayant un cancer « identique », par exemple du sein, auront des réponses différentes à des protocoles chimiothérapeutiques « identiques ». Une étude historique de 2000 spécimens du cancer du sein suggère que ce cancer peut être sous-classé en 10 groupes distincts basés sur diverses propriétés génomiques et transcriptomiques [43]. Même avec une classification très spécifique du cancer du sein telle que « triple négatif », il existe tant de variations dans les combinaisons de mutations génétiques qu'une telle

classification n'aide pas à évaluer les facteurs de croissance ou de traitement optimal [43]. Un autre argument en faveur de la notion de diseasome est qu'elle propose des explications pour le moins surprenantes sur les raisons pour lesquelles un cancer du sein et un cancer du pancréas peuvent être physiologiquement plus proches [38, 44] en raison de polymorphismes génétiques communs, que deux cancers du sein qui seront « identiques » seulement par la méthodologie de classement et la localisation.

Des études cliniques *in vitro*, *in vivo*, épidémiologiques et à petite échelle des polymorphismes nucléotidiques à un seul gène ou SNP ont apporté ce qui semblait être des preuves irréfutables de l'hypothèse mono-gène et mono-maladie du point de vue de la physiologie [45]. Cependant, des études cliniques répétées n'ont pas réussi, de façon prospective, à lier des gènes uniques au développement d'une seule maladie [46-54]. L'approche en réseau des maladies humaines peut aider à expliquer pourquoi le développement de la maladie est : 1) multifactoriel, 2) dépendant à la fois de multiples facteurs génétiques, 3) de multiples facteurs neuro-endocrines, 4) et de multiples facteurs environnementaux. **Les gènes sont la base de la possibilité de la maladie, mais n'apparaissent pas comme le seul déterminant de sa probabilité.**

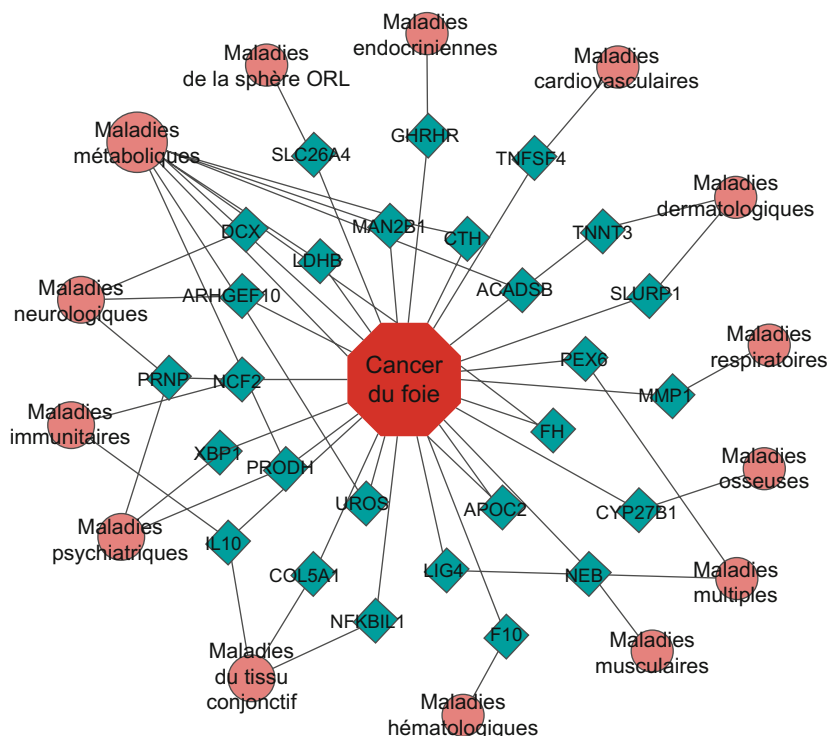


FIGURE 2-7. Relation multifactorielle entre le cancer du foie, les troubles non cancéreux et l'expression génique partagée. Les nœuds circulaires (rouge clair) représentent différentes catégories de troubles et les nœuds en forme de losange (bleu) représentent différents gènes communs aux autres catégories de troubles. La taille d'un nœud pathologique est proportionnelle au nombre de gènes dysrégulés partagés. Un lien est établi entre un trouble et un gène de la maladie si des mutations de ce gène entraînent le désordre spécifique. (Reproduit de Haoming Xu, Mohammad Ali Moni, Pietro Liò. Régression par réseau régularisée par réseau et modèles de réseau multiplex pour prédire les comorbidités de la maladie et la survie du cancer. Biologie et chimie computationnelles. Volume 59, partie B, pages 15-31, décembre 2015, Elsevier, <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2015.08.010>.)

Une application plus holistique de la théorie des systèmes a été suggérée en proposant que l'interaction tripartite entre le génome, la cellule et l'environnement soit évaluée comme un ensemble [27, 33, 55]. Nous sommes en accord avec cette approche, mais nous différons sur le niveau d'organisation et de gestion à étudier. Si la question est « *comment* cette maladie s'est-elle développée ? », le génome contribuera à une compréhension mécaniste de la physiopathologie. Si par contre la question doit être « *pourquoi* cette maladie s'est-elle développée chez cet individu, et *quels* sont les facteurs qui ont géré ses manifestations spécifiques ? », alors le niveau d'étude ne pourra pas être le génome. Le génome est la base mécaniste de la vie et de la maladie – le comment de la maladie, mais pas le pourquoi. Les gènes doivent recevoir des instructions qui gèrent leur action : quand, à quelle fréquence et pendant combien de temps celle-ci doit être exercée pour permettre la transcription de leurs informations. Par conséquent, il doit exister « quelque chose » qui gère quand et pourquoi certains segments du code génétique sont transcrits et d'autres non.

Au niveau microscopique, la gestion incombe à la membrane cellulaire. La membrane évalue le fonctionnement interne de la cellule par rapport : 1) au fonctionnement des cellules adjacentes, et 2) à l'environnement extracellulaire. Cette information impose au noyau de créer une production ou une activité enzymatique modifiée pour adapter la fonction cellulaire aux besoins. Ainsi, c'est la membrane qui gère la cellule et non pas le noyau. Le noyau répond aux exigences de la membrane. **La membrane est la raison pour laquelle un gène**

est transcrit. Le génome est comment se produit cette gestion et le noyau est le lieu où elle s'effectue [56]. Au niveau macroscopique, le système global est comme la membrane : le système gère les cellules qui gèrent les gènes, et non l'inverse. **Ainsi, le développement, l'expression et la prolongation de la maladie sont gérés au niveau global par des facteurs non génomiques** (Figure 2-8).

Si nous voulons comprendre la personne qui a une maladie et pas seulement la maladie qu'une personne a, comme l'a dit Sir William Osler, nous devons comprendre ce qui gère la vie et ne pas nous limiter à l'étude de ses mécanismes. Si, comme l'évidence le suggère, la biologie fonctionne comme un système et non comme une série de parties individuelles, alors l'avenir de la médecine repose sur une approche systémique qui étudie le gestionnaire global du système et non les seuls mécanismes pris individuellement.

Endobiogénie : une approche systémique globale de la médecine

Définition de l'endobiogénie

L'endobiogénie est une théorie générale de la vie qui s'exprime de manière organisée.

Au niveau d'un organisme vivant, d'un système vivant, l'endobiogénie est une théorie systémique globale du terrain. Comprendre le terrain, c'est comprendre la théorie de l'endobiogénie.

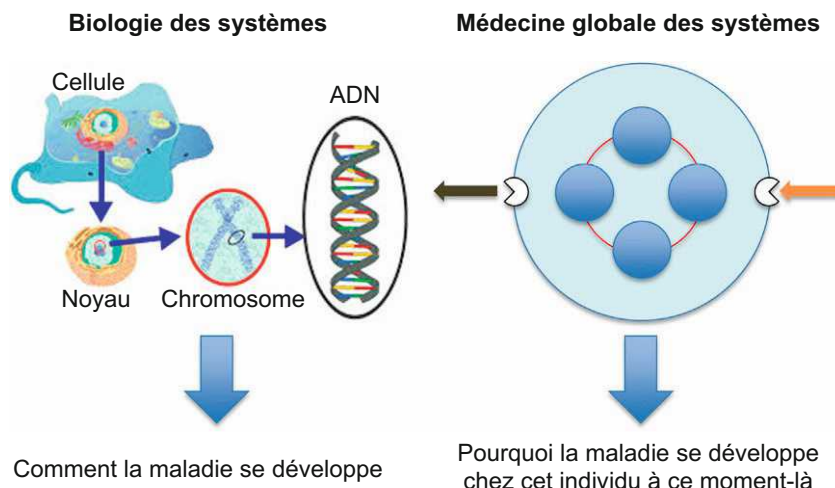


FIGURE 2-8. Approche biologie des systèmes cellulaires *versus* systèmes globaux. À gauche : un schéma de l'approche de la biologie des systèmes illustre les considérations mécanistes de la transcription de l'ADN liées à la question « Comment cette maladie évolue-t-elle ? ». À droite : une approche globale de la médecine des systèmes répond à la question « Pourquoi cette maladie a-t-elle évolué chez cet individu à ce moment-là ? ». L'image montre un système global avec quatre sous-systèmes (bleu foncé). Il y a entrée, flèche verte, extrême droite, et sortie, flèche noire, extrême gauche, et l'expression de la maladie (flèche bleu foncé vers le bas). (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Terrain et métabolisme

« Le terrain apparaît sous deux aspects : une structure potentielle – son aspect quantitatif –, et une expression fonctionnelle de cette structure potentielle – son aspect qualitatif. La manière dont les organes de chacun s'expriment fonctionnellement est unique pour chacun de nous. »

Duraffourd, Lapraz et Valnet [57].

Le concept du terrain est capital pour l'endobiogénie. Ce que le terrain gère, *in fine*, c'est le métabolisme. Terme dérivé d'un mot grec qui signifie « changement », le **métabolisme est la somme de tous les facteurs qui permettent à l'organisme de créer, de maintenir, de réparer et de renouveler ses éléments structurels, d'adapter constamment la fonctionnalité de ces éléments et de calibrer ses capacités d'adaptation dans un changement incessant.**

Structure

Comme Christian Duraffourd l'a défini, le terrain est l'expression fonctionnelle de la constitution structurelle de l'organisme dans son équilibre interne face aux agressions endogènes et exogènes. Évaluons de façon succincte chaque aspect de cette proposition.

- **Constitution structurelle.** Il s'agit des éléments matériels de la cellule, du tissu et des organes : membrane cellulaire, organites, ADN, tissu conjonctif, muscles, neurones, etc.
- **Expression fonctionnelle.** C'est l'activité basale et adaptative de cette structure qu'est la cellule : fluidité membranaire pour réguler l'entrée d'éléments nutritifs, transcription de l'ADN, contraction du myocarde, décharge neuronale, etc.
- **Équilibre interne.** C'est la façon dont l'organisme maintient un équilibre entre les diverses demandes de déconstruction et de construction, d'augmentation et de diminution, d'inhibition

et d'excitation, toutes activités fonctionnant simultanément à des degrés divers.

- **Agression endogène.** Il s'agit des exigences imposées par le corps sur lui-même pour modifier sa fonction, par exemple : un adolescent qui a besoin de plus de DHEA au cours de la première phase de la puberté, ou bien un caillot asymptomatique qui doit être dissous et des particules fibrineuses qui doivent être métabolisées dans le foie, etc.
- **Agression exogène.** C'est une demande de l'extérieur du corps qui sollicite une adaptation de la fonction interne, par exemple : se réveiller le matin, faire face à une infection, sauter dans l'eau froide, etc.

En termes simples, la définition du terrain donnée par le docteur Duraffourd est la somme de tous les éléments physiques de la vie et de leur fonctionnement pour maintenir la structure et l'adapter aux défis ou aux demandes internes et externes.

Le terrain a deux aspects indissociables : la structure et la fonction. La **structure** est dérivée du patrimoine génétique de chaque individu mais reflète l'expression phénotypique de ce potentiel génétique dans sa matérialisation dynamique actuelle (Figure 2-9). La structure fait référence aux éléments les plus fondamentaux de la vie biologique : l'ADN, le noyau cellulaire, les organites, la paroi cellulaire, le cytosquelette, etc. La structure, à travers le génome, détermine l'expression maximale et minimale de la plénitude de la vie matérielle à tous les niveaux : enzymatique, taux de fonction, efficacité du cytochrome, densité du récepteur, structure cellulaire, taille de l'organe, capacité oxydative du muscle, forme exomorphique, personnalité, etc.

Fonction

Nous la définissons ainsi : **la fonction est l'expression dynamique d'une possibilité déterminée génétiquement dans un champ de probabilité non déterministe.** En termes simples, il existe une plage d'activité maximale et minimale possible basée sur le patrimoine

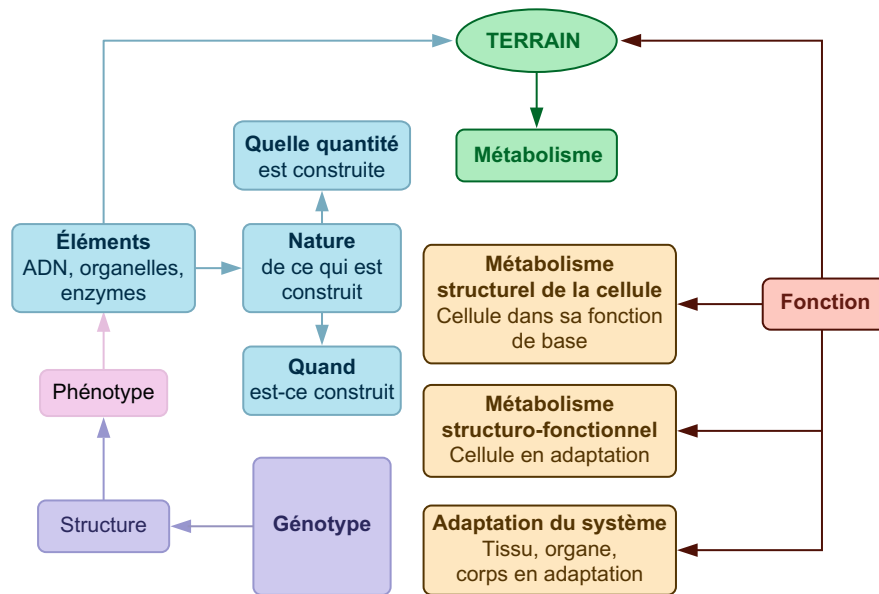


FIGURE 2-9. Résumé du terrain. Le terrain est constitué de deux éléments de base : la structure et la fonction. La structure est dérivée du génotype mais exprimée sous forme de phénotype. La structure est faite des éléments matériels qui constituent l'organisme. La fonction fait référence à la manière dont ces éléments matériels sont maintenus ou adaptés. La somme de cet ensemble est le terrain. Le terrain régule le métabolisme. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

génétique. C'est une possibilité. La probabilité fait référence à ce qui est susceptible de se produire et non simplement possible. Non déterministe signifie que ce qui est probable n'est ni fixé ni strictement défini. C'est variable. En termes mécanistes, cela inclut la modification épigénétique du code génétique, les polluants organiques persistants, la qualité de la symbiose avec les symbiotes, la cohérence de la fonction physiologique, les facteurs psychologiques, etc. Cela signifie que le fonctionnement d'un être vivant fluctue et s'adapte constamment aux demandes internes et externes, ainsi qu'aux aides et aux contraintes ou aux détracteurs. Et bien que chaque personne dispose d'un ensemble unique de capacités, l'expression réelle ne peut pas être entièrement déterminée à l'avance. Il y a beaucoup de place pour la variation.

On sait, par exemple, qu'il existe un patrimoine génétique pré-disposant à un certain type de fibres musculaires et à une capacité optimale d'oxydation favorables pour la pratique du sprint. Considérons la performance d'un sprinter. Comment se comportera-t-il lors d'une compétition ? En tant que novice, peut-être mieux que la moyenne. Avec l'entraînement physique et mental, sa performance devient de plus en plus optimale. Il peut aussi être membre d'un groupe de personnes ayant déjà participé aux Jeux olympiques, mais quelles seront ses chances de victoire lors des prochains Jeux ? Le résultat n'est pas certain. Il peut souffrir du décalage horaire, ne pas tolérer un temps plus froid, se sentir énervé et stressé, s'il s'agit d'une femme elle peut avoir ses règles, etc. Nous ne pouvons ainsi caractériser la performance qu'*a posteriori*, en fonction de tous ces aléas, et non *a priori*.

L'essence de la fonction est le métabolisme. Selon la théorie de l'endobiogénie, il existe trois types d'activité métabolique : structurelle, structuro-fonctionnelle et fonctionnelle (voir figure 2-9).

1. **Entretien de base de la structure** (métabolisme structurel) :
 - a. définition : le métabolisme qui maintient les éléments de la cellule déjà existants et assure leur niveau de fonctionnement de base (c'est-à-dire les enzymes, les organites, etc.) ;
 - b. exemple : maintien de la fluidité de la membrane.
2. **Fonction de la structure** (métabolisme structuro-fonctionnel) :
 - a. définition : adaptation du niveau de fonction du métabolisme cellulaire en fonction des exigences cellulaires intrinsèques ;
 - b. exemple : augmentation de la production de l'ATP en vue de la croissance ou de la division cellulaire.
3. **Fonction de l'organisme** (adaptation) :
 - a. définition : adaptation en coordination avec le fonctionnement métabolique local, régional ou global face à des demandes ou agressions internes ou externes ;
 - b. exemple : augmentation du taux d'absorption du glucose par le pancréas, distribution par le foie, circulation par le cœur, entrée de nutriments par l'insuline et oxydation par les hormones thyroïdiennes pour la production d'ATP lors d'une longue marche dans l'air froid de l'hiver.

Gestionnaire du terrain

Le terrain assure son propre fonctionnement par un mouvement permanent, en ajustant constamment et sans cesse son équilibre interne face aux éléments inductifs et réactifs. **Le gestionnaire de ce terrain doit de même être dynamique, omniprésent, constant dans son association avec tous les aspects de l'organisme, et autorégulateur.** Un certain nombre de réseaux complexes ont été étudiés et proposés en tant que gestionnaires de l'organisme [58]. Les plus largement étudiés sont le système nerveux autonome (SNA), le système immunitaire et le système endocrinien. Une brève évaluation de ces systèmes révélera pourquoi le système endocrinien est le vrai gestionnaire du terrain.

Le SNA est constitué des systèmes nerveux sympathique (Σ) et para-sympathique ($\pi\Sigma$). Il calibre la durée qualitative, quantitative et chronologique des divers domaines de la fonction autonome, du débit cardiaque au mouvement, en passant par la digestion et le sommeil. Le SNA est distribué dans tout le corps et présent au niveau des synapses de chaque organe et de chaque tissu. Ainsi, il répond au premier critère, l'ubiquité. Cependant, il ne possède pas le critère 2, la constance de la relation. Le SNA dépend d'autres systèmes pour solliciter son activité, car il agit comme un moyen de calibrage, et non pas de gestion. Il manque également le critère 3, l'autorégulation : le SNA se termine par autolyse ou par dégradation enzymatique, pas par rétroaction.

Le système immunitaire participe à la défense de l'hôte contre les agressions internes et externes par le recours à des composés anti- et pro-inflammatoires, à une activité immunitaire innée et acquise ainsi qu'à diverses molécules de signalisation. Il répond au critère 3 : l'autorégulation. Dans un état optimal, les aspects anti- et pro-inflammatoires du système immunitaire sont régulés par rétroaction négative. Cependant, le système immunitaire n'a pas les deux premiers critères : l'omniprésence et la constance de l'action. Le système immunitaire n'est pas présent dans tout le corps. Il doit être mobilisé. Il ne joue ni un rôle de gestion dans la formation des éléments structurels de la cellule ni dans son fonctionnement basal. Son existence, son taux de fonctionnement et sa régulation à la baisse dépendent d'autres systèmes.

En revanche, le système endocrinien répond aux trois critères :

1. **L'ubiquité.** Les hormones sont des messagers qui régulent la fonction. Elles sont omniprésentes. Les cellules excrètent des hormones ayant une activité paracrine et autocrine sur elles-mêmes ou sur les cellules voisines. De plus, elles sont excrétées par des glandes sans canaux dans la circulation où ils sont distribués à chaque cellule du corps.
2. **La constance de relation.** Bien avant l'existence des systèmes nerveux ou immunitaire, le système endocrinien gère la fondation et la croissance de la structure pendant l'embryogenèse et la fœtogenèse. Il gère toutes les phases programmées de la vie : enfance, puberté, pause génitale, sénescence et désinstallation de la vie à la mort.
3. **L'autorégulation.** L'utilisation par le système endocrinien de boucles de type *feed-forward*, *feed-through* et *feed-back* lui permet d'assurer le mécanisme direct de l'autorégulation.

En conclusion, le système endocrinien est le responsable du terrain et donc du métabolisme (Figure 2-10). Ainsi, la théorie de l'endobiogénie est-elle la théorie de la façon dont le système endocrinien gère le terrain.

Un aperçu des éléments du terrain

Système endocrinien

De la notion unitaire de métabolisme découle le phénomène dualiste d'activités opposées mais complémentaires : catabolisme (dégradation de la matière) et anabolisme (construction de la matière). À l'intérieur de ce dualisme se trouve une division supplémentaire de paires couplées et alternées d'activité catabolique

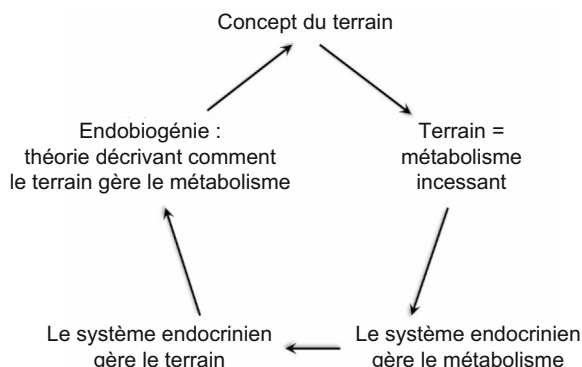


FIGURE 2-10. L'endobiogénie est une théorie du terrain. Le terrain est l'expression dynamique du potentiel génétique dans la fonction incessante, exprimée par le métabolisme. Le métabolisme est régulé par le système endocrinien. Le système endocrinien est le gestionnaire du terrain. Ainsi, la théorie de l'endobiogénie est la théorie de la façon dont le système endocrinien gère le terrain. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

et anabolique. Ainsi, il existe quatre axes endocriniens, chacun responsable d'une activité catabolique ou anabolique (Figure 2-11).

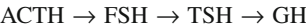
Le système endocrinien a des boucles d'action *feed-forward*, *feed-through* et *feed-back* verticales qui régulent la production d'hormones dans un axe de fonctionnement endocrinien particulier. Le terme « vertical » fait référence au concept d'une série en cascade de niveaux d'influence « de haut en bas » et « de bas en haut ». Par exemple, dans l'axe corticotrope, il existe une boucle *feed-forward* verticale : la CRH hypothalamique

MÉTABOLISME			
GESTION ENDOCRINIENNE			
CATABOLISME	ANABOLISME	CATABOLISME	ANABOLISME
CRH ACTH Surrénales	GnRH FSH LH Gonades	TRH TSH Thyroïde	GHRH GH PL Pancréas
CORTICOTROPE	GONADOTROPE	THYRÉOTROPE	SOMATOTROPE

FIGURE 2-11. Aperçu général de la notion endobiogénique du métabolisme endocrinien organisée selon une alternance d'axes d'activité catabolique et anabolique. Dans chaque rectangle rouge ou bleu délimité, la ligne supérieure est l'hormone hypothalamique, l'hypophyse moyenne et les glandes périphériques inférieures contenant diverses hormones. Corticotrope : CRH : hormone de libération de la corticotrophine, ACTH : hormone corticotrope, surrénales = cortex surrénalien ; Gonadotrope : LHRH = GnRH : hormone libérant les gonadotrophines, FSH : hormone stimulant le follicule, LH : hormone lutéinisante, Gonades = ovaires/testicules ; Thyrotrope : TRH : hormone libérant la thyrotropine, TSH : hormone stimulant la thyroïde ; Somatotrope : GHRH : hormone libérant l'hormone de croissance, GH : hormone de croissance, PL : prolactine, pancréas = pancréas endocrine = insuline. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

stimule l'ACTH hypophysaire, ce qui stimule la glande surrénale (l'organe cible). La boucle *feed-back* verticale irait de bas en haut. Ainsi, le cortisol surrénalien inhibe l'ACTH hypophysaire et la CRH hypothalamique. L'ACTH inhibe la CRH.

Un concept original dans la théorie de l'endobiogénie est la notion de gestion endocrinienne horizontale et radiale de l'axe par lui-même. La régulation horizontale est définie comme la régulation de noyaux endocriniens adjacents dans l'hypothalamus et l'hypophyse dans le cerveau de manière séquentielle spécifique. Elle est appelée horizontale car cela fait référence à une activité au sein de la même glande ou « niveau » dans le concept de contrôle vertical en cascade. L'hypothalamus et l'hypophyse contiennent de nombreuses hormones qui régulent à leur tour des fonctions spécifiques de l'activité hormonale. Un exemple de gestion horizontale est la manière dont le docteur Duraffourd a émis l'hypothèse que les hormones hypophysaires antérieures s'influencent mutuellement par une action séquentielle :



On remarquera que cette séquence est la séquence alternant catabolisme (ACTH) – anabolisme (FSH) – catabolisme (TRH) – anabolisme (GH) illustrée à la figure 2-11. Un exemple de régulation radiale serait la régulation des hormones à différents niveaux (p. ex. central *versus* périphérique) selon la notion verticale de régulation et à travers les axes selon la classification endobiogénique. Les exemples de régulation radiale incluent la manière dont le cortisol effectue l'excrétion de la FSH pour adapter le niveau de production d'œstrogène (anabolique) à celui d'activité du cortisol (catabolique) afin d'assurer un état de métabolisme neutre net.

En résumé : 1) le métabolisme comprend deux parties, le catabolisme et l'anabolisme ; 2) le système endocrinien gère

le métabolisme selon 4 axes fonctionnels qui ont une fonction généralement catabolique ou anabolique ; 3) les hormones du système endocrinien se gèrent de trois façons, en créant un réseau complexe de relations :

- verticalement : dans son propre axe de fonction, de haut en bas et de bas en haut ;
- horizontalement : dans une glande spécifique ;
- radialement : à travers différentes glandes et niveaux de fonction (Figure 2-12).

Système nerveux autonome

Le SNA est la branche du système nerveux qui provient du tronc cérébral. Son rôle est de stimuler et de calibrer la fonction endocrinienne dans ses activités basales et adaptatives. Le SNA est omniprésent, dynamique et incessant dans ses actions. Il peut être vu comme une série de dualités :

1. Deux divisions
 - a. Para-sympathique ($\pi\Sigma$)
 - b. Sympathique (Σ)
 - i. alpha $\alpha\Sigma$
 - ii. bêta $\beta\Sigma$
2. Deux domaines de fonction
 - a. Central, avec le cerveau, divisé en deux parties
 - i. centrale
 - ii. périphérique
 - b. Périphérique : le reste du corps
3. Deux façons de réguler le métabolisme
 - a. Métabolisme basal
 - b. Métabolisme adaptatif, divisé en deux parties
 - i. structuro-fonctionnel
 - ii. fonctionnel

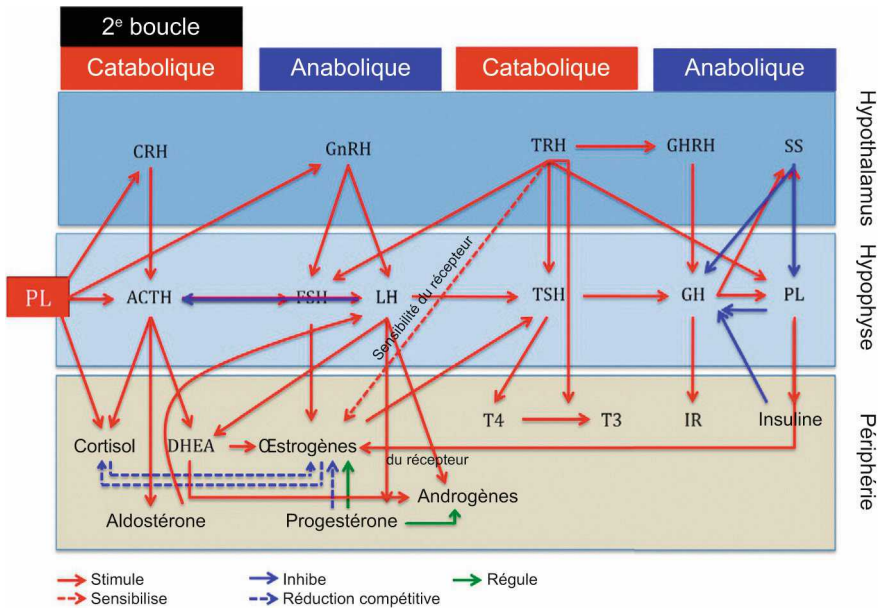
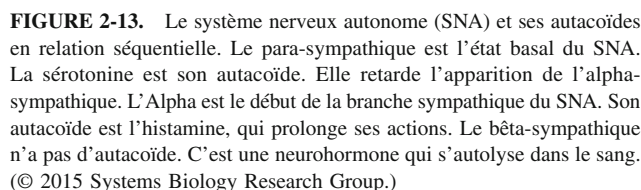


FIGURE 2-12. Régulation endocrinienne verticale, horizontale et radiale selon la théorie de l'endobiogénie. Le dessin montre la progression de gauche à droite des quatre axes endocriniens au cours de la « deuxième boucle », qui est décrite plus en détail au chapitre 4. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

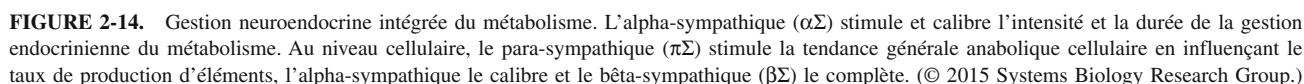


1. Sa fonction est chronométrée et séquentielle, **indispensable pour les biorythmes**.
2. Il calibre le chronométrage et le séquençage de la fonction endocrine, donc le SNA est **indispensable au bon fonctionnement du système endocrinien** dans son ensemble.
3. Sa propre fonction est calibrée par les autacoïdes qui règlent l'intensité et la durée de la fonction du SNA au niveau le plus localisé et approprié. **Les autacoïdes régulent la régulation SNA du système endocrinien**. Ainsi, le dernier sera le premier et le premier sera le dernier (Figure 2-13).

Le système endocrinien est le gestionnaire du terrain, mais le SNA régle la gestion endocrinienne du terrain. C'est l'interaction permanente et dynamique de l'activité neuro-endocrinienne qui,

1. **Capacité basale** : fonction métabolique basale pour le maintien de la structure et la fonction de la structure.
2. **Syndromes d'adaptation** : séries de réactions physiologiques normales qui modifient l'équilibre fonctionnel et entraînent le retour à l'état antérieur une fois la demande résolue.
3. **Adaptabilité** : état de la fonction physiologique contraire à la physiologie optimale de la personne. Il peut servir de moyen pour économiser l'énergie requise par les syndromes d'adaptation en maintenant le nombre minimal d'éléments du terrain dans un état physiologique modifié afin de permettre aux éléments restants du terrain de revenir à leur état antérieur. La thyroïdite de Hashimoto est un exemple d'adaptabilité.

Un émonctoire est un organe qui draine et excrète les déchets. Ces produits peuvent provenir du catabolisme (ou de toxines externes), ils sont donc sous le contrôle des axes cataboliques corticotrope et thyroéotrope (*voir* chapitre 6). **Les mêmes émonctoires impliqués dans le drainage et la désintoxication ont des fonctions non émonctorielles cruciales dans l'organisme, à savoir endocriniennes, digestives, etc.** Ainsi, l'altération du drainage due à un catabolisme relativement excessif ou prolongé, une insuffisance endogène des capacités métaboliques, une congestion vasculaire ou lymphatique, une modification anatomique du flux généralisé de déchets, ou toute combinaison de ce qui précède peuvent compromettre les autres activités des émonctoires. Selon la théorie de l'endobiogénie, une bonne compréhension de la fonction émonctorielle et non émonctorielle des glandes et de leur relation avec l'activité neuro-endocrinienne est capitale (Figure 2-15).



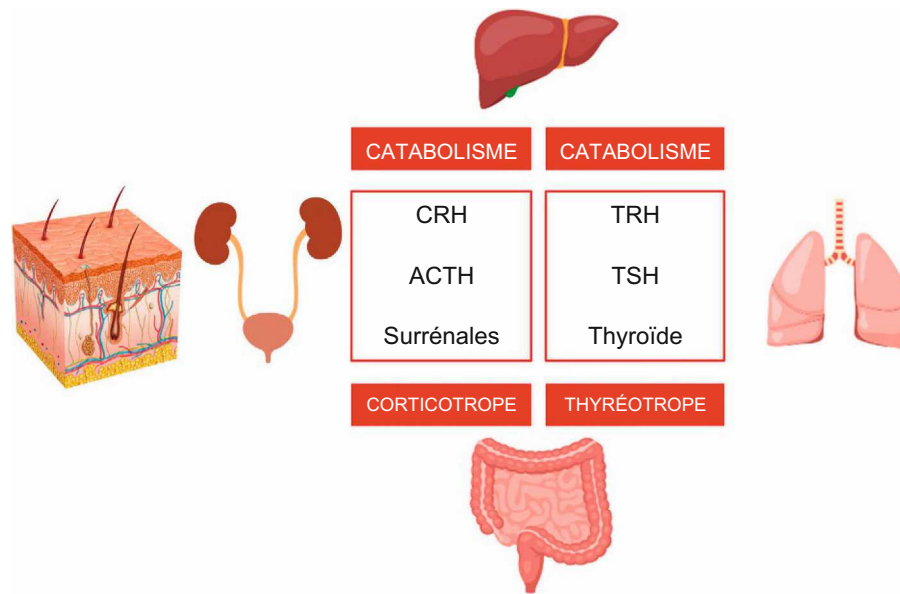


FIGURE 2-15. Les axes cataboliques et leurs émonctoires. Les deux axes cataboliques sont l'axe corticotrope, qui contient des hormones telles que le cortisol, et l'axe thyroïdienne, qui contient des hormones telles que TRH et T4 (thyroxine). L'axe corticotrope sollicite la peau, les reins, le foie et les intestins en tant qu'émonctoires. L'axe thyroïdienne sollicite les poumons, le foie et les intestins. (© 2018 Systems Biology Research Group.)

Références

1. Von Bertalanffy L. The history and status of general systems theory. *The Academy of Management Journal*. 1972;Vol. 15(4):407-26.
2. Miller JG. *Living systems*. New York, McGraw-Hill, 1978.
3. Red'ko VG, Prokhorov DV, Burtsev MB. Theory of functional systems, adaptive critics and neural networks. Paper presented at: Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks, 2004, Budapest.
4. Miller JG. Toward a general theory for the behavioral sciences. *American Psychologist*. 1955;10(9):513-31.
5. Capra F. *The web of life: a new scientific understanding of living systems*. 1st Anchor Books ed. New York, Anchor Books, 1996.
6. Tubbs S. *A systems approach to small group interaction*, 11th edition ed. McGraw-Hill Humanities/Social Sciences/Languages, 2011.
7. Clayton T, Radcliff N. *Sustainability: A systems approach*, 1st edition ed. Routledge, 1996.
8. Capra F, Pauli GA. *Steering business toward sustainability*. Tokyo, New York, United Nations University Press, 1995.
9. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):595-638.
10. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics--a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2010;659(1-2):23-33.
11. Spratlin JL, Serkova NJ, Eckhardt SG. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):431-40.
12. Wang H, Tso VK, Slupsky CM, Fedorak RN. Metabolomics and detection of colorectal cancer in humans: a systematic review. *Future Oncol*. 2010;6(9):1395-406.
13. Heazell AE, Brown M, Worton SA, Dunn WB. Review: The effects of oxygen on normal and pre-eclamptic placental tissue--insights from metabolomics. *Placenta*. 2011;32 (Suppl 2):S119-24.
14. Galvao ER, Martins LM, Ibiapina JO, Andrade HM, Monte SJ. Breast cancer proteomics: a review for clinicians. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(6):915-25.
15. Buczynski MW, Dumlao DS, Dennis EA. Thematic review series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res*. 2009;50(6):1015-38.
16. Schiffer E, Mischak H, Zimmerli LU. Proteomics in gerontology: current applications and future aspects--a mini-review. *Gerontology*. 2009;55(2):123-37.
17. Gast MC, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical proteomics in breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(1):17-29.
18. Conrad DH, Goyette J, Thomas PS. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. *J Gen Intern Med*. 2008;23 (Suppl 1):78-84.
19. Drake TA, Ping P. Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Proteomics approaches to the systems biology of cardiovascular diseases. *J Lipid Res*. 2007;48(1):1-8.
20. Rice GE, Georgiou HM, Ahmed N, Shi G, Kruppa G. Translational proteomics: developing a predictive capacity -- a review. *Placenta*. 2006;27 (Suppl A):S76-86.
21. Patel PS, Telang SD, Rawal RM, Shah MH. A review of proteomics in cancer research. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(2):113-7.
22. Dryden GW Jr., Deaciuc I, Arteel G, McClain CJ. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(4):308-16.
23. James SJ, Rose S, Melnyk S, et al. Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J*. 2009;23(8):2374-83.
24. Lee DH, Gross MD, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a biomarker of xenobiotics, which are conjugated by glutathione? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):e26-8; author reply e29.

25. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55 (Suppl 2):S9-S15.
26. Dhanasekaran M, Ren J. The emerging role of coenzyme Q-10 in aging, neurodegeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res*. 2005;2(5):447-59.
27. Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Func Genomic Proteomic*. 2008;7(4):239-48.
28. Strange K. The end of « naive reductionism »: rise of systems biology or renaissance of physiology? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(5):C968-74.
29. Fang FC, Casadevall A. Reductionistic and holistic science. *Infect Immun*. 2011;79(4):1401-4.
30. Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: systems biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:343-72.
31. Auffray C, Adcock IM, Chung KF, Djukanovic R, Pison C, Sterk PJ. An integrative systems biology approach to understanding pulmonary diseases. *Chest*. 2010;137(6):1410-6.
32. Taylor BS, Varambally S, Chinnaiyan AM. A systems approach to model metastatic progression. *Cancer Res*. 2006;66(11):5537-9.
33. Barrenas F, Chavali S, Holme P, Mobini R, Benson M. Network properties of complex human disease genes identified through genome-wide association studies. *PLoS One*. 2009;4(11):e8090.
34. Bosco A, McKenna KL, Firth MJ, Sly PD, Holt PG. A network modeling approach to analysis of the Th2 memory responses underlying human atopic disease. *J Immunol*. 2009;182(10):6011-21.
35. Chavali S, Barrenas F, Kanduri K, Benson M. Network properties of human disease genes with pleiotropic effects. *BMC Syst Biol*. 2010;4:78.
36. Dudley JT, Butte AJ. Identification of discriminating biomarkers for human disease using integrative network biology. *Pac Symp Biocomput*. 2009:27-38.
37. Goh KI, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8685-90.
38. Jiang JQ, Dress AW, Chen M. Towards prediction and prioritization of disease genes by the modularity of human phenome-genome assembled network. *J Integr Bioinform*. 2010;7(2).
39. Lee DS, Park J, Kay KA, Christakis NA, Oltvai ZN, Barabasi AL. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(29):9880-5.
40. Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(2):196-8.
41. Zanzoni A, Soler-Lopez M, Aloy P. A network medicine approach to human disease. *FEBS Lett*. 2009;583(11):1759-65.
42. Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 2012;486(7403):395-9.
43. Urbach D, Moore JH. Mining the diseasome. *BioData Min*. 2011;4:25.
44. Iakoubova OA, Robertson M, Tong CH, et al. KIF6 Trp719Arg polymorphism and the effect of statin therapy in elderly patients: results from the PROSPER study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(4):455-61.
45. Assimes TL, Holm H, Kathiresan S, et al. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1552-63.
46. Mathew J, Narayanan P, Sundaram R, et al. Lack of association between Glu(298) asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and coronary artery disease in Tamilian population. *Indian Heart J*. 2008;60(3):223-7.
47. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Vaiopoulos G, Travlou A. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;118(2):189-96.
48. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2005;116(6):491-7.
49. Schmoelzer I, Renner W, Paulweber B, et al. Lack of association of the Glu298Asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase with manifest coronary artery disease, carotid atherosclerosis and forearm vascular reactivity in two Austrian populations. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(3):191-8.
50. Sigusch HH, Surber R, Lehmann MH, et al. Lack of association between 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(3):229-35.
51. Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J, et al. Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1778-83.
52. Garg UC, Arnett DK, Folsom AR, Province MA, Williams RR, Eckfeldt JH. Lack of association between platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor P1A polymorphism and coronary artery disease or carotid intima-media thickness. *Thromb Res*. 1998;89(2):85-9.
53. Fujimura T, Yokota M, Kato S, et al. Lack of association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism or serum enzyme activity with coronary artery disease in Japanese subjects. *Am J Hypertens*. 1997;10(12 Pt 1):1384-90.
54. Halanych KM, Goertzen LR. Grand challenges in organismal biology: The need to develop both theory and resources. *Integr Comp Biol*. 2009;49(5):475-9.
55. Schwenk K, Padilla DK, Bakken GS, Full RJ. Grand challenges in organismal biology. *Integr Comp Biol*. 2009;49(1):7-14.
56. Lipton B. The biology of belief: Unleashing the power of consciousness. Matter, & Miracles, 13 edition ed. Hay House; 2011.
57. Duraffourd C, Lapraz JC, Valnet J. ABC de Phytothérapie dans les maladies infectieuses. Paris, Editions J. Grancher, 1998.
58. Revici Method. *CA Cancer J Clin*. 1989;39(2):119-22.

Chapitre 3

Système nerveux autonome

Introduction

Tel que postulé par la théorie de l'endobiogénie, le système endocrinien est considéré comme le gestionnaire du terrain. Selon cette théorie, le système nerveux autonome (SNA) régule le système endocrinien, gestionnaire de terrain. Ainsi, l'étude du SNA précède celle du système endocrinien. Lorsque le SNA est considéré dans le rôle qu'il exerce sur le fonctionnement global de toutes les branches du système nerveux, la logique de sa relation avec le système endocrinien devient plus apparente. Dans la théorie de Miller sur les systèmes vivants (*voir* chapitre 1), tous les systèmes vivants se caractérisent par deux types d'activité : la transformation énergie-matière et le traitement de l'information (Figure 3-1) [1]. L'énergie-matière est transformée directement par le système endocrinien, le système digestif et les émonctoires associés (*voir La Théorie de l'endobiogénie*, volume 3, chapitre 9). Le traitement de l'information est géré par les différentes branches du système nerveux. La branche autonome du système nerveux relie ces deux activités et tous les organes impliqués. Le SNA reste en permanence à proximité de ceux-ci sur le plan physique, physiologique et téléologique. En d'autres termes, le SNA a pour objectif de permettre à tous les autres systèmes de remplir plus efficacement leur fonction intrinsèque.

Aperçu général du système nerveux

Le système nerveux comprend quatre branches : centrale (SNC), périphérique (SNP), entérique (SNE) et autonome (SNA). Les systèmes central, périphérique et entérique sont impliqués dans les neuf types de transduction et de traitement de l'information décrits dans la théorie des systèmes de Miller (Figure 3-2) [1]. En revanche, le SNA affecte les qualités quantitatives, qualitatives et chronologiques de ces neuf activités liées à l'information (*voir* chapitre 2).

Du point de vue de la physiologie intégrative endobiogénique, le système nerveux est mieux classé en ce qui concerne deux facteurs : 1) type d'information traitée, et 2) emplacement du traitement. Les divisions du système nerveux sont de nature fonctionnelle et non anatomique. Une approche anatomique serait arbitraire et illogique. Par exemple, le système nerveux central est constitué de neurones situés dans le cortex, le sous-cortex, le tronc cérébral et la moelle épinière. D'autre part, les branches

périphériques, entériques et autonomes proviennent en partie ou en totalité du système nerveux central. En outre, diverses parties des nerfs crâniens contribuent à la fois au SNP et au SNA (Figure 3-3).

Système nerveux central

Emplacement

Cette branche est appelée « centrale » parce que c'est l'emplacement centralisé pour le traitement de l'information, et non parce qu'elle est située dans le centre anatomique du corps. Le système nerveux central est composé de matière grise et blanche et inclut structurellement les hémisphères, le cervelet, le pont, la médulla, les noyaux thalamiques et la moelle épinière [2]. Les glandes endocrines : pinéale, hypothalamus et pituitaire sont enveloppées dans le SNC, mais ne font pas partie du système nerveux central (Figure 3-4).

Fonction

Le SNC évalue, selon leur priorité, les besoins physiologiques quantitatifs et qualitatifs de l'organisme et les intègre dans un programme qualitatif en fonction de leur utilité pour lui. Le SNC traite tous les échanges physiques d'informations fournies par les nerfs périphériques, entériques et autonomes, que celles-ci proviennent de l'intérieur ou de l'extérieur. En ce qui concerne le système global, le SNC *n'est pas* le directeur ou le chef de l'organisme. C'est un coordinateur et un exécuteur de demandes provenant d'ailleurs. Il n'a pas la capacité d'influencer le taux métabolique de la périphérie parce que ses neurotransmetteurs ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique [3]. Ce n'est que par rapport à l'organisation hiérarchique de l'organisme et à la conscience globale que le SNC intervient dans la fonction périphérique. Il peut le faire par la transmission d'informations à travers le SNP, le SNA ou le SNE grâce à son action locale ou régionale. Par le système limbique – lieu où il rencontre le système endocrinien – il peut aussi fournir des informations sur les besoins qualitatifs et quantitatifs auxquels l'organisme est confronté [4]. Le système endocrinien peut ensuite calibrer sa réponse intrinsèquement et *via* le SNA en rapport avec ces informations.

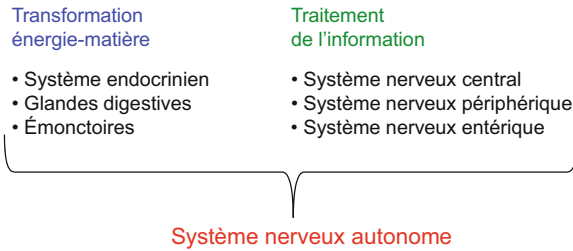


FIGURE 3-1. Deux fonctions générales du système nerveux autonome (SNA) : la transformation énergie-matière et le traitement de l'information. Le SNA touche tous les aspects du terrain. Il s'agit d'un système d'étalonnage séquentiel qui étalonne tous les autres systèmes et activités en veillant au bon déroulement de leur action. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

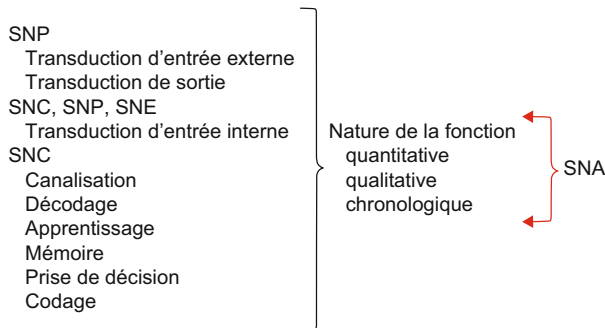


FIGURE 3-2. Le système nerveux et les 9 types de fonctions selon la théorie des systèmes de James Miller. Les 9 types de fonctions peuvent être représentés par les divers aspects des systèmes nerveux autonome (SNA), central (SNC), périphérique (SNP) et entérique (SNE). (© 2014 Systems Biology Research Group.)

Par rapport à lui-même, le SNC fonctionne comme une structure semi-autonome qui gère ses propres besoins. Il n'est que semi-autonome car il dépend entièrement de la périphérie pour lui fournir des nutriments et pour éliminer ses déchets, parce qu'il ne possède ni entrée ni sortie pour le traitement de l'alimentation ou toute fonction d'émonctoire. C'est aussi l'organe le plus protégé et donc le plus restreint de l'organisme en ce qui concerne la tolérance à la congestion ou à l'œdème. Ainsi, il est à la fois très influent et très vulnérable aux troubles périphériques ainsi qu'aux agressions externes directes, telles qu'une blessure fermée ou ouverte à la tête [3, 5-7].

Système nerveux périphérique

Emplacement

On l'appelle système nerveux périphérique car il gère l'information provenant de la périphérie, c'est-à-dire celle qui n'est pas centrale et celle qui n'est pas viscérale. Il serait plus exact de l'appeler système nerveux extérieur, parce qu'il gère ce qui est sur la surface de l'organisme et ce qui est au-delà de l'extérieur du soi. Anatomiquement, le SNP est composé des nerfs crâniens impliqués dans la vue, l'ouïe, l'odorat, le toucher et la proprioception. Il est également composé de nerfs sensoriels et de nerfs moteurs provenant de la moelle épinière du SNC (voir figure 3-3).

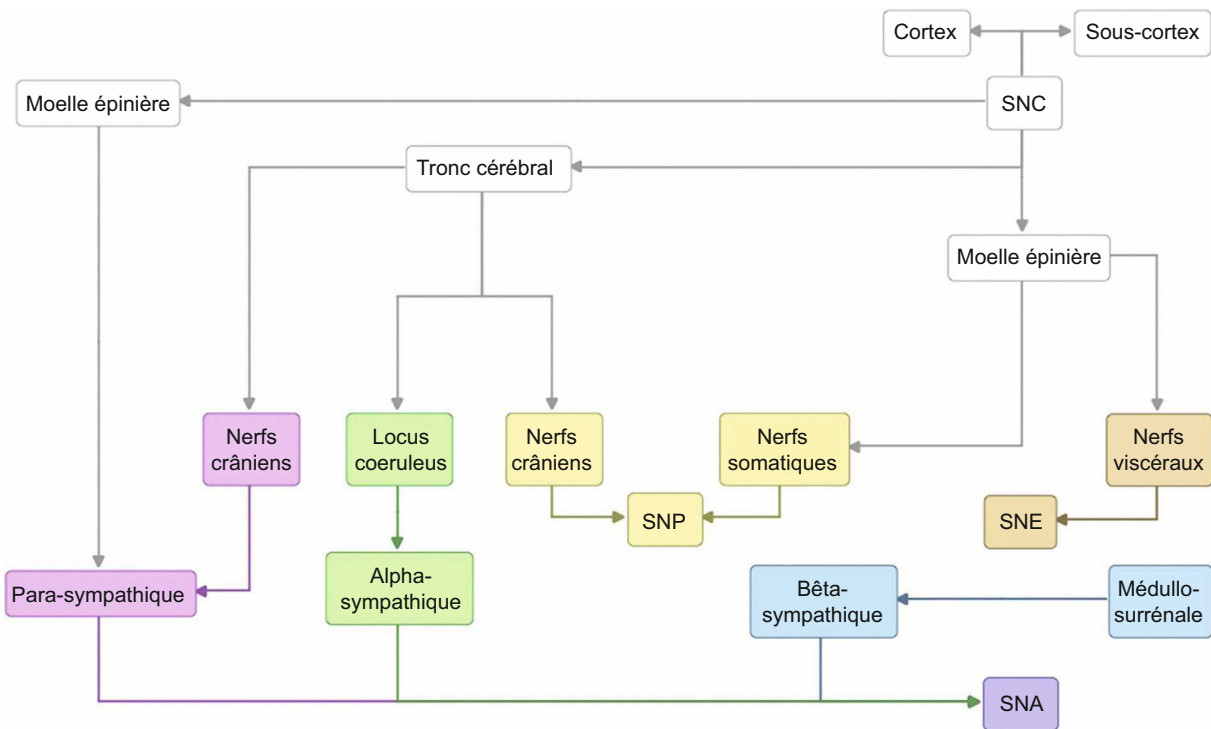


FIGURE 3-3. Organisation des quatre branches du système nerveux. Il existe quatre branches du système nerveux : autonome (SNA), central (SNC), périphérique (SNP) et entérique (SNE). Anatomiquement et structurellement, ils proviennent de diverses zones centrales et périphériques. Elles interagissent fonctionnellement. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

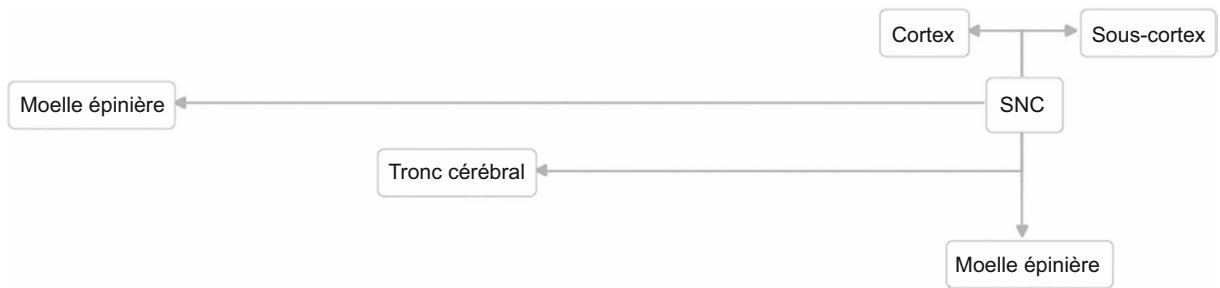


FIGURE 3-4. Aspects neuro-anatomiques du système nerveux central (SNC). (© 2014 Systems Biology Research Group.)

Finalité

L'objet du SNP est de détecter l'environnement externe, de transmettre cette information au SNC, puis de réagir à l'environnement externe en effectuant des mouvements physiques primaires. Ainsi, le SNP code et décode les informations externes : lumière comme phénomène électromagnétique, ondes sonores mécaniques, et paquets d'informations chimiques et électromagnétiques pour les odeurs, le tout est transformé en impulsions électriques [8]. Il détecte et réagit également aux agressions et aux changements d'états internes et donc il a deux branches : sensorielle et motrice [8]. L'aspect sensoriel détecte les changements de température, de pression et de douleur afin d'informer l'organisme d'une menace potentielle pour son intégrité structurale. Il permet également à l'organisme de répondre mécaniquement à ces changements dans son équilibre interne ou face à une agression externe. Le SNP détermine la nature quantitative de la menace. Le SNC détermine la nature qualitative de la menace et le SNA affecte l'intensité de la réponse.

Système nerveux entérique

Emplacement

Le système nerveux entérique est situé à la périphérie, à l'intérieur, dans les viscères abdominaux. Il est dérivé des nerfs viscéraux provenant de la moelle épinière [9]. Ceci est opposé à l'emplacement central du SNC ou à l'emplacement périphérique extérieur non viscéral du SNP (voir figure 3-3).

Finalité

L'objet du SNE est de réguler le fonctionnement général des viscères entériques, qui sont dédiés à la fonction primaire de tout système vivant : la transformation de l'énergie en matière et *vice versa*. Il est considéré comme un « second cerveau » qui régule le fonctionnement des viscères de manière semi-autonome par rapport à l'activité du SNC. Cependant, il reste intégré dans le fonctionnement global du système nerveux et du système endocrinien, en ce qui concerne le relais d'information, la transformation de l'énergie en matière et de la matière en énergie, et pendant les syndromes d'adaptation (voir chapitre 12) [9].

Système nerveux autonome

Introduction

Le SNA relie la gestion du terrain aux demandes internes et externes. De par sa nature, le SNA maintient des projections dans tout le corps et en relation avec chaque système. Ainsi, le domaine d'activité du SNA est à la fois central et périphérique, intérieur et extérieur et son domaine d'influence comprend les systèmes nerveux et endocrinien, les émonctoires et les viscères (abdominaux et thoraciques), les systèmes immunitaire et lymphatique, les systèmes musculaire et squelettique et le taux général de métabolisme. Le SNA est le seul système qui influence à la fois la transformation énergie-matière et le traitement de l'information, car il comporte 3 niveaux de fonction qui affectent les deux types d'activités : initiation, calibration et achèvement.

Le système nerveux autonome a deux branches générales : para-sympathique (para ou $\pi\Sigma$) et sympathique (Figure 3-5). La branche sympathique a deux sous-branches : alpha-sympathique (alpha ou $\alpha\Sigma$) et bêta-sympathique (bêta ou $\beta\Sigma$) [10]. Comme on le verra plus loin, chaque branche a divers points d'origine et des neurotransmetteurs variables en fonction de son lieu d'activité (c'est-à-dire centrale ou périphérique). Ainsi, il n'est pas correct d'assimiler le dixième nerf crânien, le nerf vague, au $\pi\Sigma$. Le vague fait partie de ce qui comprend la fonction $\pi\Sigma$, mais *n'est pas* la branche para-sympathique du SNA. Ainsi, nous nous référons aux différentes branches en fonction de leur type général de fonction.

Un résumé de la fonction générale est que le para représente l'initiation, l'alpha représente l'étalonnage, le bêta représente l'achèvement. L'expression particulière de ces relations dépend du système avec lequel le SNA agit (Tableau 3-I).

Concept d'autacoïde

Les autacoïdes, dans le modèle physiologique actuel, sont définis comme des facteurs produits et exprimés localement qui affectent la physiologie. De nombreuses substances répondent à cette définition [11]. Nous ne contestons pas cela. Cependant, dans le contexte de la physiologie intégrative selon la théorie de l'endobiogénie, nous appelons les autacoïdes SNA

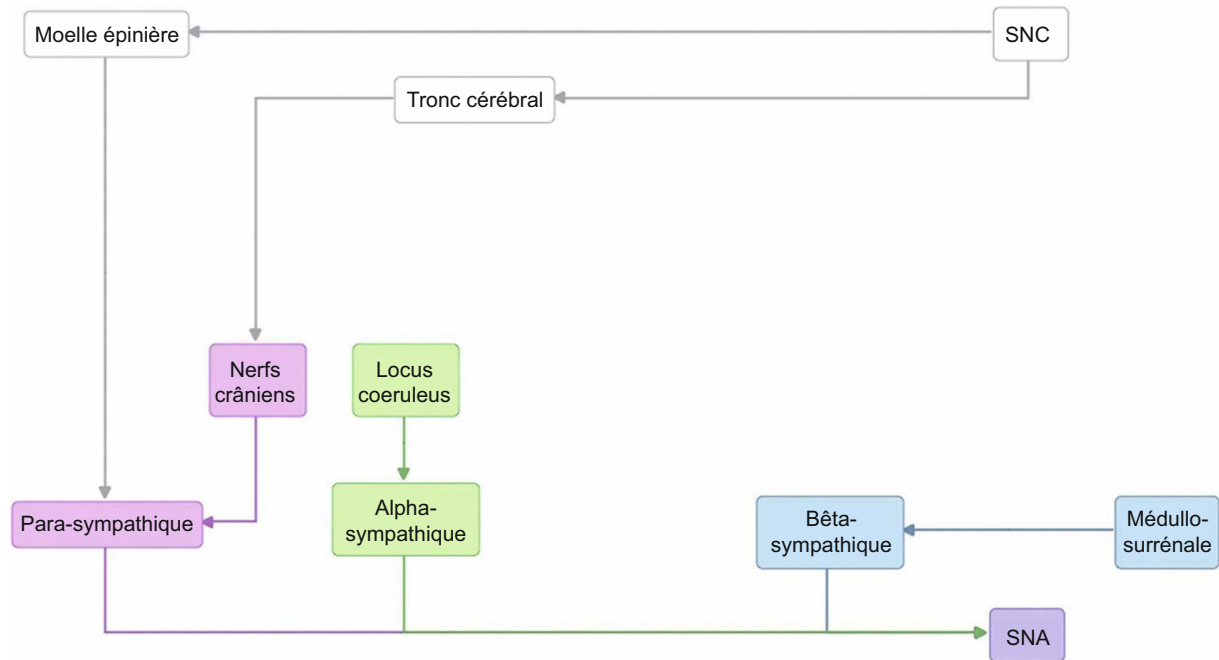


FIGURE 3-5. Système nerveux autonome (SNA) et ses branches. Le SNA a plusieurs origines. Le para est dérivé principalement du nerf crânien vague, mais aussi des fibres provenant de la moelle épinière. L'alpha provient du locus coeruleus dans le tronc cérébral. La bêta provient de la médullosurrénale à la périphérie. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

TABLEAU 3-1. Concept général d'activité para-symphatique, alpha-symphatique et bêta-symphatique dans l'ensemble du corps.				
Domaine		Para	Alpha	Bêta
Général		Initie	Calibre	Finalise
Métabolisme		Taux de base du métabolisme	Calibration et durée ou intensité du métabolisme	Accélération et achèvement du métabolisme
Endocrine		Taux de base de sécrétion (production) d'une hormone	Calibration de la durée ou de l'intensité de la sécrétion d'une hormone	Excrétion d'une hormone de sa glande
SNC	Sensoriel	Réception de l'information	Vigilance, contextualisation de l'information	Connexion de l'information
	Moteur	Conceptualisation	Planification	Exécution
SNP	Sensoriel	Seuil de sensation	Intensité de la sensation	Propagation de l'information
	Moteur	Seuil de base de la contraction	Calibration du timing et intensité de la contraction	Contraction
SNE		Taux de base de la motricité	Calibration du timing et intensité de la motricité	Contraction
Emonctoires		Taux de base du flux	Congestion	Décongestion
		Taux de base de détoxification	Calibration du taux de détoxification	Excrétion de toxines

sans spécification tout simplement des « autacoïdes » car ils sont fondamentaux à la théorie pour la façon dont le système neuroendocrinien régule le terrain et est à l'origine de nombreux désordres. Les autacoïdes SNA sont la sérotonine, qui régule le $\pi\Sigma$, et l'histamine, qui régule l' $\alpha\Sigma$. Ces autacoïdes

régulent le SNA de trois manières : 1) localisation de l'action, 2) intensification de l'action, et 3) timing de la progression du cycle du SNA. Ceci ne s'applique qu'aux branches para- et alpha-symphatiques. La nature du $\beta\Sigma$ est d'être fugace. L'adrénaline est une neurohormone et ne peut pas avoir