

d'autacoïde, ni fonctionnellement ni conceptuellement. Sinon, elle ne pourrait pas rester intense et brève dans son action.

## Para-sympathique ( $\pi\Sigma$ )

Le sigle du système para-sympathique utilise les lettres grecques  $\pi$  pour para et  $\Sigma$  majuscule pour sympathique.

### Origine et composition

Le système nerveux para-sympathique représente l'état de base de l'existence humaine : l'équilibre, la transformation de l'énergie en matière et *vice versa*, et le transmetteur d'information. Il assure le fonctionnement basal du métabolisme dans le maintien de la structure et de la fonction. Parce que ce rôle est si fondamental, le  $\pi\Sigma$  est la plus complexe et la plus diversifiée des trois branches du SNA. Son neurotransmetteur pré- et terminal, l'acétylcholine, est également le neurotransmetteur préterminal du système alpha-sympathique. Ainsi, le  $\pi\Sigma$  régule aussi le fonctionnement basal du métabolisme et du système nerveux sympathique (Figure 3-6) [12].

Les fibres périphériques des nerfs para-sympathiques proviennent de deux zones : centrale et périphérique. Les nerfs centraux sont les nerfs crâniens (NC) qui prennent naissance dans le tronc cérébral. La plupart agissent de manière centralisée, en venant des nerfs crâniens pré-ganglionnaires dont la synapse se fait au niveau de divers ganglions. Les fibres post-ganglionnaires sont composées de fibres provenant de la 5<sup>e</sup> paire des NC : le nerf trijumeau. Le nerf vague est un NC d'origine centrale mais qui agit à la périphérie. Le reste des nerfs périphériques provient de la moelle épinière (expliqué ci-dessous) [12].

1. Central
  - a. Pré-ganglionnaire
    - i. NC III : Ganglion → ciliaire oculomoteur
      1. Accommodation
      2. Myosis
    - ii. NC VII : → Ganglion ptérygo-palatin, sous-maxillaire
      1. Larmoiement
      2. Sécrétions nasales
      3. Salivation
        - a. Sublingual(e)
        - b. Submandibulaire
      4. Glandes muqueuses
      5. Récepteurs gustatifs
    - iii. NC IX : Ganglion otique → Glossopharyngien
      1. Salivation : glande parotide
  - b. Post-ganglionnaire
    - i. NC V<sub>1</sub> : Ophthalmique
    - ii. NC V<sub>2</sub> : Maxillaire
    - iii. NC V<sub>3</sub> : Mandibulaire
2. Périphérique
  - a. Nerf vague
    - i. Viscères thoraciques
    - ii. Viscères abdominaux (sauf le côlon descendant)

- b. Territoire splanchnique
  - i. Thoracique : T12
  - ii. Lombaire : L1
  - iii. Sacral : S2-4
    1. Côlon descendant
    2. Bassin pelvien
      - a. Urèteres, vessie et sphincters
      - b. Sphincter anal
      - c. Glandes
      - d. Femme
        - i. Vagin : sécrétions pendant l'excitation sexuelle
        - ii. Utérus
      - iii. Trompes de Fallope
    - e. Homme
      - i. Pénis : tumescence
      - ii. Prostate

### Neurotransmetteur : périphérique

1. Pré-terminal : acétylcholine (ACh) (*voir* figure 3-6)
2. Terminal : acétylcholine (ACh), précurseur : acide aminé choline
3. Récepteurs [12]
  - a. Nicotinique (N)
    - i. N<sub>1</sub> : Contraction musculaire somatique
    - ii. N<sub>2</sub> : Transmission des impulsions du SNA
  - b. Muscarinique : M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>
4. Autacoïde : sérotonine : retarde la libération de noradrénaline par les récepteurs alpha-sympathiques

### Autacoïde para-sympathique : sérotonine

La sérotonine joue un rôle complexe et essentiel dans le corps. Elle exerce une activité périphérique et centrale. Elle est à la fois un autacoïde, une hormone et un neurotransmetteur. Elle possède une relation agoniste-antagoniste avec l'insuline et joue un rôle clé dans les états de veille et le sommeil [13].

### Activité périphérique

La grande majorité de la sérotonine (95 %) est produite et utilisée dans le tractus entérique [13]. À ce titre, elle joue deux rôles : elle est l'autacoïde du  $\pi\Sigma$ , ainsi qu'une hormone entérique du SNE. En tant qu'autacoïde, elle prolonge la durée générale de l'activité  $\pi\Sigma$  en retardant la libération de noradrénaline par les fibres nerveuses sympathiques [14]. En tant qu'hormone entérique, elle régule la motricité de l'intestin et le taux d'absorption du glucose par l'intestin grêle, et elle retarde l'activité de l'insuline [13]. Cette activité périphérique soutient le rôle central de la sérotonine en tant qu'analogue du  $\pi\Sigma$  pour la diffusion du glucose.

Cette activité endocrinienne s'accorde bien avec celle de son rôle d'autacoïde. Comme autacoïde, elle améliore l'efficacité locale de l'activité para-sympathique pour stimuler le taux de fonctionnement des glandes annexes : 1) pancréas exocrine : sécrétion d'enzymes qui décomposent les glucides ; 2) pancréas endocrine :

(a) glucagon – formation de glucose en tant que glycogène ; (b) insuline – pénétration du glucose dans les cellules ; 3) foie : stockage du glycogène [13].

En tant qu'hormone périphérique, la sérotonine entérique a des actions complémentaires. Au sein de l'intestin grêle, elle affecte le taux d'absorption du glucose et la motricité générale de l'intestin [13, 15]. Globalement, elle retarde l'activité de l'insuline afin de favoriser la consommation centrale de glucose, dont la sérotonine centrale facilite la diffusion [13].

### Activité centrale

Environ 5 % de la sérotonine totale est produite dans le cerveau. Laissant de côté la fonction de neurotransmetteur de la sérotonine, ses relations avec le  $\pi\Sigma$  périphérique et l'anabolisme sont comme l'analogue métabolique du para-sympathique. Elle augmente la diffusion passive du glucose dans le cerveau, ce qui est obtenu par sa participation à la digestion périphérique. Cette activité centrale est renforcée par sa relation antagoniste périphérique à l'insuline, notée ci-dessus. Ce qui retarde l'activité de l'insuline en périphérie pour permettre au cerveau, en tant qu'organe vital, d'avoir un accès privilégié au glucose avant les organes non vitaux.

### Alpha-sympathique ( $\alpha\Sigma$ )

Le sigle du système alpha-sympathique utilise les lettres grecques  $\alpha$  pour alpha et  $\Sigma$  majuscule pour sympathique.

### Origine et composition

Contrairement à l'activité du  $\pi\Sigma$ , celle de l' $\alpha\Sigma$  est de nature réactionnelle. Ils réagissent tous les deux aux stimuli d'entrée et stimulent la réaction des autres systèmes. L'origine de l'alpha et de la noradrénaline est le locus ceruleus (ou coeruleus), littéralement le « lieu bleu » situé dans le pont, sous le 4<sup>e</sup> ventricule [16]. La riche concentration de mélanine le fait apparaître bleu lorsqu'un échantillon histologique est coloré. L'hormone stimulant les mélanocytes (MSH), qui fait partie de l'axe corticotrope, stimule la mélanine. La MSH et ses dérivés jouent un rôle capital dans la gestion de l'équilibre entre les activités alpha centrale et bêta centrale (voir chapitre 6) [17-19]. L'activité périphérique de l' $\alpha\Sigma$  est transmise dans la chaîne ganglionnaire sympathique de part et d'autre de la moelle épinière.

### Neurotransmetteur : périphérique

1. Préterminal : acétylcholine (ACh)
2. Terminal : noradrénaline (NA), précurseur métabolique : dopamine
3. Récepteurs [20] :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$
4. Autacoïde : histamine, prolonge l'activité de la NA en bloquant sa dégradation au niveau de la plaque motrice

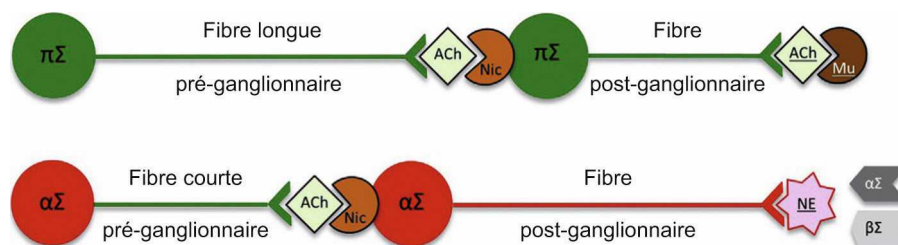
### Autacoïde alpha-sympathique : histamine

L'histamine joue un rôle fondamental dans la régulation des neurones alpha-sympathiques [21]. Comme la sérotonine, l'histamine a une activité étendue dans les fonctions centrales et périphériques [13] et agit aussi comme un autacoïde et un neurotransmetteur [22]. Elle joue également un rôle dans le calibrage de l'éveil et des états de sommeil [23]. Si nous ne considérons que les effets périphériques de l'histamine à la fois indirectement (comme un autacoïde) et directement, nous observons les types d'activité suivants :

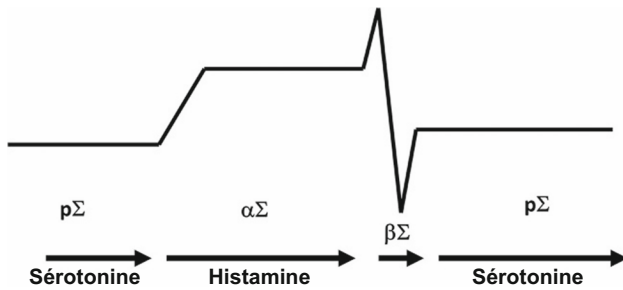
1. SNA : prolonge les effets de la noradrénaline ( $\alpha\Sigma$ ) [24, 25]
2. Cardiovasculaire
  - a. Cœur : réponse hyperdynamique au stress [24]
  - b. Artères : réduction de l'intégrité des jonctions vasculaires serrées
    - i. augmentation de la nutrition cellulaire
    - ii. localisation de la réponse immunitaire
3. Poumons : sensibilise l'activité neurale pulmonaire [26]
4. Estomac : sécrétion d'acide gastrique [27]
5. Immunité
  - a. Inflammation
  - b. Chimiotactisme des leucocytes (neutrophiles, éosinophiles) [28]

### Activité périphérique

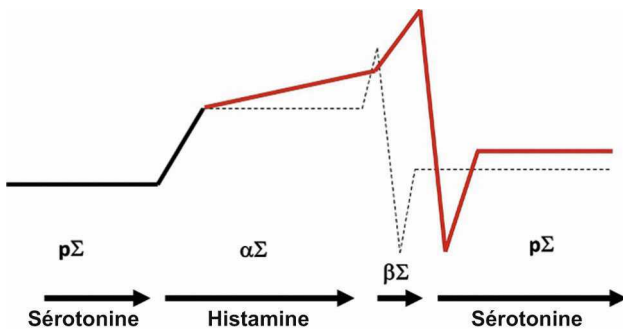
En tant qu'autacoïde, le rôle de l'histamine n'est pas analogue à celui de la sérotonine. Elle ne retarde pas la libération d'adrénaline (c'est-à-dire du  $\beta\Sigma$ ). Au contraire, excrétée avec la noradrénaline l'histamine prolonge et amplifie l'activité de l' $\alpha\Sigma$  [29, 30]. La logique de ceci est que l'expression du  $\beta\Sigma$  est proportionnelle aux taux de montée et à la durée de la stimulation de l' $\alpha$ . Ainsi, plus la hausse est prolongée et plus la durée d'activité alpha-sympathique est longue, plus grande est l'expression d'adrénaline qui en résulte. Un graphique d'activité du séquençage normal est illustré à la figure 3-7.



**FIGURE 3-6.** Résumé de l'activité para/alpha-sympathique. Le para est dans l'activité pré-ganglionnaire du para et de l'alpha, car les deux utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur. Dans les fibres post-ganglionnaires, le para utilise ACh mais a différents récepteurs (muscariniques). L'alpha utilise différents neurotransmetteurs et récepteurs.  $\alpha\Sigma$  : alpha-sympathique ;  $\beta\Sigma$  : bêta-sympathique ;  $\pi\Sigma$  : para-sympathique ; ACh : acétylcholine ; Mu : récepteur muscarinique ; NE : norépinéphrine ; Nic : récepteur nicotinique. (© 2018 Systems Biology Research Group.)



**FIGURE 3-7.** Graphique d'activité du séquençage autonome périphérique normal. La séquence commence par le para-sympathique ( $\pi\Sigma$ ) et sa sérotonine autacoïde, ce qui retarde l'activité alpha-sympathique. En effet, la sérotonine prolonge l'activité du para. Avec l'apparition de l'alpha ( $\alpha\Sigma$ ), l'activité augmente puis se maintient grâce à l'histamine, qui prolonge l'alpha. L'activité du bêta ( $\beta\Sigma$ ) amène un bref pic d'activité, suivi d'une chute soudaine, sous le niveau de base. Ce qui suit est la phase de récupération pour revenir à l'état de base. (© 2014 Systems Biology Research Group, basé sur les travaux de la SIMEPI, de la SFEM et sur les concepts de Christian Duraffourd.)



**FIGURE 3-8.** Graphique d'activité séquentielle autonome anormale. L'activité optimale est en noir et l'activité anormale en rouge. Dans ce cas, l'activité para ( $\pi\Sigma$ ) se lance jusqu'au niveau et à la durée optimaux. Cependant, il existe un excès d'histamine qui à la fois augmente l'intensité d'action de l'alpha ( $\alpha\Sigma$ ) et en prolonge la durée. Puisque le bêta ( $\beta\Sigma$ ) doit être proportionnel au niveau de l'alpha, la réponse bêta est également beaucoup plus grande et plus longue que dans l'état optimal. La phase de récupération est également plus longue que dans l'état optimal. Enfin, le nouveau point de départ du para est également élevé. (© 2014 Systems Biology Research Group, basé sur les travaux de la SIMEPI, de la SFEM, et sur les concepts de Christian Duraffourd.)

Un état pathologique peut survenir lorsque la sollicitation de l' $\alpha\Sigma$  est prolongée et/ou intense. Plus la durée est longue et/ou plus la demande en alpha est forte, plus l'augmentation de l'histamine en tant qu'autacoïde tend à être proportionnelle. Cela augmente le nombre de récepteurs périphériques. Plus le nombre de récepteurs périphériques est grand, plus grande est la probabilité que l'histamine commence à agir sur ses propres récepteurs intrinsèques et crée des effets secondaires qui n'ont pas été sollicités dans le cadre de la demande d'adaptation. Le graphique de la pression en fonction du temps (Figure 3-8) montre une durée prolongée et un niveau total accru d'activité alpha avec une réponse  $\beta\Sigma$  exagérée et intense.

Cette notion est capitale au cours de plusieurs maladies : la spasmophilie (voir *La Théorie de l'endobiogénie*, volume 2), la déficience des syndromes d'adaptation (voir chapitre 12),

la congestion (voir chapitre 11) et les altérations du taux, de la chronologie, de l'intensité et de la qualité du pouvoir tampon.

## Bêta-sympathique ( $\beta\Sigma$ )

Le sigle du système bêta-sympathique utilise les lettres grecques  $\beta$  pour bêta et  $\Sigma$  majuscule pour sympathique.

## Origine et composition

Le système  $\beta\Sigma$  est fugace et univoque. Il représente l'action. Contrairement au  $\pi\Sigma$  et à l' $\alpha\Sigma$ , le  $\beta\Sigma$  est exprimé à la périphérie par une neurohormone, l'adrénaline, substance chimique neurologiquement produite qui circule dans le sang. Ainsi, la portée du  $\beta\Sigma$  ne se fait pas par terminaison neuronale mais par voie circulatoire. Les fibres nerveuses sympathiques se terminent dans la médullosurrénale d'où l'adrénaline est libérée (il y a aussi une petite quantité de NA produite dans la médullosurrénale).

## Neurohormone : périphérique

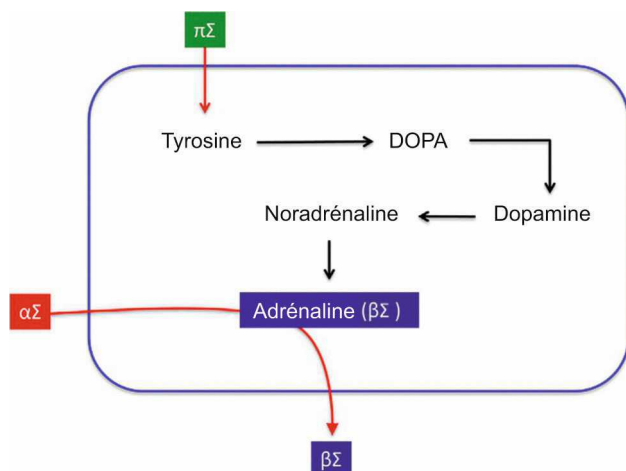
1. Préterminal : non applicable
2. Terminal : non applicable
3. Précurseur métabolique : noradrénaline
4. Neurohormone : adrénaline
5. Récepteurs [20] :  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$
6. Autacoïde : aucun (neurohormone)

*N.B. : Le cortisol augmente le nombre de récepteurs  $\beta\Sigma$ -adrénergiques, et cette augmentation amplifie les effets de l'adrénaline.*

L'activité physiologique, anatomique et métabolique du système nerveux sympathique est résumée ci-dessous. Les impulsions provenant des ganglions *sympathiques* sont effectuées par l'acétylcholine (ACh) para-sympathique à l'intérieur de l'alpha-sympathique. Au sein des cellules chromaffines de la médullosurrénale, la stimulation du nerf terminal (ACh) stimule la libération de noradrénaline ( $\alpha\Sigma$ ), ce qui entraîne la libération d'adrénaline ( $\beta\Sigma$ ) et, dans une moindre mesure, de noradrénaline supplémentaire (Figure 3-9). Plus le niveau d'histamine prolongeant l'alpha est grand, plus la libération d'adrénaline est élevée [31], bien que son timing soit retardé et sa réponse exagérée. Ce type de réponse retardée (spasmophilie) et exagérée de l'adrénaline est lié à des symptômes courants tels que l'arythmie, la tachycardie et les attaques de panique.

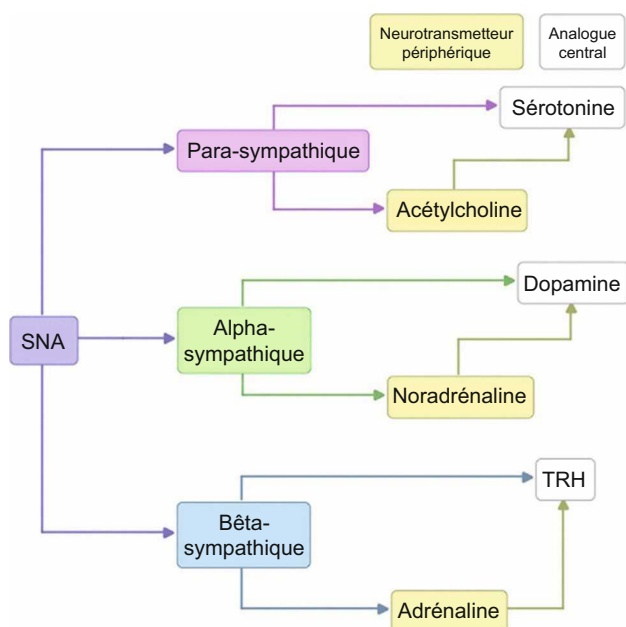
## Activité centrale du SNA

Le SNA joue un rôle dans l'initiation, le calibrage et l'accomplissement des fonctions du SNC de deux manières. La première fait intervenir le neurotransmetteur associé à cette branche du SNA. Ceci ne s'applique qu'aux branches  $\pi\Sigma$  et  $\alpha\Sigma$  du SNA. Autrement dit, l'acétylcholine et la noradrénaline ont des actions intrinsèques liées à l'excitation, à la peur, à la mémoire, à l'alimentation, etc. [12, 32, 33]. La deuxième manière est celle des neurotransmetteurs fonctionnant comme des analogues du SNA. Ce sont des



**FIGURE 3-9.** Métabolisme et excrétion de l'adrénaline.  
 $\alpha\Sigma$  : alpha-sympathique,  $\beta\Sigma$  : bêta-sympathique,  $\pi\Sigma$  : para-sympathique.  
 (© 2018 Systems Biology Research Group.)

neurotransmetteurs qui, en ce qui concerne l'activité mentale, agissent pour recueillir ou préparer (para), calibrer ou ajuster (alpha), le mouvement ou l'imagination (bêta). Ceci s'applique aux trois branches du SNA (Figure 3-10). De plus, les branches para-sympathiques et alpha-sympathiques du SNA proprement dit stimulent leurs analogues centraux.



**FIGURE 3-10.** Analogues centraux du système nerveux autonome (SNA). Le SNA affecte directement les neurotransmetteurs clés que sont la sérotonine, la dopamine et la TRH. De plus, chacun de ces trois neurotransmetteurs a une activité semblable à celle du SNA : la sérotonine est le para central, la dopamine l'alpha central, la TRH le bêta central.  
 (© 2014 Systems Biology Research Group.)

## Para central : sérotonine

L'acétylcholine est un neurotransmetteur central utilisé par les nerfs crâniens, comme indiqué ci-dessus. Elle joue également un rôle direct et indépendant dans divers processus du SNC *via* les récepteurs muscariniques M4 et M5 [32]. Selon la théorie de l'endobiogénie, l'acétylcholine en tant que neurotransmetteur entraîne une série de séquences d'activité de neurotransmetteurs commençant par la sérotonine, en la stimulant directement : sérotonine → dopamine → TRH → histamine → sérotonine... Cela concerne essentiellement les récepteurs 5HT1 [34], bien que d'autres récepteurs jouent un rôle modulateur [33]. Cela garantit un fonctionnement central correct de l'apprentissage, de la mémoire, de la planification, etc. au sein du SNC. C'est-à-dire que la séquence des neurotransmetteurs qui sont des analogues du SNA agit de manière fractale sur la fonction mentale de la même manière que celle du SNA sur la digestion (*voir plus loin* figure 3-13). Comme le para stimule l'absorption et la rétention d'éléments nutritifs, la sérotonine augmente la captation de sensations venant de l'environnement. Comme l'alpha stimule la rétention et le raffinement des nutriments, la dopamine affine les impressions apportées par la sérotonine par le biais d'une évaluation rationnelle et d'une prise de décision éclairée. Comme le bêta stimule la contraction des glandes digestives ou l'expulsion des sucs, la TRH et l'histamine jouent un rôle dans la création du « mouvement » des idées, de la planification à l'exécution.

Une deuxième signification de la relation para-sympathique-sérotonine est que la sérotonine fonctionne comme l'analogue du  $\pi\Sigma$  et de l'insuline. La sérotonine augmente la diffusion du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique [35, 36]. Le niveau général du métabolisme central est initié par la sérotonine en tant que neurotransmetteur au cours des états de sommeil et de veille et, dans cette logique, elle est aussi en mesure d'assurer la diffusion nécessaire du glucose pour alimenter le niveau général de l'activité métabolique [13]. Cela dissocie le cerveau, en tant qu'organe noble, de la consommation métabolique périphérique générale de glucose régulée par le  $\pi\Sigma$  et le rapport : sensibilité à l'insuline/résistance à l'insuline. Là où y a des récepteurs à l'insuline dans le cerveau, l'insuline joue le rôle de facteur de croissance intracellulaire et ne permet pas de diffuser le glucose dans les cellules du cerveau [35].

## Alpha central : dopamine

Le rôle du SNC est de gérer les informations et de maintenir un certain degré de vigilance vis-à-vis du monde extérieur. La dopamine joue un rôle clé. La noradrénaline –  $\alpha\Sigma$  – assiste cette fonction par son propre rôle de vigilance et d'attention et de stimulation de la dopamine. Le rôle général de l'alpha central est de réguler le niveau de vigilance et de conscience de l'organisme en relation avec l'activité centrale et périphérique, l'activité intérieure et extérieure et en ce qui concerne les évaluations physiologiques, mentales et émotionnelles (*voir chapitre 12*) [15, 16]. Il possède des projections directes de neurones dans tout le cerveau [33] : 1) cortex, état de vigilance actuel ; 2) sous-cortex, intégration du tonus sympathique général vis-à-vis des données externes ; et 3) hypothalamus latéral, régulation de l'orexigénèse. L'alpha central a des sorties diffuses qui stimulent de multiples zones d'activité centrale en plus de sa fonction périphérique : 1) zone limbique, mémoire ; 2) cervelet, mouvement ;

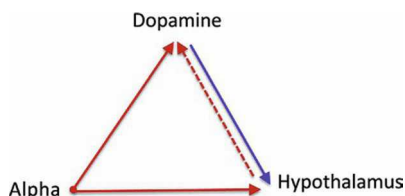


3) thalamus, mouvement ; 4) cortex, éveil, comportement ; 5) hypothalamus, syndromes d'adaptation et adaptabilité [16].

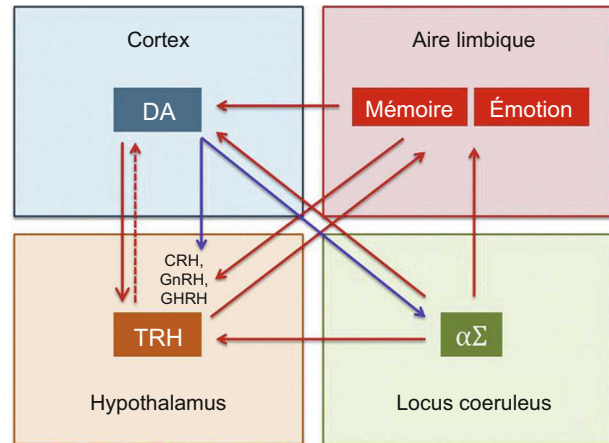
L'alpha ( $\alpha\Sigma$ ) et la dopamine ont des rôles complémentaires à la fois additifs et antagonistes. La dopamine est le précurseur métabolique de la noradrénaline (NA), neurotransmetteur post-ganglionnaire de l'alpha. La dopamine (DA) précède NA dans le métabolisme mais la suit dans l'action, en ce qui concerne l'activité centrale. La dopamine est responsable du traitement cognitif extrêmement complexe du cortex, telles que la planification exécutive [37-39] et l'anticipation de la récompense (Figure 3-11) [40-42]. Le rôle additif s'exprime de deux manières. Tout d'abord, les actions de la NA calibrent l'activité du SNC de manière à rendre l'activité de la DA plus efficace. Ensuite, la NA stimule directement la libération de la DA par la substance noire et les autres zones où la dopamine est stockée. Dans la terminologie de l'endobiogénie, le terme « alpha-central » fait référence à l'ensemble de l'activité additive noradrénaline-dopamine. Il est possible de différencier la prédominance relative de la NA par rapport à la DA à partir des informations obtenues par l'histoire du patient, son examen physique et la biologie des fonctions, mais sans cette possibilité de faire, on ne peut pas déterminer de façon catégorique s'il s'agit de l' $\alpha$ , de la dopamine ou des deux qui sont le plus impliqués dans l'activité alpha-centrale. La NA calibre l'intensité de l'activité hypothalamique qui, elle, calibre l'activité endocrinienne hypophysaire puis périphérique. Le rôle compétitif entre l' $\alpha\Sigma$  et la DA s'exprime dans la réduction de l'activité endocrinienne centrale de la DA [43-48] comme le montre la figure 3-11 où le rouge indique une stimulation, une ligne rouge pointillée un appel pour l'activité, et la ligne bleue représente une réduction de l'activité. En résumé, le locus coeruleus, qu'il s'agisse d'une activité centrale ou périphérique, joue un rôle clé dans l'intégration de la fonction du système endocrinien et du système nerveux.

### Bêta central : TRH

La TRH est généralement connue pour son rôle d'hormone hypothalamique de l'axe thyroïdienne. Cependant, à notre avis, il s'agit d'une mission évolutive ultérieure. Son rôle principal est celui de neuromodulateur ayant une activité de neurotransmetteur. Elle se synchronise avec la zone limbique où elle influe sur l'intensité des émotions, la qualité tangentielle et émotionnelle de la cognition et de la créativité, spécialement quand elle est implantée avec l'histamine [22]. Le locus coeruleus (c'est-à-dire  $\alpha\Sigma$ , la noradrénaline) stimule la libération de TRH [16] (Figure 3-12, flèche rouge continue), comme indiqué dans la relation triadique mentionnée



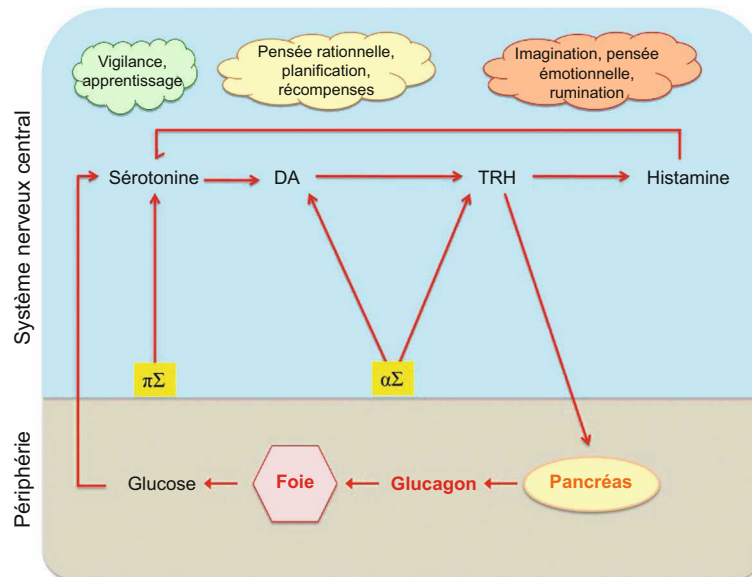
**FIGURE 3-11.** Relation entre l'alpha-sympathique, la dopamine et l'hypothalamus. L'Alpha stimule l'hypothalamus, pour augmenter la libération d'hormones (flèche rouge pleine). Il stimule également la dopamine, ce qui ralentit l'action hypothalamique (flèche bleue continue). L'hypothalamus fait appel à la dopamine seule (flèche rouge pointillée). (© 2015 Systems Biology Research Group.)



**FIGURE 3-12.** Rôle de la dopamine dans l'adaptation centrale. La dopamine joue de nombreux rôles dans la réponse d'adaptation centrale. Bien qu'elle ait des effets généralement inhibiteurs sur l'hypothalamus, une exception existe : elle stimule l'hormone thyroïdienne hypothalamique TRH (voir texte pour une discussion complète). Flèche rouge : stimule, flèche bleue : inhibe, flèche rouge pointillée : accélère. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

dans la discussion sur l'alpha-central. L'alpha-sympathique du locus coeruleus relance l'activité de la TRH, dénommée dans endobiogénie comme index de *relance de la thyroïde*. L'alpha et la TRH ont tous les deux une activité dans la région limbique qui joue un rôle important dans les états émotionnels et la mémoire. L'alpha : ses synapses de la région limbique stimulent la dopamine. La dopamine (DA) relance également la TRH et celle-ci agit comme un neuromodulateur (Figure 3-12, flèche rouge pointillée) accélérant les effets de la dopamine. Lorsque la dopamine augmente, elle commence à inhiber les facteurs de libération endocrinienne hypophysaire et hypothalamique (CRH, GnRH, GHRH et TRH) et alpha-sympathique, empêchant ainsi une boucle de rétroaction positive sans fin de l'activité sympathique centrale.

L'activité centrale dépend des organes périphériques pour fournir de l'énergie à la fois pour le métabolisme basal et pour le métabolisme central augmenté. Plus le taux de métabolisme central est élevé, plus la demande en glucose sera grande. Il existe trois façons par lesquelles la TRH agit comme analogue central du  $\beta\Sigma$  (c'est-à-dire, l'adrénaline). La première est sa relation séquentielle avec l' $\alpha\Sigma$ . De même que l'adrénaline est stimulée par l'alpha périphérique, la TRH est directement stimulée par l'alpha central. La seconde façon est sa relation au mouvement. La pensée est un mouvement d'idées. L'adrénaline étant le moteur de la fugacité de l'activité motrice, la TRH en fait autant pour son activité cognitive et émotionnelle. La troisième façon, discutée en détail au chapitre 3, est liée à l'activité périphérique de la TRH. Comme l'adrénaline, la TRH stimule le glucagon du pancréas endocrine afin de libérer rapidement le glucose du foie [49]. Cela permet à la TRH d'assurer la quantité et la synchronisation appropriées de glucose pour soutenir l'augmentation intense du métabolisme central qu'elle entraîne, en synergie avec la sérotonine centrale pour augmenter sa diffusion. La sérotonine centrale, en tant que para-analogue, agit pour diffuser le glucose libéré dans le cerveau indirectement par la TRH. La relation entre l' $\alpha\Sigma$ , le  $\beta\Sigma$  et le  $\pi\Sigma$  central et périphérique, leurs effets sur les schémas généraux de la pensée et sur l'activité endocrinienne périphérique sont présentés dans la figure 3-13.



**FIGURE 3-13.** Système nerveux autonome et ses analogues centraux : leurs effets sur la pensée et l'adaptation (voir texte pour discussion).  
© 2015 Systems Biology Research Group.

### SNC-SNA-intégration endocrine

Les systèmes nerveux central et autonome sont imbriqués dans une relation permanente à la fois structurelle et fonctionnelle. *Structurellement*, le SNC donne naissance aux branches  $\pi\Sigma$  et  $\alpha\Sigma$  du SNA. *Fonctionnellement*, le SNC stimule le SNA en fonction des perceptions du besoin hiérarchique et existentiel d'adaptation de l'équilibre interne. De cette façon, le SNC est au SNA ce que le SNA est au système endocrinien : l'initiateur de l'initiateur de l'adaptation *via* la zone limbique. Comme Duraffourd, Lapraz et Valnet l'ont noté :

*« Les systèmes autonome et endocrinien ] forment un circuit fermé. Cette conception est telle que la plus petite quantité d'informations reçue par un appareil est instantanément transmise à l'autre. Régulateurs, ils sont eux-mêmes régulés par les actions du système nerveux central, qui les coiffe et les gouverne. C'est le SNC qui ouvre la porte des relations entre les structures conscientes et adjacentes. Ainsi, l'organisme répond obligatoirement par une mobilisation de ces trois systèmes à des époques et à des degrés différents en fonction de l'intensité d'une agression. Mais cette réaction est nécessaire pour maintenir l'intégrité de l'organisme. » [50]*

Fonctionnellement, le SNA régule le SNC par des neurotransmetteurs/neuro-hormones qui ont une activité centrale et périphérique. Enfin, la fonctionnalité du SNA a une influence sur la plasticité structurelle de la structure du SNC.

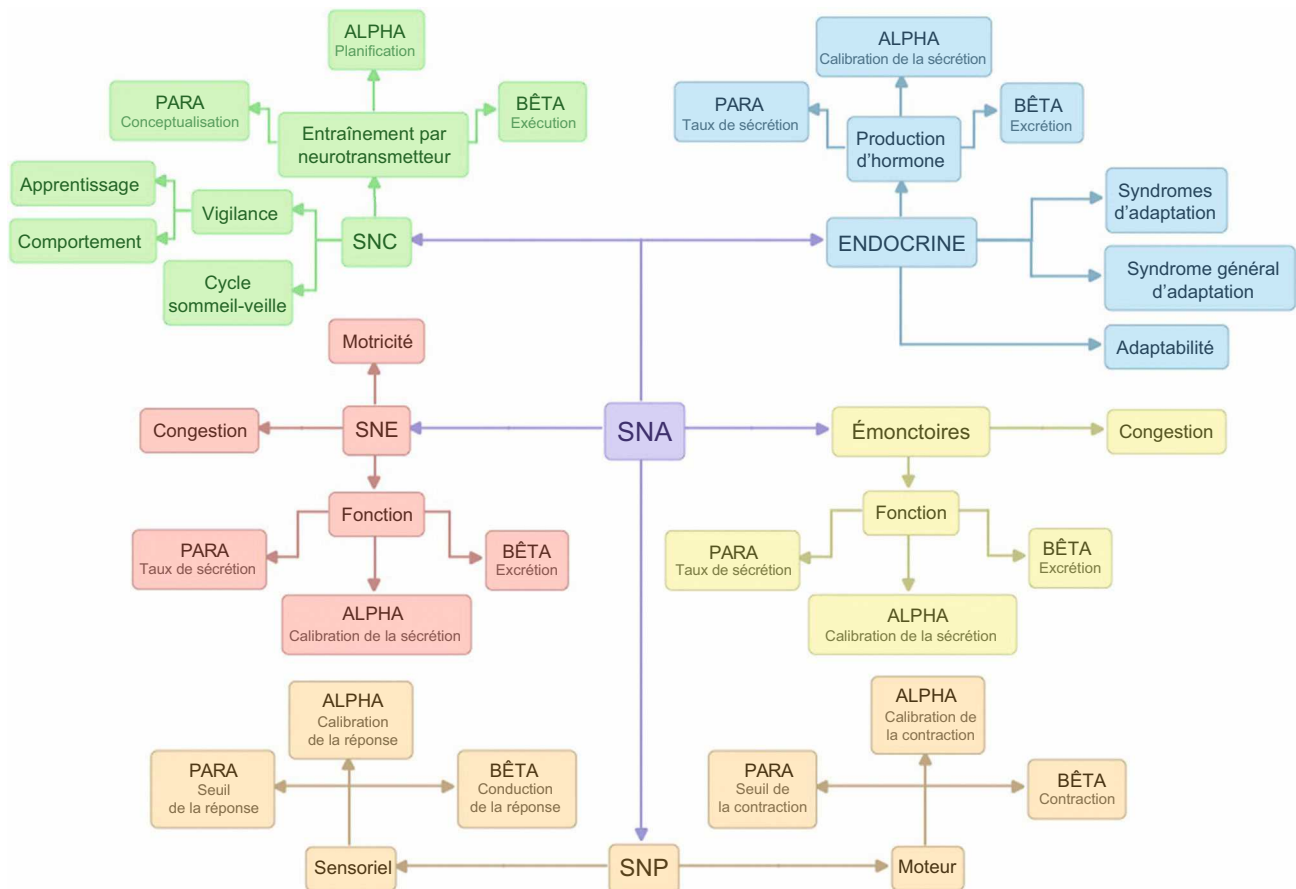
### SNA-intégration endocrine-émonctoires

Le SNA entretient deux types de relations directes avec le système endocrinien et un troisième en ce qui concerne les émonctoires et les autres organes sur lesquels agit le système endocrinien. En premier, les hormones sont un produit organo-métabolique du métabolisme des glandes endocrines (voir chapitre 4), ce qui signifie que le SNA régule le taux général de production et d'excrétion de ces hormones dans le cadre du plan général installé par les hormones trophiques qui stimulent les glandes correspondantes en aval. Ensuite, les divers syndromes d'adaptation (voir chapitre 12) sont initiés par le SNA. Enfin, chaque axe endocrinien est en relation avec un émonctoire particulier (voir chapitres 2 et 11). Le SNA régule le flux sanguin vers et depuis ces organes ainsi que leurs capacités métaboliques générales pour augmenter les capacités de détoxification.

### Conclusion

Le système nerveux est responsable du traitement de l'information. Le SNA est unique parmi les branches du système nerveux car son rôle consiste à calibrer ce processus, ainsi son activité est à la fois centrale et périphérique. De cette façon, il affecte le taux de fonction, l'intensité, l'amplitude, la durée et la qualité du traitement de l'information, y compris les différents états de conscience, d'apprentissage, de mémoire, etc.

Le SNA calibre également le système endocrinien. Dans cette fonction, le SNA influence la gestion du gestionnaire.



**FIGURE 3-14.** L'alpha-sympathique relance l'hypothalamus, l'hypophyse, le cortex surrénal périphérique dans l'axe corticotrope, ainsi que l'adrénaline dans la médullosurrénale.  $\alpha\Sigma$  : alpha ;  $\beta\Sigma$  : bêta ; ACTH : hormone corticotrope ; SNA : système nerveux autonome ; CRH : hormone de libération de la corticotrophine ; SNC : système nerveux central ; SNE : système nerveux entérique ; SNP : système nerveux périphérique. © 2015 Systems Biology Research Group.

Par son activité métabolique et motrice, il affecte tous les organes et tous les systèmes du corps et influence donc également les aspects qualitatifs et quantitatifs des syndromes d'adaptation et d'adaptabilité. Les neurotransmetteurs et les autacoïdes du SNA ont des rôles multiples dans la physiologie centrale et périphérique, y compris ceux qui sont indépendants de leur fonction intrinsèque dans le SNA, mais toujours interdépendants.

Le dysfonctionnement du SNA peut être de nature locale, régionale ou systémique, affectant la physiologie centrale et/ou périphérique. Une bonne compréhension du SNA et de son activité physiologique et physiopathologique offre des perspectives clés sur les origines ou les éléments propagateurs de divers troubles, ainsi que sur de nouvelles approches thérapeutiques pour les traitements symptomatiques et étiologiques. La perspective globale de l'activité du SNA, qu'elle soit centrale ou périphérique, en relation avec le SNC, le SNP, le SNE, le système endocrinien et les émonctoires est résumée dans la figure 3-14.

## Références

1. Miller JG. Living systems. New York, McGraw-Hill, 1978.
2. Haines DE. Central nervous systems, overview. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. Encyclopedia of the neurological sciences. Academic Press, 2014.
3. Qosa H, Miller DS, Pasinelli P, Trotti D. Regulation of ABC efflux transporters at blood-brain barrier in health and neurological disorders. Brain Res. 2015;1628(Pt B):298-316.
4. Willis MA, Haines DE. Chapter 31 – The limbic system. In: Haines DE, Mihailoff GA, eds. Fundamental, Fifth Ed. Elsevier; 2018:457-467.e451.
5. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. Neuroendocrinology Letters. 2008;29(1):117-24.
6. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. Lancet Psychiatry. 2018;5(1):79-92.

7. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2002;346(2):108-14.
8. Møller AR. Chapter 2 – Anatomy and physiology of sensory organs. In: Møller AR, ed. *Sensory systems*. Academic Press, 2003:33-74.
9. Furness JB. Enteric nervous system: Structure, relationships and functions. In: *Reference module in biomedical sciences*: Elsevier, 2015.
10. Biaggioni I, Kaufmann H. Autonomic nervous system; overview. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. *Encyclopedia of the neurological sciences*, Second Ed. Elsevier, 2014, p. 352-4.
11. Barral JP, Croibier A. Homeostasis of the cardiovascular system. In: Barral JP, Croibier A, eds. *Visceral vascular manipulations*. Elsevier, 2011, p. 46-60.
12. Benarroch EE. Parasympathetic system; overview. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic Press, 2014, p. 805-8.
13. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci*. 2013;7:36.
14. Schliker E, Glaser T, Lümnen G, Neise A, Göthert M. Serotonin and histamine receptor-mediated inhibition of serotonin and noradrenaline release in rat brain cortex under nimodipine treatment. *Neurochemistry International*. 1991;19(4):437-44.
15. Neuhuber W, Worl J. Monoamines in the enteric nervous system. *Histochem Cell Biol*. 2018;150(6):703-9.
16. Waterhouse BD, Navarra RL. The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing: A historical review and current perspectives. *Brain Res*. 2019;1709:1-15.
17. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:395-408.
18. Brzoska T, Luger TA, Maaser C, Abels C, Böhm M. Alpha-melanocyte-stimulating hormone and related tripeptides: biochemistry, antiinflammatory and protective effects in vitro and in vivo, and future perspectives for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Endocr Rev*. 2008;29(5):581-602.
19. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, et al. beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science*. 1977;197(4311):1367-9.
20. Ciccarelli M, Sorriento D, Coscioni E, Iaccarino G, Santulli G. Chapter 11 – Adrenergic receptors. In: *Endocrinology of the heart in health and disease: integrated, cellular and molecular endocrinology of the heart*. 2017:285-315.
21. Murakami M, Yoshikawa T, Nakamura T, et al. Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458(3):584-9.
22. Leurs R, Hough LB, Blandina P, Haas HL. Chapter 16 – Histamine. In: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, eds. *Basic Neurochemistry*, Eighth Ed. Elsevier, 2012, p. 323-41.
23. Monti JM. Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life Sci*. 1993;53(17):1331-8.
24. Neugebauer E, Lorenz W, Rixen D, Stinner B, Sauer S, Dietz W. Histamine release in sepsis: a prospective, controlled, clinical study. *Crit Care Med*. 1996;24(10):1670-7.
25. Tarnoky K, Tutsek L, Nagy S. The role of histamine in the increased cardiac output in hyperdynamic endotoxemia. *Shock*. 1994;1(2):153-7.
26. Fedin AN, Kryukova EN, Nekrasova EA. Interaction of histamine and glucocorticoids with neural structures of the respiratory tract. *Neurosci Behav Physiol*. 2003;33(3):289-94.
27. Hunyady B, Zolyomi A, Czimmer J, et al. Expanded parietal cell pool in transgenic mice unable to synthesize histamine. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):133-40.
28. Xu X, Zhang D, Zhang H, et al. Neutrophil histamine contributes to inflammation in mycoplasma pneumonia. *J Exp Med*. 2006;203(13):2907-17.
29. Li M, Hu J, Chen Z, et al. Evidence for histamine as a neurotransmitter in the cardiac sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(1):H45-51.
30. Li M, Luo X, Chen L, Zhang J, Hu J, Lu B. Co-localization of histamine and dopamine-beta-hydroxylase in sympathetic ganglion and release of histamine from cardiac sympathetic terminals of guinea-pig. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2003;23(5-6):327-33.
31. Marley PD. Mechanisms in histamine-mediated secretion from adrenal chromaffin cells. *Pharmacol Ther*. 2003;98(1):1-34.
32. Whitehouse PJ. Acetylcholine. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. *Encyclopedia of the neurological sciences*, Second Ed. Elsevier, 2014, p. 352-4.
33. Robert PH, Benoit M. Chapter 2 Neurochemistry of cognition: serotonergic and adrenergic mechanisms. In: Goldenberg G, Miller BL, eds. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2008, p. 31-40.
34. Pauwels PJ. 5-HT 1B/D receptor antagonists. *Gen Pharmacol*. 1997;29(3):293-303.
35. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther*. 2012;136(1):82-93.
36. Jurcovicova J. Glucose transport in brain – effect of inflammation. *Endocr Regul*. 2014;48(1):35-48.
37. Tombeau Cost K, Unternaehrer E, Plamondon A, et al. Thinking and doing: the effects of dopamine and oxytocin genes and executive function on mothering behaviours. *Genes Brain Behav*. 2017;16(2):285-95.
38. Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, et al. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(1):70-6.
39. Han DH, Yoon SJ, Sung YH, et al. A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Comprehensive Psychiatry*. 2008;49(4):387-92.
40. Glimcher PW. Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 (Suppl 3):15647-54.
41. Bodi N, Keri S, Nagy H, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*. 2009;132 (Pt 9):2385-95.
42. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;28(3):309-69.
43. Cheung CY, Kuhn RW, Weiner RI. Increased responsiveness of the dopamine-mediated inhibition of prolactin synthesis after destruction of the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*. 1981;108(3):747-51.



44. Cheung CY, Weiner RI. Supersensitivity of anterior pituitary dopamine receptors involved in the inhibition of prolactin secretion following destruction of the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*. 1976;99(3):914-7.
45. Galzin AM, Dubocovich ML, Langer SZ. Presynaptic inhibition by dopamine receptor agonists of noradrenergic neurotransmission in the rabbit hypothalamus. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;221(2):461-71.
46. Borgundvaag B, George SR. Dopamine inhibition of anterior pituitary adenylate cyclase is mediated through the high-affinity state of the D2 receptor. *Life Sci*. 1985;37(4):379-86.
47. Foord SM, Peters JR, Dieguez C, Scanlon MF, Hall R. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. *Endocrinology*. 1983;112(5):1567-77.
48. Onali P, Schwartz JP, Costa E. Inhibition of VIP-sensitive adenylate cyclase by dopamine in rat anterior pituitary. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1983;36:199-207.
49. Zhang Z, Machado F, Zhao L, et al. Administration of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic paraventricular nucleus of male rats mimics the metabolic cold defense response. *Neuroendocrinology*. 2018;107(3):267-79.
50. Duraffourd C, Lapraz JC, Valnet J. ABC de Phytothérapie dans les maladies infectieuses. Paris, Editions J. Grancher, 1998.



# Introduction clinique au système endocrinien selon la théorie de l'endobiogénie

« Pour l'espèce, le rôle le plus important des hormones est la reproduction, mais pour l'individu c'est la différenciation et l'adaptation. En outre, il devient de plus en plus évident que la principale application médicale de l'endocrinologie n'est pas le traitement des maladies primaires mais celui des maladies secondaires des glandes endocrines. [Les endocrinopathies primaires] sont des maladies rares en comparaison aux dérèglements hormonaux qui résultent d'une inadaptation au stress. »

Hans Selye [1]

## Introduction

Il existe des ouvrages classiques qui décrivent de manière adéquate et exhaustive les actions endocriniennes des hormones. « Qu'est-ce qu'une hormone ? » n'est pas le sujet de ce chapitre ou de ce livre. L'endocrinologie est une science qui étudie les endocrinopathies. Cette approche a limité l'appréciation exacte du rôle du système endocrinien sur l'ensemble des systèmes qui constituent un individu pris dans sa globalité. Les endocrinologues sont de plus en plus conscients des effets de l'environnement sur le système endocrinien et du système endocrinien sur les troubles de divers autres systèmes. Cependant, la ligne de recherche reste en grande partie unifactorielle et de plus en plus génétique ou moléculaire.

Si les systèmes sont intégrés dans leur fonction et permettent l'activité interdépendante de leurs parties, le gestionnaire du système – le système endocrinien – doit *ipso facto* fonctionner de la même manière. La question que nous devrions nous poser est la suivante : « Comment les hormones sont-elles organisées pour exercer leur fonction ? ». Plus notre cadre conceptuel est complet, plus nous sommes en mesure de voir des modèles et des relations jusque-là non identifiés. Les hormones constituent un système de messagerie chimique qui coordonne, accorde et harmonise les divers niveaux d'exigences et de réponses métaboliques. De ce point de vue, le système endocrinien assure la cohérence de la façon dont la vie s'exprime de manière organisée. Comme il est le gestionnaire du terrain, une étude des systèmes endocriniens est donc essentielle en endobiogénie. Ce que nous proposons est une théorie de physiologie intégrative basée sur la gestion du métabolisme par le système endocrinien, calibrée par le système nerveux autonome et soutenue par les organes digestifs et les émonctoires. En ce qui concerne la fonction

endocrinienne, la théorie de l'endobiogénie présente un certain nombre de concepts novateurs qui conceptualisent la manière dont un système complexe, intégré et interdépendant, tel que l'organisme humain, peut fonctionner dans un dynamisme permanent. Ce dynamisme régulé assure la formation et le maintien de la structure, la fonction et l'adaptation de la structure ainsi que l'adaptation du système global, depuis l'agression jusqu'à la *restitutio ad integrum*.

Il existe cinq concepts de base concernant la fonction endocrinienne, selon la théorie de l'endobiogénie. Ils sont résumés ci-dessous et développés tout au long du chapitre :

1. **Le manager** : le système endocrinien est le gestionnaire du terrain (*voir* chapitre 2).
2. **Les lignes d'activité métabolique** : Le métabolisme est composé d'activités cataboliques et anaboliques. L'activité endocrinienne sera organisée de manière conceptuelle en fonction de leur activité nette.
3. **Quatre axes de fonction** : l'activité endocrinienne se produit selon 4 axes alternant tour à tour en une succession cohérente d'effets cataboliques et anaboliques ;
4. **Deux boucles d'activité endocrinienne** : les 4 axes du système endocrinien suivent une séquence spécifique de mobilisation au cours d'un premier tour de boucle, selon l'ordre suivant : corticotrope, gonadotrope, thyrotrope et somatotrope. Dans un second tour de boucle, cette séquence se déroule selon le même ordre, avec des effets complémentaires à ceux produits lors du premier tour. Ainsi, ce qui est initié au début de la mise en route du premier axe (corticotrope) de la première boucle est complété par la fin du quatrième axe (somatotrope) de la deuxième boucle.
5. **Sept types d'activité endocrinienne** : sur la base de ses effets sur le métabolisme 1) cellulaire, 2) tissulaire, 3) endocrinien, 4) endocrino-métabolique, 5) endocrino-tissulaire, 6) organo-métabolique, et 7) organo-tissulaire.

## Concept de gestion du système endocrinien

L'une des propriétés capitales du système endocrinien est sa capacité à se gérer au moyen de mécanismes *feed-forward*, *feed-through* et *feed-back*. Cela garantit le taux et

la durée de la sécrétion d'une hormone (production), le seuil et le moment de son excrétion (libération de l'hormone de son site de production). Une approche standard de l'endocrinologie considère principalement cette activité verticale, c'est-à-dire de haut en bas (hypothalamus, hypophyse, organe cible) et de bas en haut (organe-cible, hypophyse, hypothalamus). Cette vision fonctionne bien lors de l'évaluation des endocrinopathies des glandes endocrines elles-mêmes, telles qu'un prolactinome ou une hyperplasie surrénalienne congénitale.

Au-delà de cette vision, le système endocrinien gère un système complexe et dynamique. Ce qui est impliqué dans la complexité nécessite plusieurs types d'activité qui se produisent à divers niveaux de fonction, qu'ils soient additifs, compétitifs ou les deux à la fois. Pour ce faire, nous devons étudier cinq qualités de la gestion endocrinienne : 1) l'enchaînement (ce qui précède le nécessaire est lui-même nécessaire), 2) le timing, 3) la rythmicité, 4) la périodicité, et 5) la durée, que nous examinerons ultérieurement dans ce chapitre. Par essence, le système endocrinien a un objectif et deux principes. L'objectif : réguler le métabolisme pour assurer l'intégrité et la survie de l'organisme. Les principes sont au nombre de deux. Tout d'abord, l'intérêt personnel : chaque axe endocrinien agit en fonction de ses propres besoins. Ensuite la coopération : chaque unité d'activité endocrinienne doit préparer l'activité de ce qu'elle produit et diminuer l'activité de ce qui l'a précédée.

Définition classique de l'activité d'une hormone

En discutant de l'activité des hormones, nous distinguons le caractère unique du système endocrinien par rapport aux autres systèmes. Le système nerveux a des voies anatomiques définies. Par exemple, le nerf vague prend naissance dans le tronc cérébral et se poursuit en tant que fibre nerveuse physique vers de multiples endroits de la périphérie. Son domaine d'activité est défini anatomiquement. Là où il aboutit, il produit un effet. En revanche, une hormone circule. La notion d'axe endocrinien est un concept et non un système anatomique avec des parties physiquement connectées. L'échelle de temps des neurones s'évalue en millisecondes. L'échelle de temps des hormones va de quelques secondes à quelques jours. Le SNA est numérique dans son action. Il s'allume et s'éteint constamment. L'action endocrinienne est analogique, constamment active mais d'intensité et de durée variables. Elle agit sans cesse en synergie avec des

centaines de facteurs hormonaux, neurotransmetteurs et immunitaires cellulaires locaux et globaux.

Il existe 5 types d'activité endocrinienne du point de vue endocrinologique standard (Tableau 4-I) :

**Endocrine** : action sur des cibles éloignées pour des demandes générales. Les hormones ont des effets globaux, régionaux et locaux sur l'activité métabolique générale de la cellule. Il s'agit du principal niveau d'évaluation de l'activité hormonale en endobiogénie, car cette action s'exerce en amont et est globale dans sa capacité de coordonner les diverses activités physiologiques interdépendantes dans l'ensemble du corps. Exemple : lors de l'adaptation, les actions du cortisol sur le foie, les muscles, l'estomac, le thymus et le système nerveux central.

**Intracrine** : action sur des cibles éloignées pour les demandes locales. Exemple : la DHEA entre dans une cellule et est convertie en œstrogènes ou en androgènes gonadiques en fonction des besoins de la cellule.

**Paracrine** : action sur les cibles locales pour les demandes locales. Les cellules excrètent des facteurs paracrines pour induire une activité physiologique couplée au sein des cellules locales. Exemples : facteur de croissance fibroblastique, tyrosine kinase.

**Autocrine** : action sur soi comme cible. Les facteurs auto-crines régulent l'activité structurelle et structuro-fonctionnelle de la cellule qui a excrété la molécule d'information. Ils peuvent promouvoir ou diminuer leur propre activité. Exemple : les interleukines agissent en tant que facteurs autocrines sur les cellules immunitaires.

**Phéromones** : action sur une cible non-soi à distance. Les phéromones sont des hormones qui se transmettent par une propagation non hématogène en dehors d'un organisme et qui affectent la physiologie d'un autre organisme. Exemple : l'androstènedione affecte l'humeur, la coopération et d'autres activités interpersonnelles [2-7].

Une approche fonctionnelle de l'activité hormonale : niveaux de métabolisme

La théorie de l'endobiogénie caractérise également les hormones en fonction de leurs effets sur le métabolisme. Il existe sept niveaux d'action, trois de base et quatre de combinaison : 1) cellulaire, 2) tissulaire, 3) endocrinien, 4) endocrino-métabolique, 5) endocrino-tissulaire, 6) organo-métabolique, et 7) organo-tissulaire (Tableau 4-II).

TABLEAU 4-I. Résumé de l'activité hormonale classique basée sur la distance du site d'action.			
Type	Région	Site	Exemple
Endocrine	Cellules distantes	Récepteurs de membrane	Cortisol d'adaptation
Intracrine	Dans la cellule	Cytoplasme, noyau	DHEA
Paracrine	Cellules adjacentes	Récepteurs de membrane	Facteurs de croissance des fibroblastes
Autocrine	Cellules excrétaentes	Récepteurs de Membrane	Interleukine-1
Phéromone	Autres organismes	Allorécepteurs	Androstènedione



**TABEAU 4-II. Classification hormonale basée sur l'action métabolique.**

Activité	Description	Exemple
Cellulaire	Métabolisme cellulaire à son avantage, basé sur les exigences cellulaires	Production de mitochondries dans un myocyte
Tissulaire	Métabolisme tissulaire pour son propre bénéfice basé sur les demandes tissulaires	Guérison d'une lésion des fibres musculaires Métabolisme musculaire pendant la croissance musculaire post-exercice
Endocrine	Stimulation hormonale de l'excrétion de la seconde hormone	ACTH : stimulation de l'excrétion de cortisol Rétroaction négative du cortisol sur l'ACTH
Endocrino-métabolique	Régulation hormonale du métabolisme cellulaire basée sur des exigences supérieures à celles de la cellule	<i>Up-regulation</i> FSH des récepteurs aux œstrogènes dans la thyroïde Altération du métabolisme du glucose myocytaire en raison du début programmé de la puberté
Endocrino-tissulaire	Régulation hormonale du métabolisme tissulaire basée sur des demandes supérieures à celles du tissu	Augmentation programmée de la densité et de la force des tissus musculaires pendant la puberté : œstrogènes + androgènes
Organo-métabolique	Régulation hormonale de l'activité métabolique de l'organe dans son ensemble en fonction de demandes supérieures à celles de la cellule	Stimulation par l'ACTH du cortex surrénalien afin de produire (sécréter) du cortisol par l'absorption et le métabolisme du cholestérol Augmentation de la production d'ATP dans le myocyte pendant l'exercice
Organo-tissulaire	Régulation hormonale de l'activité tissulaire de l'organe basée sur des demandes plus grandes que celles de la cellule	Régulation de la taille et de l'activité des gonades par la FSH et la LH à partir de la fœtogenèse par gonadopause. Régulation à la hausse de la contraction des fibres musculaires et de la récupération pendant l'exercice

## Métabolisme cellulaire

Le métabolisme cellulaire est le métabolisme intrinsèque de la cellule pour elle-même. C'est la création, l'organisation et la gestion de la structure matérielle et le fonctionnement de cette structure. La cellule se régule par des mécanismes internes réglés par la communication entre la membrane et les mitochondries. Nous théorisons que les mitochondries remplissent une fonction de gestion de type endocrinien au sein de la cellule, avant même l'existence d'un système endocrinien [8-10].

### Exemples :

1. Production de mitochondries dans un myocyte
2. Expansion de la membrane cellulaire due à la croissance cellulaire intrinsèque

## Métabolisme tissulaire

Le métabolisme tissulaire est l'activité métabolique des tissus pour leur propre bénéfice, en fonction des exigences locales. C'est l'activité coordonnée de nombreuses cellules dans leur structure ou leur fonction en tant que tissu.

### Exemples :

1. Structure : croissance du pouce dans la petite enfance
2. Fonction :
  - a. Métabolisme musculaire pendant la croissance musculaire post-exercice
  - b. Activité des ostéoclastes et des ostéoblastes dans la régulation de la densité osseuse
  - c. Cicatrisation suite à une abrasion cutanée

## Métabolisme endocrinien

C'est la conception classique de l'activité endocrinienne : *feed-back* et activité de rétroaction sur les glandes endocrines.

**Le métabolisme endocrinien représente l'action régulatrice verticale, horizontale et radiale des hormones. Le métabolisme endocrinien exécute les boucles endocriniennes.**

### Exemples :

1. L'ACTH assure par le mécanisme de *feed-forward* la stimulation du cortisol pendant l'adaptation
2. Rétroaction négative du cortisol (*feed-back*) sur l'ACTH pour réguler à la baisse son activité
3. La prolactine relance la CRH pour déclencher la deuxième boucle du syndrome général d'adaptation

## Activité endocrino-métabolique

L'activité endocrino-métabolique est un ajustement hormonal du métabolisme cellulaire basé sur des exigences dépassant la fonction cellulaire intrinsèque. Chaque cellule se régule pour son propre bénéfice en fonction de ses propres exigences. Cependant, la cellule vit dans une communauté composée de toutes les autres cellules. Elle doit également réguler sa propre fonction intrinsèque par rapport aux besoins des autres. Cette régulation peut être locale (à savoir, auto- et paracrine) ou à distance (endocrinienne). Quoiqu'il en soit, l'objectif est d'influencer le métabolisme cellulaire au profit d'autres cellules, tissus ou systèmes plus vastes de l'organisme. C'est un moyen de coordonner la cohérence des fonctions à partir du niveau cellulaire.

Par exemple, au fur et à mesure que l'enfant grandit et que son niveau d'activité physique augmente, le glucagon, l'insuline et les facteurs de croissance analogues à l'insuline exercent des effets endocrino-métaboliques sur les capacités du foie à stocker et à libérer du glucose. Lorsque l'activité endocrino-métabolique affecte le nombre de récepteurs hormonaux, elle détermine le **seuil de sensibilité** de

la réponse des cellules à l'hormone. Cela n'affecte pas les boucles endocriniennes verticales ou horizontales. Cela crée la demande et la régulation immédiate de l'activité endocrinienne générale, ce qui affecte les boucles.

Exemples :

- 1. Régulation positive des récepteurs aux œstrogènes dans la thyroïde par la FSH : elle améliore le couplage de l'activité thyroïdienne catabolique par rapport à l'activité anabolique par les œstrogènes
- 2. Œstrogènes : Taux du métabolisme des protéines dans les cellules

Activité endocrino-tissulaire

L'activité endocrino-tissulaire est la régulation hormonale du métabolisme tissulaire afin que la production du tissu profite aux demandes régionales ou globales.

Exemples :

- 1. Augmentation programmée de la densité et de l'architecture des fibres musculaires pendant l'adolescence par les œstrogènes et les androgènes
- 2. Réparation des lobules hépatiques après une lésion virale au cours d'une hépatite aiguë

Activité organo-métabolique

Cette activité fait référence à la régulation hormonale de l'activité métabolique de l'organe dans son ensemble, basée sur des exigences supérieures à celles des cellules de l'organe.

Exemples :

- 1. Stimulation ACTH de la production de cortisol par le métabolisme du cholestérol
- 2. Influence des œstrogènes sur le taux de production de T4 par la thyroïde grâce à l'activité endocrino-métabolique de la FSH pour réguler à la hausse le nombre de récepteurs aux œstrogènes sur la thyroïde
- 3. Augmentation de la production d'ATP dans le myocyte pendant l'exercice

Activité organo-tissulaire

C'est la régulation hormonale de l'activité tissulaire de l'organe basée sur des demandes plus grandes que celles du tissu.

Exemples :

- 1. Le rôle de la FSH dans la formation, le maintien, la maturation et la dématuration des gonades au cours des différentes phases de la vie, de la fœtogenèse à la gonadopause
- 2. Régulation à la hausse (*up-regulation*) de la contraction des fibres musculaires et de la récupération pendant l'exercice

En résumé, il existe 7 niveaux de métabolisme. Le système endocrinien en réglemente 5 afin d'harmoniser l'activité locale par rapport aux demandes régionales ou globales.

Étalonnage endocrinien

Pour que le système endocrinien puisse réguler efficacement et logiquement le métabolisme, il doit lui-même être étalonné et régulé en fonction des informations reçues par le SNA, les émonctoires ou d'autres hormones (Tableau 4-III). Voir les chapitres 3 (SNA), 10 (Couplage endocrine-endocrine) et 11 (Endocrine-émonctoires) pour plus de détails.

Concept d'axes endocriniens

Le métabolisme est un phénomène unique : il assure le maintien incessant de la vie. La vie est le fruit d'un processus complexe au cours duquel une substance est transformée en une autre. De la singularité du métabolisme découle la dualité catabolisme/anabolisme. Le catabolisme libère de l'énergie inhérente aux liaisons chimiques. L'anabolisme utilise cette énergie pour produire ou assembler. Lorsque nous développons l'unicité du métabolisme dans l'activité séculaire quadratique de la vie elle-même, nous constatons la nécessité d'organiser l'action endocrinienne en fonction des effets cataboliques et anaboliques (Figure 4-1).

TABLEAU 4-III. Étalonnage du système endocrinien par le SNA, les hormones ou les émonctoires.

Régulation	Exemple	Logique	Application
SNA-endocrine	Alpha → syndrome général d'adaptation	Calibre l'intensité et la durée de l'activité endocrinienne	Traiter le SNA en cherchant à moduler une activité endocrinienne insuffisante ou excessive
Couplage endocrine-endocrine	La FSH calibre la production de TRH	Alors que la FSH stimule les œstrogènes anabolisants, la FSH calibre l'intensité de l'action de la TRH en stimulant une réponse catabolique adaptée	Pour réduire les envies de sucre dues à une TRH élevée dans le syndrome prémenstruel, évaluer également l'activité de la FSH-œstrogène et de la thyroïde périphérique
Endocrine-émonctoires	Aldostérone → rein	L'aldostérone régule l'activité hydroélectrique tissulaire et cellulaire afin de moduler le rôle du rein sur l'eau et les électrolytes	En présence d'un œdème tissulaire, pour améliorer la fonction diurétique rénale, évaluer la production d'aldostérone par le cortex surrénal

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 4-1.** Agencement de la fonction endocrinienne en alternance des axes cataboliques et anaboliques. 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 corticotrophine ; Surrénales = cortex surrénalien. *Gonadotrope* : LHRH = GnRH, hormone libérant des gonadotrophines ; FSH, hormone stimulant le follicule ; LH, hormone lutéinisante ; Gonades = ovaires/testicules. *Thyréotrope* : TRH, hormone libérant la thyrotrophine ; TSH, hormone stimulant la thyroïde. *Somatotrope* : GHRH, hormone libérant l'hormone de croissance ; GH, hormone de croissance ; PL, prolactine ; pancréas = pancréas endocrine : insuline et glucagon. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

**Nomenclature : tropique versus axe hypothalamo-hypophyso-organe cible**

La nomenclature préférée dans la théorie de l'endobiogénie pour un axe endocrinien est établie avec le suffixe « -tropique ». Ceci est en contraste avec la nomenclature classique d'« axe hypothalamo-hypophyse-[organe cible] ». Utiliser le suffixe « -tropique » est plus inclusif et fonctionnel, reflétant la notion de systèmes intégrés et interdépendants. Il comprend les glandes et organes associés impliqués dans le fonctionnement même de l'activité endocrinienne primaire. Le tableau 4-IV montre les

TABLEAU 4-IV. HPA (hypothalamic – pituitary – adrenal) versus axe corticotrope.		
Niveau	HPA (standard)	Corticotrope (endobiogénie)
Hypothalamique	CRH.	CRH
Pituitaire	ACTH	ACTH, POMC, MSH, vasopressine, ocytocine, endorphines
Organe final	Cortex surrénalien : cortisol, DHEA, aldostérone, etc.	Cortex surrénalien : cortisol, DHEA, aldostérone, etc.
Associés		Rein : rénine Foie-rein-poumons : angiotensine Cardio-vasculaire : facteur natriurétique auriculaire, oxyde nitrique Émonctoires : rein, foie, peau, intestin

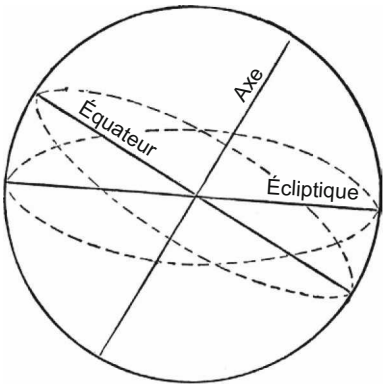
différentes approches de l'organisation endocrinienne. L'axe HPA n'inclut que les hormones directement impliquées dans la stimulation des hormones du cortex surrénalien. La nomenclature « axe corticotrope » comprend également d'autres organes impliqués dans la régulation des liquides et des électrolytes, ainsi que les fonctions des émonctoires liés à l'axe.

**Axe géométrique**

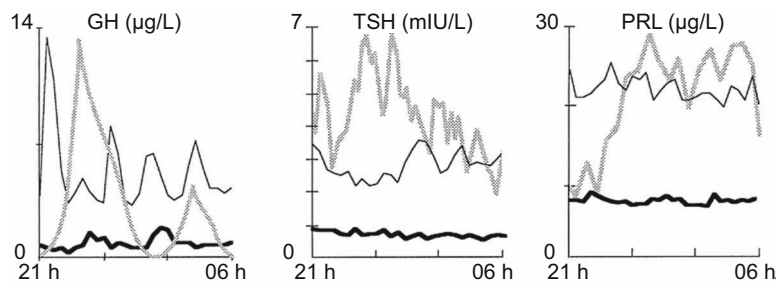
Le mot « axe » en géométrie fait référence à une ligne imaginaire autour de laquelle tourne quelque chose (Figure 4-2). Le premier concept est que la ligne est imaginaire – elle est purement conceptuelle – mais efficace pour organiser des idées basées sur la fonction. Par exemple, il n'y a pas d'articulation anatomique entre les hormones rattachées à un axe endocrinien donné, comme on peut le voir entre les différentes articulations du squelette. On peut soutenir que les différentes glandes sont liées par leurs actions séquentielles les unes aux autres, comme nous l'avons démontré avec les boucles d'information verticales classiques. Ce n'est pas faux, ni tout à fait vrai. Comme nous le montrerons, il existe d'autres axes de fonction horizontaux et radiaux.

Le deuxième concept est celui de rotation : un mouvement rythmique qui se déploie dans le temps. Le concept de rythmicité, de pulsation, de variabilité de la libération des hormones est un concept clé en endocrinologie. Par exemple, ce n'est pas la libération quotidienne totale d'hormone de croissance qui informe le corps en ce qui concerne l'activité de croissance, mais l'ampleur, la phase et la fréquence de la libération qui sont déterminantes.

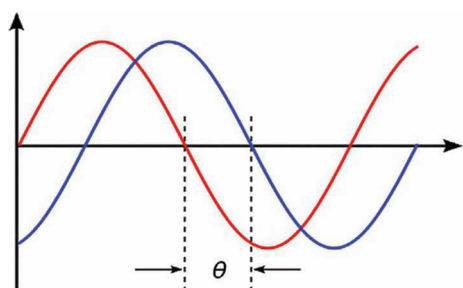
Envisageons la mesure circadienne de trois hormones dans trois situations (Figure 4-3) : physiologie normale (courbe grise), critique aiguë (courbe noire épaisse) et convalescent (courbe noire fine) pour trois hormones : hormone de croissance (GH), hormone stimulant la thyroïde (TSH) et prolactine (PRL) [11]. En considérant seulement la GH, nous notons que les adultes en bonne santé (ligne grise) ont deux pics d'excrétion pendant la soirée. En cas de maladie aiguë, l'amplitude, la phase et la fréquence de libération sont toutes supprimées. Dans les maladies chroniques, la phase et la fréquence sont partiellement restaurées, mais l'amplitude ne l'est pas. La surface sous la courbe est approximativement la même pour les adultes en bonne santé et ceux souffrant de maladies chroniques, mais le caractère inapproprié de la rythmique signifie que l'efficacité de la GH est altérée.



**FIGURE 4-2.** Illustration d'un axe géométrique. (Avec l'aimable autorisation du Florida Center for Instructional Technology.)



**FIGURE 4-3.** Rythmicité de l'excrétion endocrinienne dans divers états physiologiques. Les courbes grises illustrent des modèles optimaux d'excrétion rythmique. Profils nocturnes de la concentration sérique en hormone de croissance (GH), en hormone stimulante pour la thyroïde (TSH) et en prolactine (PRL) illustrés par une maladie critique aiguë (courbe noire fine) et une maladie critique chronique (courbe noire épaisse) dans l'unité de soins intensifs. (Reproduit de Greet Van den Berghe, Francis de Zegher, Roger Bouillon ; Les maladies graves aiguës et prolongées en tant que paradigmes neuroendocriniens différents, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 83, numéro 6, 1er juin 1998, pages 1827-1834, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4763>)



**FIGURE 4-4.** Déphasage de l'excrétion d'hormones.

Une partie de la rythmicité du système endocrinien est le minutage chronologique de la fonction endocrinienne. La figure 4.3 montre le dysfonctionnement de trois hormones hypophysaires au cours de la phase d'activité nocturne : au cours d'une maladie chronique, chaque hormone a retrouvé une certaine rythmicité, mais elles sont déphasées. En d'autres termes, même lorsque le pic est atteint, ce n'est pas au moment optimal. Ainsi, pour une seule hormone, le déphasage peut être représenté graphiquement comme dans la figure 4-4, où la courbe rouge représente le moment de l'excrétion pendant la santé et la courbe bleue pendant la maladie.

Si nous superposons l'activité des trois hormones de la figure 4-3 (TSH, GH, PRL), nous constatons que les effets additifs

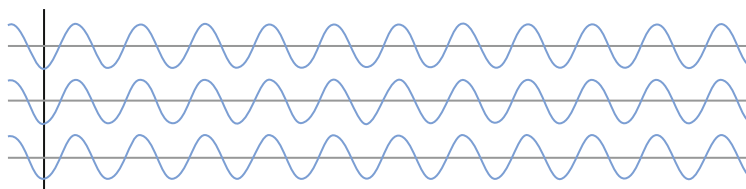
de leurs rythmes nocturnes individuels ont été transformés d'un état « en phase » (Figure 4-5) à un état « en ondes déphasées » (Figure 4-6).

Si nous plongeons un instant dans l'océan de la biologie moléculaire et de la biophysique quantique, nous devrions considérer que chaque élément de matière est composé d'atomes et de particules subatomiques qui vibrent aux fréquences spécifiques de leur signature. Les hormones ne font pas exception. Ainsi, représenter graphiquement l'activité simultanée de la fonction endocrinienne à un moment donné dans l'espace et dans le temps ressemblerait davantage à la fractale de la figure 4-7 qu'aux figures 4-4 à 4-6.

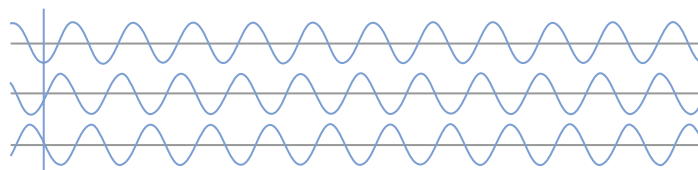
En un sens, une hormone est une quantité d'informations. Les hormones – comme toute matière – ne touchent jamais leurs récepteurs, comme indiqué dans un modèle « clé en main ». Elles s'engagent dans divers niveaux de vibrations et d'interactions électromagnétiques et électrochimiques afin de permettre la résonance et l'entraînement.

**À chaque niveau de considération, la fonction endocrinienne quantique, moléculaire et chimique est une histoire de rythme, d'harmonie et d'entraînement.** L'harmonie fractale de la régulation neuroendocrine pourrait être cartographiée dans la cartographie quantique, peut-être comme dans la figure 4-8.

Cependant, dans une visée pédagogique, le système endocrinien sera présenté de manière quelque peu statique afin de correspondre à notre vision newtonienne du monde matériel brut.

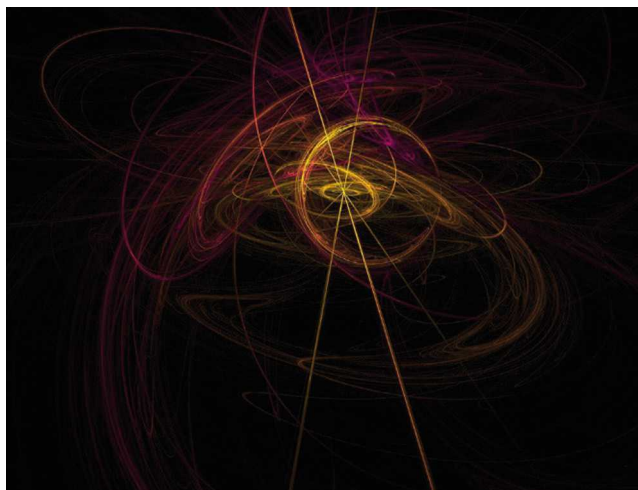


**FIGURE 4-5.** Fonction en phase d'une activité hormonale multiple.



**FIGURE 4-6.** Fonction en phase décalée d'une activité hormonale multiple.





**FIGURE 4-7.** Visualisation de la fonction multi-endocrinienne à travers l'espace et le temps. Chaque couleur représente un axe endocrinien différent et les actions des glandes périphériques. Le point central représente un objectif d'organisation de l'action. Le mouvement dans le temps linéaire va de gauche à droite. L'épaisseur d'une ligne représente l'intensité de la fonction endocrinienne au moment opportun. (Illustration de Jonathan Zander [CC-BY-SA-3.0], Wikimedia Commons.)



**FIGURE 4-8.** Fractalité quantique de la fonction endocrinienne. L'intérieur de la structure représente la régulation endocrinienne globale du terrain. Les entités en grappe et en ramification représentent des actes de régulation spécifiques. (Illustration de Prokofiev [CC BY-SA 3.0], Wikimedia Commons.)

## Axe politique

Il existe une autre signification du mot axe utilisée en politique : une alliance entre deux entités ou plus qui forment le nid d'un groupe plus large d'entités travaillant dans un but plus large. Ce second sens d'axe ou d'alliance est utilisé dans la théorie de l'endobiogénie

pour faire référence à des associations fonctionnelles de différentes activités hormonales afin d'accomplir ensemble ce que chacune ne pourrait pas faire seule (*voir* chapitre 10).

## Concept de cycles endocriniens

La fonction endocrinienne se produit dans un cycle alternant activité catabolique et activité anabolique afin d'assurer un état adéquat de la régulation métabolique. On observe ce qui suit :

1. les axes anaboliques ont deux hormones hypophysaires
2. les axes cataboliques ont une hormone hypophysaire
3. l'organe-cible principal de chaque axe a trois hormones uniques

Il existe une logique à la variation d'activité d'une seule hormone qui stimule plusieurs hormones. Il existe également une logique dans le choix du moment de la sécrétion et de l'excrétion des hormones des organes-cibles. Sinon, une simple libération simultanée de toutes les hormones des organes-cibles de toutes les glandes endocrines favoriserait le chaos plutôt que l'ordre. Le concept de boucles endocriniennes présente une construction théorique de la façon dont la fonction endocrine pivote au niveau de l'hypophyse et de l'organe-cible. Il introduit également la notion de complémentarité de fonction : compétitive ou additive (abordée plus loin dans ce chapitre et les chapitres 6 à 11).

Le concept de base des boucles endocriniennes est que la fin de la première boucle correspond au milieu du cycle complet, car elle stimule et déclenche la mise en route de la seconde boucle. La première boucle de l'activité endocrinienne a pour but de mobiliser le matériel (catabolisme) et d'initier la construction (anabolisme). La seconde boucle a pour but de finaliser le catabolisme et de compléter l'anabolisme. Schématiquement, les deux boucles sont illustrées à la figure 4-9.

Quatre conclusions peuvent être tirées sur le schéma général des boucles par rapport aux axes anaboliques et au caractère unique de l'axe somatotrope en particulier :

1. les hormones anaboliques ont deux hormones hypophysaires car l'anabolisme est plus complexe que le catabolisme
2. l'axe somatotrope a deux hormones hypothalamiques et deux hormones hypophysaires
3. la prolactine (PL), hormone hypophysaire de l'axe somatotrope, est un pivot autour duquel les deux boucles tournent
4. l'insuline somatotrope termine le pro-anabolisme pendant la seconde boucle

## Régulation endocrine-endocrine

Il existe trois niveaux de régulation endocrine-endocrine sur les axes : vertical, horizontal et radial.

### Régulation verticale

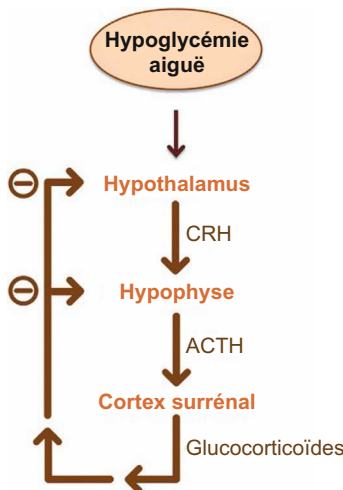
La régulation verticale est la notion classique de régulation haut-bas, bas-haut. Les trois principes de la régulation verticale sont : *feed-forward*, *feed-through* et rétro-contrôle *feed-back* (Figure 4-10).

1 <sup>er</sup> tour de boucle	Corticotrope		Gonadotrope		Thyréotrope	Somatotrope	
Hypothalamique	CRH		GNRH		TRH	GHRH	
Anté-hypophysaire	ACTH		FSH		TSH	GH	PL
Organe cible Hormone	Cortisol	DHEA	Œstrogènes		T <sub>4</sub>	Glucagon	

2 <sup>e</sup> tour de boucle	Corticotrope		Gonadotrope		Thyréotrope	Somatotrope	
Hypothalamique	CRH		GNRH		TRH	Somatostatine	
Anté-hypophysaire	ACTH		FSH		TSH	Prolactine	
Organe cible Hormone	Aldostérone	Proge- stérone	Andro- gènes	T <sub>3</sub>	Calci- tonine	Insuline	SS

**FIGURE 4-9.** Schéma de l'activité endocrinienne de la 1<sup>re</sup> et de la 2<sup>e</sup> boucle. Dans la deuxième boucle, les flèches rouges stimulent à la fois la prolactine (PL) et les axes corticotrope et gonadotrope. La somatostatine a des sites de production locaux et périphériques. Dans le coin inférieur droit de la figure 2 de la boucle, il est montré qu'elle est libérée à partir des organes du système gastro-intestinal.

*Corticotrope* : CRH, hormone libérant la corticotrophine ; ACTH, hormone corticotrope ; DHEA, déhydroépiandrostérone. *Gonadotrope* : GNRH, hormone libérant l'hormone lutéinisante ; FSH, hormone stimulant les follicules ; LH, hormone lutéinisante. *Thyréotrope* : TRH, hormone libérant la thyrotrophine ; TSH, hormone stimulant la thyroïde. *Somatotrope* : GHRH, hormone de libération hormonale de croissance ; SS, somatostatine GH, hormone de croissance ; PL, prolactine ; IGF, facteur de croissance analogue à l'insuline. (© 2014 Systems Biology Research Group.)



**FIGURE 4-10.** *Feed-forward* et boucle de rétroaction pour réguler l'hypoglycémie. (Illustration de DRosenbach [CC BY 3.0], Wikimedia Commons.)

**Feed-forward.** Les flèches orientées vers le bas sur la moitié droite de la figure 4-10 représentent une cascade d'activités. Le stimulus (niveau 1) donne des informations à un capteur (niveau 2) de produire quelque chose. Le produit du capteur stimule un mécanisme de contrôle (niveau 3). Le produit du niveau 3 a l'effet final sur la cible de l'action (effecteur).

**Feed-through.** Ce qui se passe à l'intérieur de chaque relai correspond au mécanisme d'alimentation directe. C'est la manière spécifique à l'intérieur de chaque unité d'action selon laquelle le produit est fabriqué, par exemple : comment l'ACTH stimule la production et l'excrétion du cortisol.

**Feed-back.** La flèche sombre ascendante allant de l'effecteur (niveau 3) au stimulus constitue le mécanisme de *feed-back*. Il veille à la suppression ou à la réduction des informations en aval

afin de calibrer la qualité de l'effet par rapport à son propre axe d'activité. Chaque niveau précédent qui reçoit des informations par *feed-forward* fournit également des informations de retour pour le niveau supérieur.

En appliquant ces concepts de contrôle vertical au système endocrinien, et plus précisément à l'axe corticotrope, nous voyons le type de schéma représenté sur la figure 4-10.

Un changement de la concentration sérique en glucose est un stimulus. Le capteur est l'hypothalamus. Sa réponse en aval consiste à excréter la CRH, ce qui stimule le contrôle : l'hypophyse. L'hypophyse libère de l'ACTH en réponse à une stimulation. L'ACTH stimule la glande effectrice, le cortex surrénalien. Le cortex surrénalien excrète l'effecteur : des glucocorticoïdes qui modifient le taux de glucose. Lorsque le taux de sucre dans le sang augmente, le cortisol inhibe la CRH, ce qui permet de réguler sa production et son activité afin d'éviter l'hyperglycémie.

Le but ultime de la régulation verticale est la modification de la production et de l'activité endocrinienne dans son propre axe de fonctionnement. C'est un niveau de gestion valide et crucial à comprendre. Cependant, l'activité endocrinienne ne se produit pas isolément ni sans conséquence pour les autres lignes d'activité endocrinienne. En raison de la complexité de l'organisme et de sa gestion par le système endocrinien, il existe également d'autres types de régulation pour assurer une gestion adéquate du gestionnaire du terrain (c'est-à-dire du système endocrinien).

### Régulation horizontale

La régulation horizontale fait référence à la régulation de l'activité endocrinienne selon la séquence des axes endocriniens, et ce au sein de la même glande (par exemple, l'hypophyse : la TSH stimule l'hormone de croissance). L'obligation d'une telle régulation horizontale découle de la nécessité de régler à la fois ce qui a précédé et ce qui est à venir. Cette régulation horizontale assure à la fois une bonne qualité de fonctionnement et la durée correcte

de fonctionnement des hormones en tant qu'ensemble, et constitue une forme de régulation *feed-forward* et *feed-back*. En poursuivant notre examen de l'axe corticotrope, nous pouvons combiner une régulation verticale dans l'axe et une régulation horizontale dans l'hypophyse pour voir comment l'organisme installe un ordre supérieur de régulation.

Effets d'une élévation de l'ACTH :

1. Régulation verticale
  - *Feed-back* négatif sur la CRH dans l'hypothalamus
  - *Feed-forward* positif du cortex surrénal pour produire du cortisol
2. Régulation horizontale
  - **Première boucle** : calibre la sécrétion de FSH pour harmoniser la production d'œstrogènes par rapport au cortisol
  - **Deuxième boucle** : calibre la sécrétion de LH et harmonise la production d'androgènes par rapport à l'aldostérone

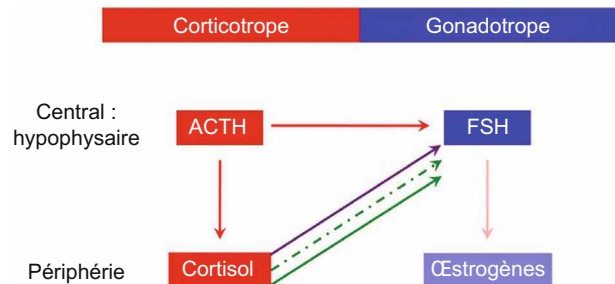
## Régulation radiale

La régulation radiale est un type de régulation endocrinienne qui intègre à la fois les régulations verticale et horizontale. La régulation radiale *traverse les axes et peut se déplacer à travers les glandes centrales et périphériques*. La logique ici est que la régulation verticale informe un axe proprement dit de la qualité de sa production et de son activité. La régulation horizontale informe un autre axe au même niveau de la qualité d'activité d'un facteur par rapport à un autre. La régulation radiale fournit les deux types d'informations simultanément.

Pour revenir à notre discussion précédente sur la régulation cortico-gonadotrope (Figure 4-11), l'ACTH stimule la sécrétion de cortisol mais aussi de FSH. Et le cortisol – hormone corticotrope périphérique – traverse les axes de la fonction endocrinienne (corticotrope → gonadotrope) et les niveaux de régulation (périphérique → centrale) pour réguler la FSH. La stimulation horizontale de la FSH par l'ACTH indique la quantité de cortisol qu'elle anticipe. De cette manière, la FSH peut se calibrer pour stimuler une quantité proportionnelle d'œstrogènes. L'information radiale du cortisol concerne ce qui a été réellement réalisé par le cortisol. Cette information concerne la réalisation, et non la possibilité. **La notion de gestion endocrinienne radiale est cruciale pour comprendre pourquoi des maladies se manifestent par un regroupement d'anomalies physiologiques et une présentation syndromique des symptômes** (voir chapitre 10). Ce concept constitue la base de la gestion de la maladie décrite dans *La Théorie de l'endobiogénie*, volumes 1 et 2.

## Conclusion

Le système endocrinien régule la complexité de la vie s'exprimant de manière organisée. Sa régulation et son calibrage par d'autres facteurs sont tout aussi complexes. Cela garantit un haut degré de réactivité et une adaptation des demandes métaboliques aux exigences de l'organisme. Outre la définition classique des hormones par leur lieu d'origine et par l'endroit où s'exerce leur action, nous avons présenté la notion



**FIGURE 4-11.** Régulation endocrinienne verticale, horizontale et radiale. L'exemple montre une régulation verticale, horizontale et radiale dans le couplage des axes corticotrope et gonadotrope. *Verticale* : l'ACTH stimule (flèche rouge) le cortisol. Le cortisol a une action catabolique. *Horizontale* : L'ACTH prépare la FSH à étalonner la réponse en œstrogènes anaboliques en fonction de l'activité catabolique du cortisol. L'ACTH stimule la production de FSH dans l'hypophyse. *Radiale* : le cortisol influence la quantité de FSH produite (sécrétée) et libérée (excrétée). La hausse des niveaux de cortisol permet de calibrer et d'aider la production de FSH (flèche violette continue en diagonale supérieure). Les niveaux de pointe bloquent sa libération (ligne verte en pointillés en diagonale moyenne). Ceci afin d'empêcher une action prématurée des œstrogènes avant que le cortisol n'ait terminé ses actions. Lorsque les niveaux de cortisol diminuent (flèche verte continue en diagonale inférieure), la FSH est excrétée pour augmenter l'excrétion des œstrogènes et pour produire des œstrogènes supplémentaires. *Non illustré* : La boucle de rétroaction négative du cortisol sur l'ACTH ralentit sa propre production. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

endobiogénique de fonction hormonale par type de métabolisme régulé. Un nouveau système de classification des hormones basé sur les notions d'axe géométrique et politique a été présenté. Il permet une extension de la classification des hormones basée sur la complémentarité de l'action plutôt que sur des mécanismes de contrôle verticaux. C'est grâce à cette notion d'association que sont nés les associations axiales endocriniennes et de nouveaux concepts de régulation : horizontale et radiale. L'organisation du système endocrinien de cette façon, bien que conceptuelle, donne un sens cohérent à la notion de gestion du terrain. Pour le clinicien, elle constitue la base qui permet d'expliquer l'origine des désordres et des dysfonctionnements et elle fournit le fondement pour une sélection rationnelle des interventions thérapeutiques à mettre en place.

## Références

1. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383-92.
2. Benton D. The influence of androstenol – a putative human pheromone – on mood throughout the menstrual cycle. *Biol Psychol*. 1982;15(3-4):249-56.
3. Grosser BI, Monti-Bloch L, Jennings-White C, Berliner DL. Behavioral and electrophysiological effects of androsta-dienone, a human pheromone. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(3):289-99.
4. Hummer TA, McClintock MK. Putative human pheromone andro-stadienone attunes the mind specifically to emotional information. *Horm Behav*. 2009;55(4):548-59.

5. Huoviala P, Rantala MJ. A putative human pheromone, androstadienone, increases cooperation between men. *PLoS One*. 2013;8(5):e62499.
6. Lundstrom JN, Goncalves M, Esteves F, Olsson MJ. Psychological effects of subthreshold exposure to the putative human pheromone 4,16-androstadien-3-one. *Horm Behav*. 2003;44(5):395-401.
7. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res*. 2013;16(4):285-94.
8. Schrader M, Godinho LF, Costello JL, Islinger M. The different facets of organelle interplay-an overview of organelle interactions. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:56.
9. Wacquier B, Combettes L, Van Nhieu GT, Dupont G. Interplay between intracellular  $Ca^{2+}$  oscillations and  $Ca^{2+}$  -stimulated mitochondrial metabolism. *Nature Scientific Reports*. 2016. [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
10. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.
11. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1827-34.



# Saut d'axel<sup>1</sup> de l'épiphyse (glande pinéale)

« De temps en temps, nous ressentons le besoin de réorganiser nos classifications en médecine, même si rien de vraiment nouveau n'est ajouté, tout comme nous réorganisons le contenu de nos tiroirs de bureau. Cela nous donne une chance d'éliminer les objets inutiles et de mettre les plus utiles dans des positions accessibles. Cela peut même attirer notre attention sur un objet oublié depuis longtemps que nous avons banni dans l'obscurité à un moment où nous n'avons pas réalisé son utilité, maintenant si évidente. »<sup>1</sup>

Hans Selye [1]

## Introduction

La glande pinéale a été une source d'interrogations médicales, philosophiques, théologiques et spirituelles depuis l'Antiquité [2]. Même un esprit tel que celui de René Descartes est allé jusqu'à la considérer comme le « siège de l'âme ». Notre intérêt se limitera à son rôle physiologique, ce qui à notre avis n'est pas moins important. La glande pinéale est également appelée *epiphysis cerebri* et *conarium*, car elle se présente à un examen grossier comme une pomme de pin (*pineal*) (cône [*conarium*]).

L'organisme possède des rythmes qui lui sont intrinsèques. Ces rythmes répondent aux exigences du monde extérieur qui s'exercent sur lui selon les conditions du temps et de l'espace : jour et nuit, saisons, éruptions solaires, fluctuations géomagnétiques, etc. La glande pinéale harmonise les rythmes internes avec ceux externes. Elle accorde notre microcosme au macrocosme en réglant le métabolisme et les capacités d'adaptation à la réalité de notre existence sur un objet en rotation, légèrement oblong – la terre – qui tourne autour de son étoile, le soleil.

La glande pinéale est littéralement le troisième œil car elle constitue l'œil interne du corps. Elle réagit à la durée de la lumière perçue par les deux yeux et convertit ces informations en données électrochimiques sous la forme de mélatonine et d'autres hormones (non décrites ici) qui influent sur les quatre axes du système endocrinien. Ainsi, dans notre modèle de classification, la glande pinéale n'est pas un axe endocrinien, mais une **glande épéndocrine supra-axiale exerçant la fonction de supracontrôleur**. En d'autres termes, c'est l'axe autour duquel s'articulent tous les autres axes en ce qui concerne leur fonctionnement chronobiologique.

## Emplacement

Elle est située au centre même du cerveau, à la ligne médiane entre les deux hémisphères, dans le corps épithalamique où se rencontrent les deux corps thalamiques (Figure 5-1). Son emplacement anatomique lui donne une position privilégiée grâce à laquelle elle peut surveiller efficacement tous les états externes et internes, qu'ils soient centraux ou périphériques, que ce soit à partir d'informations électromagnétiques (photoniques) ou électrochimiques (hormones, neurotransmetteurs, électrolytes). Elle est baignée dans le liquide céphalorachidien et pourtant la barrière hémato-encéphalique ne la séquestre pas. Elle reçoit le deuxième taux le plus élevé du débit sanguin par gramme de poids d'organe, juste après le rein.

## Hormone : la mélatonine

**Hormone** : mélatonine, alias N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine.

**Métabolisme** : tryptophane → sérotonine → mélatonine, grâce à un processus de méthylation qui limite le taux.

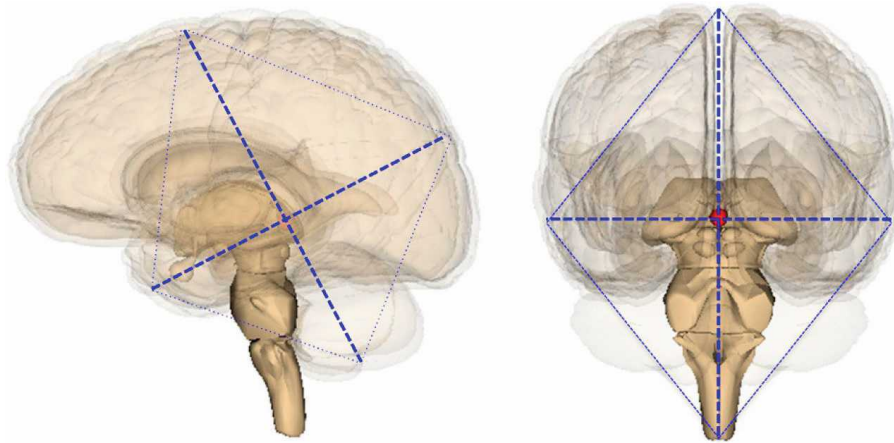
**Régulation** (Figure 5-2) :

- Stimulation :
    - sécrétion :  $\alpha\sum$
    - excrétion :  $\pi\sum$
  - Inhibition :
    - ACTH
    - cortisol
  - Régulation : ocytocine (voir chapitre 6).
- Périodicité** : nocturne > diurne.

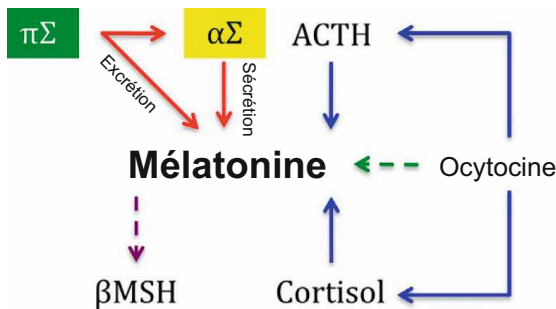
## But de la mélatonine : la rythmicité

La glande pinéale a un but singulier qu'elle accomplit de plusieurs façons : **la rythmicité globale de l'organisme à travers son intégration dans les phénomènes cosmobiologiques**. Cela inclut les rythmes circadiens, saisonniers et circannuels. Les rythmes diurnes sont régulés par la variation de la durée de la lumière produite par la rotation de la terre autour de son axe et sa révolution autour du soleil. Les rythmes nocturnes sont installés par la durée de l'obscurité mais sont superposés aux effets photoniques et électromagnétiques des cycles lunaires dans leur reflet de la luminosité solaire. La physiologie nocturne n'est pas simplement le « contraire » ou l'absence de physiologie diurne. Elle a ses propres priorités et ses orientations chronobiologiques spécifiques avec une augmentation du métabolisme cérébral et une diminution du mouvement musculaire. La glande pinéale régule également les changements saisonniers. Ce sont plus les modifications de la durée de la lumière que celles de la température qui sollicitent des niveaux

1. En patinage artistique, un axel est un saut partant sur une carre extérieure avant et se terminant sur une carre extérieure arrière après une rotation d'un tour et demi dans l'espace (Wikipedia).



**FIGURE 5-1.** Localisation de la glande pinéale dans le cerveau. Sur la vue coronale (à droite), la glande pinéale (point rouge) est située exactement au centre du cerveau et du tronc cérébral. En vue latérale (à gauche), elle se trouve au carrefour d'une ligne antéro-postérieure traversant l'hypophyse et l'hypothalamus et d'une ligne céphalo-caudale allant de la couronne au cervelet. (Modifié par Systems Biology Research Group., d'après d'une image de la base de données Life Science (LSDB) [CC BY-SA 2.1], Wikimedia Commons.)

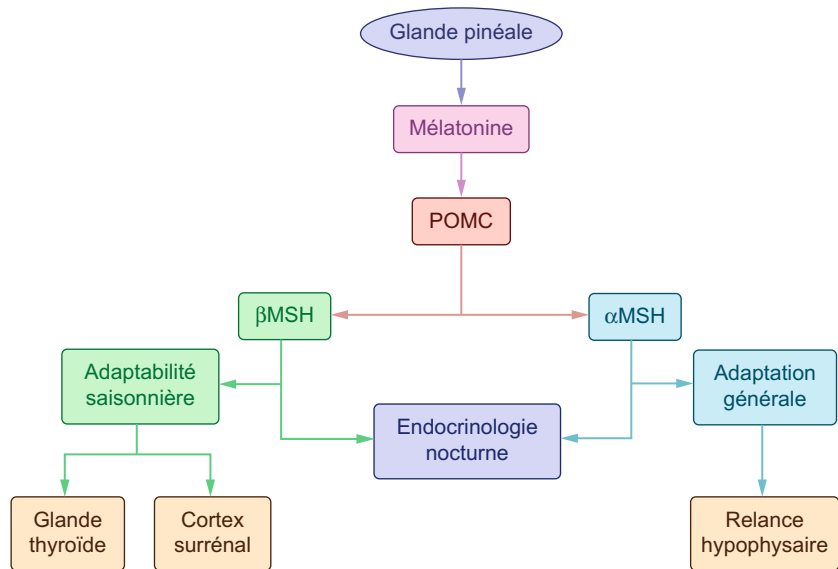


**FIGURE 5-2.** Régulation de la mélatonine. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule, flèche bleue : inhibe, flèche verte en pointillé : régule, flèche violette en pointillé : se convertit en... (© 2015 Systems Biology Research Group.)

variables du métabolisme du glucose. Ceci s'accomplit par la régulation de l'intensité d'action des deux axes cataboliques : corticotrope et thyroïdienne (Figure 5-3).

Les implications de la mise en route de la glande pinéale par la variation de l'intensité de la lumière (cosmobiologie) et ses effets sur la physiologie humaine (chronobiologie) n'ont pas été complètement délimités mais semblent affecter de nombreux aspects du cycle de la vie humaine et du comportement général :

- **Reproduction** : verrouillage de la phase menstruelle, fertilité et taux de parturition [3, 8]
- **Santé** : accidents myocardiques [9, 12], AVC, saignement gastrique [13], mort par cancer [12]



**FIGURE 5-3.** Aperçu de l'activité de la mélatonine. Le mécanisme direct de la régulation pinéale de l'adaptabilité diurne, saisonnière et générale se fait par l'hormone pro-opiomélanocortine (POMC). La POMC est scindée en MSH (hormones stimulant les mélanocytes bêta et alpha), qui influencent ensuite les trois types de réponses d'adaptation. Voir le chapitre 6 pour une discussion complète. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- **Agressions intra-espèces (intraspécifiques)** : guerre [14], homicide [15-17], tendances suicidaires [18], accidents de la route [12, 19]
- **Agressions inter-espèces (interspécifiques)** : incidence de morsure des êtres humains par des animaux [20]

## Physiologie de la mélatonine

« Un certain degré de cyclicité est presque aussi caractéristique de la vie que l'adaptabilité elle-même, et le manque de périodicité ou la présence de rigidité est presque équivalent à la mort. Le cycle sexuel féminin, le pouls, le rythme du sommeil avec toutes les variations diurnes concomitantes, l'échange entre l'activité et le repos, entre le travail et le jeu, le renouvellement périodique des cellules dans divers organes sont tous indispensables au maintien de la vie normale. Les facteurs de stress ont tendance à perturber cette périodicité de plusieurs façons. Il serait intéressant d'examiner les relations possibles entre les maladies d'adaptation dues au stress et ce que l'on pourrait appeler les « maladies de la périodicité. »

Hans Selye [1]

**Activité nocturne.** Les effets directs de la mélatonine pendant la nuit peuvent être considérés comme généralement de nature réparatrice et régénératrice : anti-inflammatoire, antioxydante, inhibition de l'insuline, stimulation des enzymes pancréatiques protéolytiques et réorganisation neuronale [21]. La suppression des pics nocturnes de mélatonine peut être délétère sur un terrain pré-critique, car elle peut augmenter le risque de tumeurs [22, 23] et de prise de poids [24, 25].

**Activité diurne.** L'activité principale et peut-être la plus anciennement connue de la mélatonine est la production de mélanine, d'où l'origine du nom « mélatonine » pour protéger la peau des rayons ultraviolets. La mélatonine joue également un rôle dans la motricité cardiaque et gastrique [21], ainsi que dans la dysthymie et d'autres types de maladies psychiatriques [26]. Plus l'activité de la mélatonine est importante, plus la tendance aux maladies maniaques est grande. Plus son activité est faible, plus la tendance à des troubles, comme un retard psychomoteur, est grande. Comme nous l'avons noté dans la discussion sur la rythmicité des hormones, l'amplitude et la durée de sa libération sont également importantes pour son efficacité, à savoir son rôle suspecté dans la schizophrénie.

L'association de la mélatonine dans divers troubles psychiatriques est résumée dans le tableau 5-I.

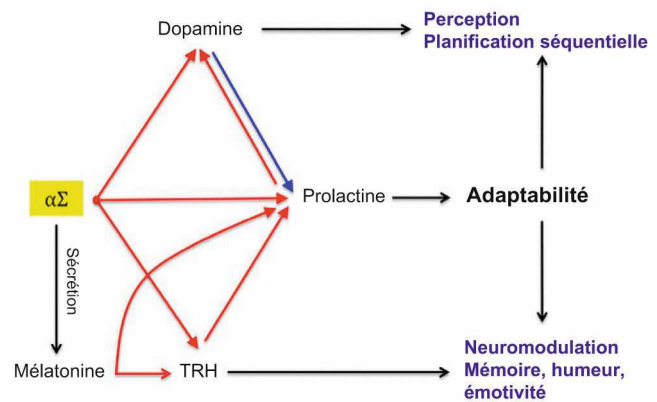
La relation entre la mélatonine et les états mentaux est complexe et n'a pas été complètement élucidée. Cependant, certaines relations générales ont été établies et s'exercent par le biais de la relation directe et indirecte de la mélatonine avec l'alpha-sympathique, la dopamine, la prolactine et la TRH (Figure 5-4 ; voir chapitre 8, section Relations quadratiques).

La glande pinéale influence le terrain par sa modulation de l'adaptabilité et des états mentaux et émotionnels. Elle régule la rythmicité, la chronologie et l'amplitude de ces différents facteurs. La durée du maintien de la libération de mélatonine varie en fonction de la période de l'année : plus longue en hiver, plus courte en été. Cette variation modifie les schémas de libération de la prolactine, ce qui est essentiel pour l'adaptabilité étant donné le niveau particulier de fonction de l'alpha,

**TABLEAU 5-I. Mélatonine et maladies psychiatriques.**

Trouble	Mélatonine	
	Sérum-AM	Urine-PM
Boulimie	↑	↑
Anorexie	↑	–
État maniaque	–	↑
Schizophrénie		Pic arrondi
Dépression	–	↓
Crises de type épileptique	–	↓
Vieillesse	–	↓
Maladie d'Alzheimer	–	↓

(D'après Verster GC. Afr J Psychiatry (Johannesburg). Février 2009 ; 12 (1) : 42-46.)



**FIGURE 5-4.** La mélatonine, les neurotransmetteurs et les influences neuroendocriniennes sur l'adaptabilité et les états mentaux. L'alpha joue le rôle principal. Dans la réponse d'adaptation, il stimule (flèche rouge) la dopamine, qui aide à la perception d'une agression et à la planification séquentielle des actions. L'alpha stimule également la TRH, qui joue un rôle dans la neuromodulation, la mémoire, l'humeur et la qualité émotionnelle de l'association de l'agression actuelle aux précédentes. L'alpha stimule la prolactine, qui active les boucles endocriniennes en initiant la seconde boucle d'activité. Ainsi, il joue un rôle dans la capacité d'adaptation. La TRH stimule la prolactine en tant qu'hormone hypothalamique. La prolactine stimule la dopamine pour l'aider dans son rôle. Cependant, la dopamine inhibe la prolactine pour prévenir une réponse d'adaptation excessive. L'alpha stimule l'excrétion de mélatonine de la glande pinéale. La mélatonine affecte à son tour l'activité de la TRH et de la prolactine. C'est ainsi que, de manière simplifiée et schématisée, la glande pinéale joue un rôle dans la santé mentale. (© 2017 Systems Biology Research Group.)

de la TRH et de la dopamine. Ainsi, nous pouvons commencer à comprendre la périodicité de certains types de conditions ou d'événements psychiatriques. Par exemple, les taux de dépression sont plus élevés au printemps et à l'automne [27], mais

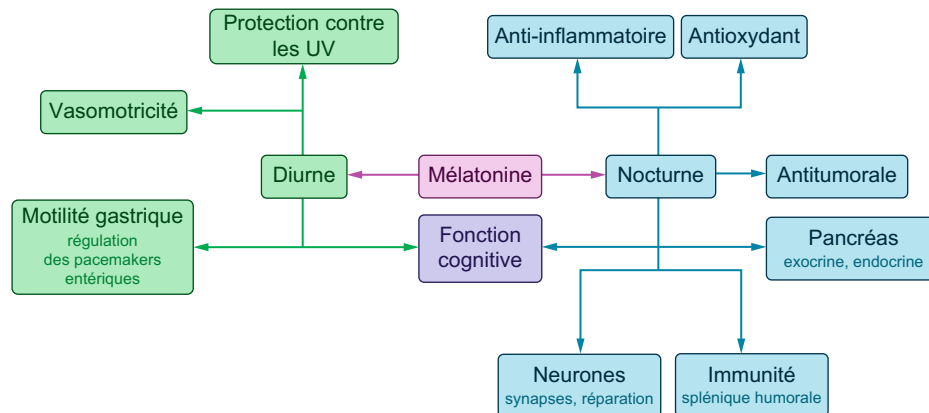


FIGURE 5-5. Résumé de l'activité de la mélatonine. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

ceux de suicide les plus élevés se situent en été. Il existe également un lien entre la saison de naissance et le risque de suicide [28, 29]. Jusqu'à présent, ces constatations ne montrent que des corrélations et nécessitent que des investigations supplémentaires soient effectuées pour faire la distinction entre les causes, les effets et les mécanismes.

## Conclusion

La glande pinéale, *via* son hormone principale la mélatonine, agit comme une glande épi-endocrine qui régule tous les axes. La mélatonine a un rôle réparateur et régénératoire la nuit et un rôle protecteur et moteur la journée. Elle joue un rôle clé par sa réponse à la quantité et à la durée de la lumière dans de nombreux syndromes d'adaptation (Figure 5-5).

## Références

1. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383-92.
2. Lopez-Munoz F, Rubio G, Molina JD, Alamo C. [The pineal gland as physical tool of the soul faculties: a persistent historical connection]. *Neurologia*. 2012;27(3):161-8.
3. Criss TB, Marcum JP. A lunar effect on fertility. *Soc Biol*. 1981;28(1-2):75-80.
4. Cutler WB. Lunar and menstrual phase locking. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(7):834-9.
5. Cutler WB, Schleidt WM, Friedmann E, Preti G, Stine R. Lunar influences on the reproductive cycle in women. *Hum Biol*. 1987;59(6):959-72.
6. Guillon P, Guillon D, Lansac J, Soutoul JH, Bertrand P, Hornecker JP. [Births, fertility, rhythms and lunar cycle. A statistical study of 5,927,978 births]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1986;15(3):265-71.
7. Guillon P, Guillon D, Pierre F, Soutoul JH. [Seasonal, weekly and lunar cycles of birth. Statistical study of 12,035,680 births]. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1988;83(11):703-8.
8. Law SP. The regulation of menstrual cycle and its relationship to the moon. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(1):45-8.
9. Sitar J. [The causality of lunar changes on cardiovascular mortality]. *Cas Lek Cesk*. 1990;129(45):1425-30.
10. Sitar J. [The effect of solar activity on lunar changes in cardiovascular mortality]. *Cas Lek Cesk*. 1989;128(14):425-8.
11. Sitar J. [Does the lunar phase have an effect on sudden cardiac and vascular deaths?]. *Cas Lek Cesk*. 1988;127(21):651-4.
12. Stoupe E, Kalediene R, Petrauskienė J, et al. Clinical cosmobiology: distribution of deaths during 180 months and cosmophysical activity. The Lithuanian study, 1990-2004. The role of cosmic rays. *Medicina*. 2007;43(10):824-31.
13. Roman EM, Soriano G, Fuentes M, Galvez ML, Fernandez C. The influence of the full moon on the number of admissions related to gastrointestinal bleeding. *Int J Nurs Pract*. 2004;10(6):292-6.
14. Persinger MA. Wars and increased solar-geomagnetic activity: aggression or change in intraspecies dominance? *Percept Mot Skills*. 1999;88(3 Pt 2):1351-5.
15. Thakur CP, Thakur B, Singh S, Kumar B. Relation between full moon & medicolegal deaths. *Indian J Med Res*. 1987;85:316-20.
16. Thakur CP, Sharma D. Full moon and crime. *Br Med J*. 1984;289(6460):1789-91.
17. Thakur CP, Sharma RN, Akhtar HS. Full moon and poisoning. *Br Med J*. 1980;281(6256):1684.
18. Kollerstrom N, Steffert B. Sex difference in response to stress by lunar month: a pilot study of four years' crisis-call frequency. *BMC Psychiatry*. 2003;3:20.
19. Alonso Y. Geophysical variables and behavior: LXXII. Barometric pressure, lunar cycle, and traffic accidents. *Percept Mot Skills*. 1993;77(2):371-6.
20. Bhattacharjee C, Bradley P, Smith M, Scally AJ, Wilson BJ. Do animals bite more during a full moon? Retrospective observational analysis. *Br Med J*. 2000;321(7276):1559-61.
21. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):343-80.
22. Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(6):936-43.



23. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med.* 2015;16(11):1381-7.
24. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W. Association of rotating night shift work with BMI and abdominal obesity among nurses and midwives. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133761.
25. Ko SB. Night shift work, sleep quality, and obesity. *J Lifestyle Med.* 2013;3(2):110-6.
26. Verster GC. Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry.* 2009;12(1):42-6.
27. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(4):529-34.
28. Antonsen JH, Gonda X, Dome P, Rihmer Z. Associations between season of birth and suicide: a brief review. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2012;14(3):177-87.
29. Kalediene R, Starkuviene S, Petrauskiene J. Seasonal patterns of suicides over the period of socio-economic transition in Lithuania. *BMC Public Health.* 2006;6:40.