

FIGURE 14-13. Palpation de l'appendice xiphoïde. Le cartilage xiphoïde, localisé à l'extrémité distale du sternum (surligné en rouge) peut être pressé avec fermeté. Son emplacement (antérieur avec pointe en saillie) dans le plan du torse ou perçu à l'examen clinique en arrière de ce plan, et la douleur à sa palpation sont toutes des constatations significatives. (Reproduit de Anatomography [CC BY-SA 2.1] via Wikimedia Commons.)

- Auscultation :
 - Souffles vasculaires
- Température :
 - Extrémités distales : mains *versus* pieds *versus* nez *versus* oreilles
 - Tronc ou extrémités
 - Poitrine *versus* abdomen

Zone interne

- Cœur :
 - Palpation : apex et orientation thoracique
 - Auscultation : systole et diastole, régularité du rythme, murmures
- Vascularisation : aorte abdominale
 - Visualisation : pulsation
 - Palpation : largeur d'impulsion, amplitude, force et symétrie
 - Auscultation : bruits

Abdomen

Contrairement à la cage thoracique, l'abdomen contient des organes vitaux directement palpables car non protégés par des structures osseuses. Parce qu'il contient les émonctoires et la majorité des organes digestifs et des structures annexes, l'examen abdominal permet une évaluation rapide des capacités digestives et de tampon de l'organisme. En raison du processus embryologique particulier de la formation, l'aspect postérieur de l'organisme (c'est-à-dire le dos) permet une évaluation supplémentaire de la sur-sollicitation chronique des viscères abdominaux (*voir figure 14-2*).

Zone externe

- Forme de l'abdomen et répartition de la graisse sous-cutanée : partie supérieure, moyenne, abdominale inférieure, côtés, etc.
- Température localisée de l'abdomen dans les zones susmentionnées
- Pilosité

Zone moyenne

- Qualité de la graisse sous-cutanée : pâteuse, ferme, loculée, etc.
- Musculature : tonus, intégrité
- Fascia : intégrité, compliance

Zone interne, abdomen : liste des structures

- Estomac
- Sphincter du pylore
- Duodénum
- Intestin grêle distal
- Côlon
 - Jonction iléo-cæcale
 - Ascendant
 - Transverse
 - Descendant
 - Recto-sigmoïde
 - Sphincter anal
- Foie
 - Aspect supéro-médial
 - Aspect inféro-latéral
- Pancréas
 - Exocrine
 - Endocrine
- Rate

Zone interne, abdomen : examen

N.B. : (1) Certaines structures viscérales, comme la vésicule biliaire, ne peuvent pas être palpées directement mais leurs points de projection sont, eux, accessibles, ce qui permet une évaluation indirecte de leur état fonctionnel. (2) L'examen est réalisé au mieux dans l'ordre ci-dessous afin de ne pas

irriter les viscères et d'altérer l'exactitude/la fiabilité de l'examen du fonctionnement basal de l'organisme.

- Auscultation
 - Tonus, rythme, prédominance, fréquence des sons viscéraux
- Palpation
 - Taille
 - Fermeté
 - Sensibilité
 - Mobilité des structures viscérales
- Percussion
 - Densité

Zone interne : dos

Il existe des points de projection sur le dos qui reflètent la sollicitation chronique de certaines structures viscérales (*voir figure 14-2*). Ceux-ci seront discutés dans les volumes 2 et 3 de *The Theory of Endobiogeny*² consacrés à la fonction et à la pathologie gastro-intestinale.

Bassin pelvien : génito-urinaire

Les structures génito-urinaires sont peut-être les plus difficiles à évaluer. Comme le cœur, elles sont partiellement protégées par des structures osseuses, mais contrairement au cœur, elles ne peuvent pas être auscultées. À l'inverse des poumons, elles ne sont pas localisées sur une seule zone anatomique, mais sont réparties à travers le tiers des cavités de l'organisme³. Certains organes, tels que l'utérus, ne peuvent être palpés que par un examen manuel externe pendant la grossesse ou en cas de développement de structures pathologiques (par ex. léiomyome). Cependant, il existe des structures externalisées ou accessibles par examen digital. Cela ne constituera pas une partie habituelle de l'examen général, mais cet examen devrait être envisagé le cas échéant en fonction des symptômes ou de l'âge du patient (c'est-à-dire pendant la puberté, pendant la gonadopause).

Zone externe

Visualisation (peau des organes génitaux externes) :

- Pigmentation
- Lésions
- Pilosité : couleur, distribution, texture
- Hommes : prépuce intact ou non, hygiène du prépuce
- Femmes : clitoris et vulve, hygiène

2. NdE : traduction française en cours.

3. Chez un adulte de 1,8 m de hauteur, 0,6 m est réparti en cavités : bassin, abdomen, poitrine et crâne. Environ 0,2 m de cet espace (33 %) est constitué par le bassin, l'abdomen et les structures rétro-abdominales : reins, uretères, vessie, gonades, utérus et/ou prostate.

Palpation de la zone moyenne

- Vascularité autour du sac testiculaire
- Intégrité du fascia inguinal

Palpation de la zone interne

- Testicules : taille, sensibilité, degré de descente
- Paroi vaginale
- Col de l'utérus
- Ovaies : taille, position, consistance
- Utérus : taille, position, densité et consistance musculaire
- Prostate : taille, position, densité et consistance

Extrémités

Les extrémités comprennent les bras et les jambes. L'évaluation générale des téguments, des muscles et des os a été discutée dans d'autres sections. De plus, il existe là aussi, sur les extrémités distales, des points de référence liés à la fonction thyroïdienne, à la fonction de la vésicule biliaire et à la circulation pelvienne, qui seront discutés dans les chapitres correspondants de l'ouvrage.

Zone moyenne

- Musculature :
 - Diamètre de la cuisse par rapport au mollet
 - Diamètre du bras proximal par rapport au bras distal
 - Texture musculaire et architecture par rapport à la graisse sous-cutanée
- Insertion ligamentaire : tonus et sensibilité
- Distribution de la graisse sous-cutanée : cuisse, genou
- œdème de la partie distale du pied

Dos

Zone moyenne

- Musculature : tonus, texture, architecture, asymétrie contractile
- Distribution de la graisse sous-cutanée
- Insertion ligamentaire : tonus et sensibilité

Neurologique

Le système nerveux central, autonome, périphérique et viscéral est fait de structures endomorphes. Cependant, il existe des régions particulières de l'organisme où le système nerveux est superficiel et facilement accessible. Comme indiqué précédemment, les yeux

sont une projection de tissu cérébral. Un certain nombre de nerfs crâniens peuvent être évalués autour de la tête, de l'oreille, du nez et de la gorge. Enfin, les réflexes dans les extrémités distales peuvent être étudiés pour évaluer l'intégrité neurologique spinale.

Zone interne

Observation

- Orientation du patient lors d'une poussée, dans l'espace et dans le temps
- Posture
- Démarche
- Signe de Romberg

Percussion

- Tapotement glabellaire : observer la vitesse et l'intensité de la réponse des paupières supérieures et inférieures et le flutter consécutif au tapotement
- Réflexes tendineux profonds
- Signe de Chvostek

Palpation ou interaction manuelle

- Tonus musculaire
- Main-menton : réflexe palmo-mentonnier
- Jambes : test d'Oppenheim
- Pieds :
 - clonus
 - test de Babinski
- Discrimination sensorielle de la peau : pression, température, finesse

Lumières

- Test du réflexe photomoteur : observer l'hippus pupillaire

Conclusion

L'historique du patient permet de classer les symptômes selon la perception subjective des événements ou des sensations qu'il a ressentis. L'examen clinique, lui, permet d'identifier les signes sous l'aspect d'une analyse objective des éléments structurels et fonctionnels du terrain. Comme le permet l'anamnèse, il apporte une mine de données sur la gestion neuroendocrinienne du terrain et l'efficacité fonctionnelle des organes viscéraux et des émonctoires. Confronté aux multiples facteurs qui influencent la structure organique, l'endobiogéniste s'efforce de recueillir par l'examen du patient le plus grand nombre possible d'informations. En les analysant et les comparant entre elles, et en les confrontant à celles apportées par l'anamnèse, il est alors en mesure d'apporter son diagnostic.

Plus le nombre de données et de méthodes d'évaluation est grand, et plus le médecin aura confiance dans les conclusions qu'il pourra tirer entre la présence du (des) signe(s) et son (leur) lien à un état neuroendocrinien particulier. Avec un tel niveau d'intégration des données, l'endobiogéniste peut alors tirer des conclusions sur l'état du terrain du patient, sur l'axe à l'origine du déséquilibre global ou local, ainsi que sur les axes de compensation et les organes impliqués. À l'issue de ce stade, un plan de traitement peut alors être formulé.

À partir d'informations objectives et qualitatives concernant les aspects structuraux, structuro-fonctionnels et fonctionnels du terrain, un degré plus élevé d'évaluation peut être obtenu grâce à la biologie des fonctions (BDF). Celle-ci permet un autre niveau d'évaluation qui relève des mêmes principes d'analyse et d'intégration que ceux qui fondent l'anamnèse et l'examen clinique du patient.

Références

1. Verghese A, Charlton B, Kassirer JP, Ramsey M, Ioannidis JP. Inadequacies of physical examination as a cause of medical errors and adverse events: a collection of vignettes. *Am J Med.* 2015;128(12):1322-4. e1323.
2. Chen M, Zhan WW, Han BS, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in predicting response to neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Med J.* 2012;125(11):1862-6.
3. Vainionpaa MH, Raekallio MR, Junnila JJ, Hielm-Bjorkman AK, Snellman MP, Vainio OM. A comparison of thermographic imaging, physical examination and modified questionnaire as an instrument to assess painful conditions in cats. *J Feline Med Surg.* 2013;15(2):124-31.
4. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, et al. of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1825-30.
5. Haslam RH. Why perform a history and physical examination when we have magnetic resonance imaging? *Paediatr Child Health.* 2010;15(8):495-6.
6. Sapira JD. Why perform a routine history and physical examination? *South Med J.* 1989;82(3):364-5.
7. Reid VM, Dunn K, Young RJ, Amu J, Donovan T, Reissland N. The human fetus preferentially engages with face-like visual stimuli. *Curr Biol.* 2018;28(5):824.
8. Tovee MJ, Tasker K, Benson PJ. Is symmetry a visual cue to attractiveness in the human female body? *Evol Hum Behav.* 2000;21(3):191-200.
9. Lewis MB. Fertility affects asymmetry detection not symmetry preference in assessments of 3D facial attractiveness. *Cognition.* 2017;166:130-8.
10. Schacht R, Grote M. Partner choice decision making and the integration of multiple cues. *Evol Hum Behav.* 2015;36(6):456-66.
11. Wang Y, Zhang D, Zou F, et al. Gender differences in emotion experience perception under different facial muscle manipulations. *Conscious Cogn.* 2016;41:24-30.
12. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev.* 2000;21(5):457-87.
13. Theoharides TC, Stewart JM, Tarakanova A, Conti P, Zouboulis CC. Neuroendocrinology of the skin. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):287-94.
14. Catania A, Lonati C, Sordi A, Carlin A, Leonardi P, Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation. *ScientificWorld-Journal.* 2010;10:1840-53.

15. Swami V, Furnham A, Joshi K. The influence of skin tone, hair length, and hair colour on ratings of women's physical attractiveness, health and fertility. *Scand J Psychol.* 2008;49(5):429-37.
16. Luong MX, van der Meijden CM, Xing D, et al. Genetic ablation of the CDP/Cux protein C terminus results in hair cycle defects and reduced male fertility. *Mol Cell Biol.* 2002;22(5):1424-37.
17. Jorizzo JL, Atherton DJ, Crounse RG, Wells RS. Ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature (IBIDS syndrome). *Br J Dermatol.* 1982;106(6):705-10.
18. Jackson CE, Weiss L, Watson JH. « Brittle » hair with short stature, intellectual impairment and decreased fertility: an autosomal recessive syndrome in an amish kindred. *Pediatrics.* 1974;54(2): 201-7.

Chapitre 15

Une nouvelle approche de modélisation biologique : introduction à la biologie des fonctions

La complexité du phénomène physiologique provient du fait que le système biologique dépend de l'action coordonnée de chacun de ses éléments constitutifs. C'est pourquoi la compréhension d'un système biologique doit faire appel à une approche intégrative qui consiste idéalement à la reconstruction théorique d'un système donné à partir de ses composants élémentaires. Cela pose un formidable défi expérimental qui peut seulement être atteint par la construction de nouveaux modèles mathématiques permettant la simulation numérique de phénomènes biologiques complexes.

Gilbert A. Chauvet, MD, PhD [1]

Introduction

Dans l'un de ses aphorismes, Hippocrate note que « la vie est courte, la science interminable, l'opportunité fugace, l'expérimentation faillible, le jugement difficile » [2]. La vie que nous percevons comme vivante est symbolique. Toutes les expériences sont des représentations évanescentes. Et de fait, raconter des expériences est une représentation d'une représentation, soit deux étapes éloignées d'une Vérité objective. Comment exprimer le son du hautbois qu'on entend planer au-dessus de l'agitation des violoncelles dans les premières mesures du *Requiem* de Mozart une fois que ce son est parti ? Vous ressentez nostalgie et mélancolie après l'avoir écouté, puis l'émotion s'en va. Comment la décrire ? Un patient se présente à votre cabinet de consultation après un infarctus du myocarde. Le moment de l'ischémie, de l'adaptation neuroendocrine, de la rupture psychologique – comment saisir de tels événements ? Ce n'est que par le moyen d'une représentation.

Quand on pense aux symboles, on pense à une représentation visuelle abstraite : croix, colombe et rameau d'olivier, miroir de Vénus, etc. Dans les langues asiatiques, les idéogrammes représentent les idées de façon graphique. Dans les langues indo-européennes, les mots ont trois niveaux de symbolisme encodé. Tout d'abord, chaque lettre représente un son. Puis le mot représente un groupe de sons multisyllabiques. Enfin, la combinaison *mot-son* est arbitrairement associée à une idée. Les idées n'existent pas à cause du langage, c'est le langage qui existe à cause des idées. Les symboles nécessitent un ensemble de connaissances contextualisées en rapport avec l'espace, le temps et la culture. Cela exclut plus que cela n'inclut ou ne communique. Il y a par exemple les mots à double sens, la connotation et la dénotation, la polysémie et les différents sens d'un même mot en fonction du contexte, la ponctuation, sans parler de l'intonation, des gestes qui l'accompagnent

et des expressions faciales. C'est également vrai pour les symboles non linguistiques qui demandent à être intégrés dans un ensemble de croyances partagées et de compréhensions communes afin que l'on puisse interpréter leur signification. Malgré la richesse de leur contenu, la transmission des idées semble quelque peu périlleuse en tant qu'entreprise d'interprétation heuristique.

Les mathématiques sont le troisième mode de représentation symbolique de concepts abstraits. Ce qui le distingue des deux autres, c'est qu'il est rationnel et discret¹. Il n'y a aucun effort de recherche heuristique à faire pour comprendre le concept « neuf » et le présenter sous la forme « 9 ». En tant que langage rationnel-symbolique, les mathématiques sont le mode idéal pour exprimer des concepts rationnels que l'on veut communiquer à d'autres personnes par des moyens rationnels (*voir Chapitre 1*). Prenons par exemple la description de l'aire de deux cercles de rayon différent. On pourrait les représenter de façon symbolique mais on ne pourrait pas de cette manière communiquer leur taille réelle, ce qui rend difficile l'évaluation de ce qu'ils pourraient contenir. On pourrait chanter une chanson décrivant les cercles ou composer une mélodie de jazz pour transmettre la sensation perçue en regardant chaque cercle, mais cela resterait très heuristique. On pourrait utiliser des mots pour dire qu'un des cercles est plus grand que l'autre et les comparer à d'autres objets, par exemple une pomme de taille moyenne par rapport à un ballon de basket, mais il n'est pas facile d'évaluer la taille d'une pomme, sauf quand on la voit. Le génie de la formule $A = \pi r^2$, où A est l'aire, π est pi et r^2 est le rayon du cercle au carré, c'est qu'elle permet de décrire la surface de tous les cercles possibles et de la comparer à chacun d'eux de manière rationnelle et claire. Par exemple, si la surface du premier cercle est de 10 cm^2 et celle du second de 100 cm^2 , nous saisissons tous la taille absolue de chacun des deux cercles et la différence relative entre le premier et le second. Ainsi, les mathématiques constituent un langage universel et clair permettant des descriptions quantitatives et qualitatives.

Les mathématiques ont depuis longtemps été appliquées aux systèmes physiques. Cela fonctionne bien, en partie parce que les systèmes physiques ne sont pas liés à un comportement volontaire. Les forces agissent sur eux et eux, à leur tour, agissent sur d'autres

1. Les mathématiques discrètes, parfois appelées mathématiques finies, sont l'étude des structures mathématiques fondamentalement discrètes, par opposition aux structures continues.

objets. Les systèmes physiques sont dans un état d'entropie constant sans mécanisme d'auto-entretien, d'auto-préservation ou d'auto-propagation. Bien que physiques dans leur fondement, les systèmes biologiques possèdent des propriétés émergentes. Ce sont des systèmes auto-organisateurs qui expriment la vie à travers un processus qui consomme de la négentropie afin de résister à l'entropie, processus que nous appelons métabolisme. Ce sont des systèmes hiérarchisés à plusieurs niveaux qui eux-mêmes contiennent des niveaux d'intégration et d'interrelation au sein de diverses hiérarchies et entre elles-mêmes. Enfin, ils possèdent une organisation fonctionnelle qu'on ne rencontre pas dans les systèmes physiques. La question se pose alors de savoir si on peut ou si on devrait décrire des systèmes biologiques en utilisant les mathématiques. Pour paraphraser les travaux de feu Gilbert A. Chauvet, mathématicien, physicien, neurologue et pionnier de la physiologie intégrative mathématique :

1. Il existe un grand nombre de données en biologie, aujourd'hui plus que jamais grâce aux études des « -omiques ».
2. Il n'existe pas de théorie générale d'interprétation de l'ensemble de ces données.
3. Une méthode d'intégration de ces informations est nécessaire.
4. La plupart des biologistes ne savent pas ce que signifie réellement « intégrative ».
5. Les biologistes et les médecins déclarent qu'il y a trop de variables en biologie pour qu'il soit possible de l'étudier (la biologie) mathématiquement.
6. L'étude de la biologie doit se faire dans les limites de sa propre théorie.
7. *Par conséquent*, une théorie générale de la biologie est nécessaire.

En d'autres termes, une théorie générale de la biologie doit tenter de décrire mathématiquement les événements biologiques. Nous avons avancé l'argument selon lequel la théorie de l'endobiogénie est une théorie générale de la biologie et de la physiologie intégrative qui crée un cadre pour expliquer (de façon verbale) le fonctionnement qualitatif des systèmes biologiques. Le but de ce chapitre est de montrer comment cela peut également être réalisé mathématiquement. Chauvet note : « Tout comme la physique utilise les mathématiques pour fournir une vue générale du monde non vivant, la biologie devra s'appuyer sur le formalisme mathématique pour obtenir une vision intégrée des organismes vivants. » [3].

Le Dr Duraffourd a développé la biologie des fonctions (BdF) comme une approche permettant de caractériser le dynamisme permanent de l'organisme selon la théorie de l'endobiogénie. Ainsi, la BdF n'est pas une théorie mathématique de la biologie qui utilise la philosophie ou l'empirisme clinique pour sa validation. Elle est le fruit d'une théorie de la physiologie intégrative développée comme un outil pratique par et pour les cliniciens pour représenter symboliquement les facteurs les plus significatifs liés à la régulation du terrain. La BdF, en tant que série de formules mathématiques, répond aux postulats de Chauvet pour une théorie biologique ainsi qu'à un certain nombre de préoccupations citées par les chercheurs dans ce domaine :

1. Les facteurs choisis sont les régulateurs d'amont physiologiquement pertinents du terrain.
2. La théorie doit permettre de reconnaître et de distinguer divers niveaux d'organisation et d'activités biologiques et physio-

logiques hiérarchiques : subcellulaire, cellulaire, tissulaire, global, ainsi que structure *versus* fonction (voir Chapitre 2).

3. Indiquer le couplage de l'activité relative d'une source (acteur) sur un puits (destinataire) et de plusieurs sources simultanément sur un puits (voir Chapitres 5, 10, 11 et 12).

En physique, on décompose des objets complexes en formes plus simples pour comprendre leur fonctionnement. En biologie, il faut maintenir l'intégrité de l'ensemble si l'on veut comprendre le système vivant tel qu'il fonctionne en lui-même et par lui-même. La question se pose alors : « Comment peut-on modéliser un comportement physiologique complexe dans des systèmes biologiques vivants sans les tuer ? » La réponse est : « Par le moyen du sang ».

La nécessité d'utiliser des tests sanguins

Depuis le début des temps les plus anciens de la pratique médicale, les médecins ont cherché à regarder plus profondément dans le corps sans avoir à l'ouvrir et à le découper. Leur but était double : confirmer ce que l'anamnèse et l'examen clinique avaient permis d'obtenir, et déterminer ce que ces pratiques n'avaient pas été en mesure d'appréhender. Dans la tradition hellénique, l'évaluation des fluides corporels, principalement le sang et les urines, a été pendant plus de deux millénaires la méthode privilégiée. Ce type d'analyse de nature qualitative est basé sur le concept des quatre humeurs. Les lacunes de cette méthode sont liées à la subjectivité de l'analyse et à l'absence d'une évaluation précise des activités spécifiques neuroendocrinianennes, cellulaires et subcellulaires.

L'étude du sang continue d'être un outil de diagnostic important en médecine moderne. Les avantages des tests sanguins actuels sont nombreux. Ils sont objectifs, précis et reproductibles. Tout en étant peu invasifs, ils permettent l'évaluation de la physiologie complexe. On peut facilement les répéter et ils offrent une estimation chiffrée longitudinale de l'évolution et de l'involution des processus physiologiques et des traitements. Le défaut des études biologiques modernes est la nature binaire de l'interprétation. Comme les 0 et les 1 du code numérique, les résultats de laboratoire sont considérés comme ayant deux valeurs et deux interprétations :

- 0 : test de laboratoire dans la plage normale = pas d'anomalie, *donc* : pas de dysfonctionnement ;
- 1 : test de laboratoire en dehors de la plage normale = présence d'une anomalie, *donc* : dysfonctionnement.

Cet algorithme de type binaire est répété pour chaque valeur individuelle fournie par le laboratoire en supposant, selon le modèle réductionniste, que chaque valeur peut être considérée isolément des autres valeurs.

Les tests de laboratoire routiniers mettent le clinicien en face de deux situations. La première est le cas du patient symptomatique qui se présente avec des valeurs de laboratoire normales [4-9]. La seconde celui d'un patient asymptomatique avec des valeurs de laboratoire anormales [10-12]. Ces deux situations remettent en question la validité du modèle réductionniste pour expliquer la corrélation entre les symptômes et les données biochimiques individuels. C'est typiquement le cas pour les électrolytes, les enzymes hépatiques telles que SGOT, SGPT et GGT,

et d'autres tests courants. Ce système binaire est erroné dans l'interprétation de ces deux cas. En effet, le clinicien n'a pas d'autre choix ici que d'ignorer les valeurs anormales, d'oublier les symptômes, d'effectuer d'autres tests sans indication claire de quoi ou comment tester, ou de soigner empiriquement le patient dans l'espoir que le problème disparaîtra.

D'autres tests, tels que les anticorps associés à une maladie auto-immune, nécessitent une évaluation et une prise de décision plus complexes, mais posent eux-mêmes des problèmes. Ils ont un haut degré de spécificité mais un faible degré de sensibilité. La spécificité est le pourcentage de patients qui ont un test négatif et qui n'ont pas de maladie. La sensibilité est le nombre de patients qui ont un test positif et qui ont la maladie [13]. Lors de l'évaluation d'un patient pour le lupus, par exemple, les anticorps anti-Smith (anti-Sm) ont une sensibilité de 25-30 % mais une haute spécificité [14]. En d'autres termes, la présence d'anticorps anti-Sm n'élimine pas le lupus, mais leur absence le rend moins probable.

Considérons le cas d'un patient qui présente deux signes cliniques évocateurs d'un lupus. Dans le cas où le test de dépistage biologique de cette maladie par le dosage de l'anti-Sm est positif, lui refusera-t-on un traitement parce deux seulement sur les quatre critères exigés sont présents ? Plus de 70 % des patients qui ont des anticorps anti-Smith positifs n'auront pas de lupus, mais s'ils n'ont pas de lupus alors que signifie le fait que le test soit positif ? Un test binaire ne peut pas répondre à cette question. Si un patient présente quatre des critères associés au lupus, ou davantage, avec des anticorps anti-Smith positifs, en quoi cela fait-il progresser la compréhension des raisons pour lesquelles il est atteint de lupus, ou de la façon de le traiter ? Quels que soient les résultats du test, il sera traité symptomatiquement en fonction du ou des organes impliqués et de l'intensité des manifestations inflammatoires ou auto-immunes [15].

Parce que le corps humain fonctionne comme un système, une méthode d'évaluation qui puisse visualiser cette complexité tout en utilisant les valeurs sériques comme fondement de son évaluation est nécessaire. Une telle méthode devrait être dynamique et individualisée, et refléter toutes les propriétés d'un système. Elle devrait aussi caractériser la fonction d'une seule unité d'activité en elle-même et en lien avec d'autres unités ainsi qu'avec le fonctionnement global de l'organisme d'une manière quantitative et qualitative. Si l'objet de l'étude et la méthode d'interprétation sont basés sur une approche systémique, les valeurs sériques fournies par le laboratoire peuvent être visualisées dans un format non binaire et reconquérir leur rôle-clé dans la pratique médicale analytique et objective.

La nécessité d'utiliser des biomarqueurs sériques et leurs insuffisances

La biologie des fonctions doit permettre une étude synthétique de l'ensemble des fonctions – spécifiques au niveau d'activité propre à chaque personne – séparément et dans leurs interactions relatives. Les fluctuations métaboliques résultent de l'ajustement complexe de l'état fonctionnel et structurel de l'organisme. Les éléments sanguins fluctuent sans cesse selon

les réactions adaptées de notre corps à toute sollicitation endogène ou exogène.

Christian Duraffourd et Jean-Claude Lapraz [16]

Un biomarqueur est « une caractéristique biologique objectivement mesurée et évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [17]. Les biomarqueurs sont utilisés pour dépister, diagnostiquer et pronostiquer [18]. Tous les analytes sanguins sont des biomarqueurs en ce qu'ils sont des marqueurs de certains processus biologiques. Cependant, la capacité de « dépister, diagnostiquer ou pronostiquer » résulte d'une analyse correcte des biomarqueurs qui soit précise, valide et cliniquement pertinente. De nombreux biomarqueurs ont été proposés au cours des années et discrédités ou rejetés par la suite. Le défaut fondamental de ces biomarqueurs est qu'ils continuent à être basés sur la biologie réductionniste plutôt que sur la biologie des systèmes.

En ce qui concerne la sélection et l'utilisation de biomarqueurs, quatre erreurs courantes limitent leur utilité clinique : 1) sélection fondée sur un modèle animal qui ne reproduit pas de façon réaliste la maladie humaine ; 2) sélection érigée sur une condition clinique déterminée *a priori* et utilisation de données statistiques pour trouver une corrélation *a posteriori* ; 3) utilisation de biomarqueurs spécifiques mais non sensibles ; et 4) confusion entre les effets en aval de la pathologie qui sont considérés comme étant ses causes en amont.

Sélection basée sur un modèle animal de la maladie

Les modèles animaux de la maladie humaine ont longtemps été utilisés pour déterminer les agents considérés comme seuls responsables de la maladie. La création d'une maladie chez un animal auparavant en bonne santé n'est pas toujours une évaluation réaliste de la façon dont la maladie se développe au fil du temps chez les humains, car la méthodologie utilisée ne parvient pas à prendre en compte les multiples facteurs du terrain de l'individu impliqués. L'encéphalopathie hépatique et le rôle de l'ammoniaque en sont un bon exemple. L'ammoniaque a longtemps été considérée comme la cause directe de l'encéphalopathie hépatique parce que : a) la lésion hépatique diminuait la conversion métabolique de l'ammoniaque en urée, b) les humains atteints d'encéphalopathie hépatique avaient souvent une élévation de l'ammoniaque sérique, et c) l'ammoniaque provoquait une encéphalopathie quand on l'utilisait en grande quantité chez des primates par ailleurs en bonne santé [19, 20]. Des études cliniques ont démontré que ni la présence ni la sévérité de l'encéphalopathie ne pouvaient être prédictives uniquement par le taux sérique d'ammoniaque, ni que l'amélioration de l'encéphalopathie était proportionnelle à la réduction des taux d'ammoniaque. Actuellement, la plupart des experts conviennent qu'il existe de multiples variables qui jouent un rôle dans le développement de l'encéphalopathie hépatique, et que l'ammoniaque n'en est qu'une [21, 22].

Sélection basée sur les données statistiques

Une autre méthode courante de sélection d'un biomarqueur consiste à effectuer des études épidémiologiques. Dans ces études, une condition clinique est sélectionnée *a priori* et de nombreux biomarqueurs et données épidémiologiques sont collectés. Les profils des anomalies observées dans les biomarqueurs sont ensuite corrélés avec cette condition spécifique. La gamma-glutamyl-transférase (GGT) en est un bon exemple avec des douzaines d'études épidémiologiques montrant une forte corrélation avec divers états cliniques.

La GGT est une enzyme qui transfère des résidus glutamyl. On constate une élévation de la GGT sérique *au-dessus de la norme* dans la maladie hépatobiliaire, l'obstruction biliaire et les troubles cholestatisques intrahépatiques. La GGT joue également un rôle-clé dans le recyclage du glutathion, notamment dans le foie, mais aussi dans les voies biliaires, l'intestin grêle, les reins, le cerveau, le pancréas, la rate et le sein. L'analyse rétrospective des études épidémiologiques a associé une GGT normale dans le quartile supérieur de la norme (40-60 ; norme = 0-60 UI/L) avec la bioaccumulation des métaux lourds [23], les polluants organiques persistants [24-27], la démence [28-30], la résistance hépatique à l'insuline [31], le diabète sucré de type 2 [26, 27, 32-40], l'hypertension [33, 35, 38, 40-51] et la dyslipidémie [40] indépendante de l'indice de masse corporelle et des facteurs de risques liés au mode de vie ou au sexe.

Alors que la GGT peut être élevée dans une grande variété de troubles, ceux-ci pourraient être mieux décrits si on les présentait comme ayant une composante génératrice de stress oxydatif, ce qui expliquerait l'élévation de la GGT (même dans le quartile supérieur de la norme). L'oxydation du glucose pour produire de l'ATP est fondamentale pour la physiologie humaine. Une perturbation de l'oxydation peut être impliquée dans un nombre si élevé de troubles qu'on se demande comment elle pourrait être prédictive d'un état pathologique spécifique de manière prospective.

Si l'on trouve une GGT dans la partie supérieure de la norme, peut-on déterminer à partir de cette seule information quel patient a développé ou développera un diabète, une hypertension, une hyperlipidémie, ou une combinaison de ces troubles ? Chez un patient atteint d'une maladie hépatobiliaire, avec une GGT plusieurs fois supérieure à la norme, la GGT ne peut plus être utilisée pour prédire la présence des troubles notés ci-dessus. Comment alors évaluer le risque de ces différents troubles chez de tels patients ?

Il y a de nombreuses étapes dans l'oxydation du glucose et dans la respiration cellulaire. Comment une GGT dans le quartile supérieur de la norme peut-elle guider le clinicien dans le choix de l'endroit où intervenir, par exemple entre la sensibilisation à l'insuline et les oxydants ou les antioxydants, entre le cycle de Krebs et le soutien mitochondrial avec L-carnitine, entre le CoQ10 et le D-ribose, etc. ? Tout ce qu'elle indique est que quelque part dans l'organisme, il existe ou il peut exister un déficit en glutathion, sans préciser si celui-ci est dû à une déficience dans la production de glutathion, ou à une insuffisance dans son recyclage ou à un excès de sa consommation.

Application d'un biomarqueur de haute spécificité mais de faible sensibilité

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est le test de dépistage le plus largement utilisé pour le cancer de la prostate aux États-Unis et en Europe. Dans les seuls États-Unis, plus de 3 milliards de

dollars sont dépensés chaque année pour ce test. Découvert en 1970, il a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en 1994 pour détecter le cancer, même si son taux de réussite n'est que de 3,8 % [52]. Le PSA est un bon outil de dépistage dans l'évaluation de l'efficacité du traitement d'un cancer de la prostate connu, et dans la surveillance des hommes ayant des antécédents de cancer de la prostate traité [53].

En d'autres termes, le test PSA est spécifique du cancer de la prostate connu et actif, mais non détecteur du cancer, et encore moins prédictif du risque de cancer. Il ne distingue pas la croissance bénigne de la croissance maligne. Il implique simplement l'existence d'une croissance non régulée [54]. On observe une croissance non régulée de la prostate dans le cancer de la prostate mais également dans des événements non liés au cancer, tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate, les lésions, l'utilisation de certains médicaments et l'infection. Les taux de PSA sont faibles chez certains hommes atteints d'un cancer et élevés chez d'autres sans cancer. Ainsi, le PSA seul n'est pas un bon biomarqueur dans le dépistage du cancer de la prostate. Ce n'est pas une discussion purement académique, car avec un PSA anormal le chiffre requis pour traiter est de 48 contre 1, ce qui signifie que pour sauver la vie d'un homme, 47 hommes subiront des biopsies inutiles avec perte de leur fonction sexuelle et urinaire, sur la base d'un test qui est utilisé et considéré comme indicateur d'une pathologie spécifique alors qu'il s'agit simplement d'un indicateur non spécifique d'un état physiopathologique perturbé de la prostate [55].

Études confondant les conséquences d'un événement pathologique avec la cause de cet événement

Le dérèglement du système immunitaire est impliqué dans les petites infections microbiennes chroniques, et dans l'altération des voies métaboliques inflammation/anti-inflammation. Au cours des années 1980 et 1990, un grand nombre de preuves ont été apportées indiquant que les taux élevés de *Chlamydia pneumoniae* étaient fortement associés à des infarctus du myocarde [56-65]. On a observé que les patients atteints d'un infarctus du myocarde avaient une plus grande incidence d'infections à *Chlamydia* par rapport à ceux qui n'en avaient pas. La présence de *Chlamydia* a été identifiée dans des biopsies de tissu athéroscléreux, et on a prouvé que cette bactérie est athérogène *in vitro*. On a alors émis l'hypothèse qu'un traitement éradicateur de *Chlamydia* par l'antibiotique clarithromycine réduirait le risque d'infarctus du myocarde. De petites études ont soutenu cette hypothèse [66] mais des études plus vastes et les méta-analyses effectuées ont trouvé que ce traitement n'apportait aucun bénéfice [67,68].

Les infections à *Chlamydia* et les maladies artérielles surviennent dans un environnement de dérèglement immunitaire. Ainsi toutes les deux sont des conséquences en aval d'une altération de l'immunité en amont (Figure 15-1). L'erreur ici consiste à considérer que les effets en aval sont consécutifs à la présence de la *Chlamydia*, à savoir que c'est elle qui est la cause de la maladie artérielle, ou qu'elle y contribue de manière suffisamment significative pour justifier un traitement par des antibiotiques. Des études ultérieures ont montré que les titres de *Chlamydia* et la maladie artérielle étaient également corrélés avec une élévation de la protéine C réactive, un indicateur non spécifique de l'inflammation aiguë [69]. Ainsi est-il plus exact de conclure que, bien que tous

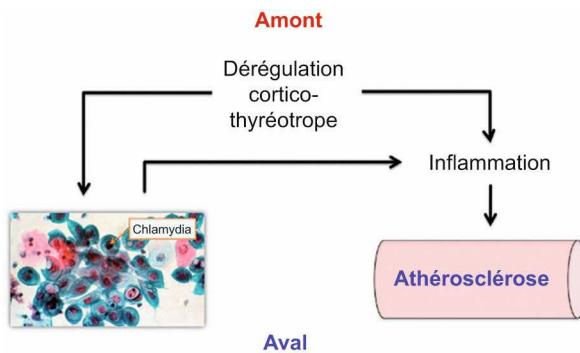


FIGURE 15-1. Relation entre *Chlamydia* et athérosclérose selon une approche systémique globale. Les patients qui souffrent d'infections chroniques par la *Chlamydia* et d'athérosclérose partagent un déséquilibre commun de l'activité cortico-thyréotrope. Il existe une réponse immunitaire déréglée et une inflammation chronique. Le dysfonctionnement immunitaire permet à la *Chlamydia* de vivre dans l'organisme. L'inflammation endommage les parois artérielles. La *Chlamydia* a un tropisme pour les nutriments situés dans la plaque grasse. Sa présence dans la plaque est opportuniste mais n'est pas causale. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

ces éléments soient des événements en aval d'une immunité altérée, ils ne sont liés ni séquentiellement ni causalement (*voir figure 15-1*). C'est-à-dire que le même dérèglement de l'activité immunitaire qui favorise l'inflammation crée un terrain qui contribue également à l'installation de petites infections chroniques. Plus l'activité du milieu inflammatoire est élevée, plus le risque de maladie athéroscléreuse sera grand.

Le même type d'erreur a été fait en ce qui concerne la vitamine D et les maladies cardiaques. De faibles taux de vitamine D ont été associés à une incidence accrue de maladies cardiovasculaires (MCV) [70-72] en raison de leur association avec un état pro-inflammatoire. Cependant, la normalisation des taux de vitamine D ne change pas le résultat clinique des patients atteints de MCV, même quand elle améliore le terrain inflammatoire [73]. Parce que les maladies sont multifactorielles, la modification d'un seul facteur n'inverse pas nécessairement le cours de la maladie.

En général, la plupart des biomarqueurs sont des variables uniques utilisées pour évaluer des troubles complexes qui impliquent de multiples systèmes. Du point de vue endobiogénique, il y a très peu de cas de « troubles à une seule variable » parce que le corps est un système qui fonctionne avec de nombreuses variables dont chacune affecte les fonctions des autres. S'appuyer sur des biomarqueurs uniques pour faire du dépistage, ou pour poser un diagnostic ou un pronostic, présente en fin de compte des avantages limités pour le clinicien comme pour le patient. Le plus souvent, il en résulte un traitement établi sans discrimination, comme dans le cas du PSA, où les hommes subissent des biopsies potentiellement dangereuses et se voient prescrire l'utilisation d'inhibiteurs de la 5α-réductase « juste pour être à l'abri ». Ou encore cela débouche sur un traitement excessif parce qu'un seul biomarqueur ne permet pas de déterminer l'individualité physiopathologique du patient (c'est-à-dire son terrain). Par exemple, dans les maladies cardiovasculaires, on a tendance à utiliser de la vitamine D (pour un taux bas de vitamine D), de l'aspirine et de l'huile de poisson (pour une CRP élevée) et une statine (pour une hyperlipidémie) parce qu'il n'est pas possible avec les méthodes courantes d'évaluation de déterminer quel(s) aspect(s) du dérèglement est (sont) le(s) plus responsable(s) de l'état actuel de la maladie.

Une exception à cette tendance à l'utilisation de biomarqueurs uniques est le recours à plusieurs marqueurs simultanément dans

une maladie critique, comme un choc septique ou un syndrome de défaillance multiviscérale. Quelques exemples incluent le risque pédiatrique de mortalité (PRISM-III révisé)² et l'évaluation de la physiologie des états aigus, de l'âge et de la santé chronique (APACHE-IV)³ [74, 75]. Ces scores utilisent des dizaines de biomarqueurs sériques et de signes vitaux, tels que le glucose sérique, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, etc., ainsi que des classificateurs cliniques, tels que le statut chirurgical, l'utilisation d'une ventilation mécanique à l'admission, etc.

Il existe deux défauts principaux en ce qui concerne la pertinence clinique de ces tests multifactoriels. Premièrement, et plus fondamentalement, ces évaluations représentent des tentatives rétrospectives de trouver des variables qui prédisent la mortalité afin de stratifier les patients dans les études de recherche. Même dans ce cadre à l'intérêt étroit, il n'y a pas de tentative d'intégrer ces divers facteurs dans une compréhension cohérente de la maladie. Ces scores n'intègrent pas vraiment les anomalies physiologiques d'une manière qui reflète le terrain du patient. Même si les scores sont valides, ils ne fournissent pas de conseils cliniques pour déterminer quel(s) système(s) est (sont) le(s) plus responsable(s) du trouble actuel, dans quelle mesure ou dans quel ordre les interventions doivent être effectuées (par exemple, cortisol, vasopresseurs, ventilation, dialyse, etc.).

En résumé, les biomarqueurs sont des indicateurs d'activité normale ou pathologique. Ils sont couramment utilisés en médecine et peuvent être utiles, mais leur capacité à décrire pourquoi une anomalie s'est produite ou à prédire des déséquilibres futurs est limitée par la nature binaire de l'interprétation qui est faite du test. L'utilisation idéale des biomarqueurs reposera sur une approche selon la biologie des systèmes. Dans un tel système, plusieurs facteurs sont évalués simultanément, l'un par rapport à l'autre, décrivant la physiologie humaine de manière dynamique. Une telle approche peut proposer des zones spécifiques et des méthodes d'intervention adaptées au terrain de chaque patient. L'endobiogénie fournit un tel système : la biologie des fonctions.

Biologie des fonctions : un système de modélisation biologique

Le but de la biologie des fonctions est de quantifier les capacités fonctionnelles de l'organisme, avant et après les effets de l'adaptation aux facteurs de stress. Parce que le terrain est en mouvement permanent, la fonctionnalité ne peut être mesurée que par une méthodologie dynamique, intégrée et évolutive.

C. Duraffourd et J.-C. Lapraz [76]

La biologie des fonctions (BdF) est un système de modélisation biologique développé par le Dr Duraffourd et basé sur la théorie de l'endobiogénie. Comme d'autres modèles biologiques, elle simule l'activité biologique en fonction de variables supposées être les plus représentatives du système et elle ne constitue pas une mesure de la fonction réelle. Elle diffère des autres modèles biologiques de trois façons principales. Tout d'abord, elle simule l'activité biologique en utilisant des biomarqueurs liés aux effets directs et indirects de l'activité

2. Le score PRISM-III permet d'évaluer chez les enfants admis en service de réanimation le risque de mortalité. Il comporte 17 variables physiologiques subdivisées en 26 plages analysées à la 12^e et à la 24^e heure de leur hospitalisation.
3. APACHE-IV est un système de notation qui évalue la gravité de la maladie et le pronostic des patients en unité de soins intensifs.

neuro-endocrinienne. Ensuite, elle évalue le fonctionnement quantitatif ainsi que qualitatif. Enfin, elle évalue à la fois les réalisations fonctionnelles et celles potentielles de l'organisme.

La recherche actuelle en biologie des systèmes est axée sur l'activité génomique et cellulaire. Beaucoup de ces méthodes mathématiques se sont avérées robustes, précises et prédictives dans l'étude des zones étroites de l'activité physiologique [77-79]. Cependant, en raison de limites conceptuelles, elles ne peuvent ni décrire le terrain qui a provoqué la maladie, ni suggérer le traitement optimal dans le contexte du fonctionnement global de l'organisme individuel, ni, ce faisant, constituer d'outils de recherche adaptés à ces buts. En tant que modèle du fonctionnement global de l'organisme, la BdF évalue les facteurs en eux-mêmes, en relation avec d'autres unités d'activité, et en relation avec le système général dans son ensemble. Il existe de nombreux index évaluant l'activité neuroendocrinienne dans la BdF. Ils sont issus de 17 biomarqueurs sériques liés aux différents aspects de cette activité, sans mesure directe des taux hormonaux sériques sauf pour la thyréostimuline TSH (Tableau 15-I).

Les normes de biomarqueurs sont les données normales de la femme adulte et pré-ménopausée, qui est considérée dans l'endobiogénie comme l'état de référence de la physiologie humaine. Les valeurs pour les femmes post-ménopausées, les hommes et les enfants sont comparées à ces données normatives. Certaines

exceptions comprennent des index particuliers qui ont des valeurs très différentes au cours de diverses phases de l'enfance (données non publiées), et des dimorphismes sexuels bien caractérisés qui ont été notés entre les hommes et les femmes et leurs variations correspondantes dans les valeurs des biomarqueurs sériques [80]. Un défaut actuel des algorithmes est qu'ils ont été établis de façon exclusive à partir des données normales d'une population d'Europe occidentale. Cela devra être revu pour élargir l'applicabilité de la BdF aux hommes et femmes [80, 81] de populations non européennes [82, 83] et aux enfants [84]. Quatre biomarqueurs ont un haut degré de variabilité dans leurs valeurs normales d'un laboratoire à l'autre et durant des phases particulières de la vie : l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline sérique totale, la lactate déshydrogénase et la créatine phosphokinase. Les valeurs normales déterminées par chaque laboratoire sont standardisées pour une cohérence interne du système.

Les index évaluent la fonctionnalité neuroendocrinienne relative et sont dérivés, pour ceux dits directs, de 16 rapports directs (ratios) établis à partir des 17 biomarqueurs. Les index dits indirects sont des index d'index. Près de 90 % des index décrivent la fonction relative et qualitative. En d'autres termes, ils décrivent la capacité physiologique de l'organisme d'une manière contextuelle. La relativité des index assure une cohérence interne globale et une reproductibilité entre les patients et les maladies,

TABLEAU 15-I. Les biomarqueurs utilisés dans la biologie des fonctions.

Origine	Biomarqueur	Valeur	Conversion
Produits cellulaires de la moelle osseuse	Érythrocytes	par μL	$\div 10^6$
	Globules blancs, total	par μL	$\div 10^3$
	Granulocytes neutrophiles	%	Aucune
	Lymphocytes		
	Éosinophiles		
	Monocytes		
	Basophiles		
	Hémoglobine	g/dL	Aucune
Interaction entre la moelle osseuse et le sérum	Plaquettes	par μL	$\div 10^3$
	Taux de sédimentation érythrocytaire	mm/h	Aucune
Enzymes du stroma osseux	Ostéocalcine	ng/mL	Exclusif
	Isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline	%	Exclusif
Enzymes générales	Déshydrogénase lactate	UI/L	Exclusif
	Créatine phosphokinase		
Endocrinien	TSH	$\mu\text{UI}/\text{mL}$	Aucun
Électrolytes	Potassium	mmol/L	Aucun
	Calcium sérique total	mmol/L	$\div 2$

avec des normes fiables. La fourchette normale de chaque index est déterminée par deux méthodes. La fourchette générale est déterminée à partir des valeurs hautes et basses de chacun des biomarqueurs dont l'index est composé. La fourchette spécifique des normes est basée sur l'analyse rétrospective des données non publiées issues de la pratique clinique.

L'utilisation d'un nombre si limité de biomarqueurs permettant d'obtenir une grande quantité d'informations sur la physiologie humaine ne peut être faite qu'à deux conditions. La première est que le corps fonctionne comme un système et que les effets d'un événement affectent d'autres événements. La seconde est que si le niveau d'évaluation est situé suffisamment en amont, un petit nombre de facteurs soient liés à une grande variété d'événements en aval, avec un effet profond sur de nombreuses chaînes d'activité biologique. Les hormones sont sécrétées à des concentrations extrêmement faibles (10^{-9} - 10^{-12} g/dL) mais elles ont pourtant un impact profond sur la physiologie globale aux niveaux nucléaire, cytoplasmique, cellulaire, tissulaire, organique et systémique. Chaque sous-système d'activité que gère le système endocrinien est amplifié au niveau situé en-dessous de lui car chaque système gère ou influence des sous-systèmes d'activité de plus en plus complexes. Ainsi, de petits changements au niveau endocrinien peuvent avoir un impact profond et étendu sur l'ensemble des processus métaboliques. C'est pourquoi nous pensons qu'un nombre de biomarqueurs aussi petit peut être utilisé pour générer un aussi grand nombre d'index.

La logique derrière les index de la biologie de fonctions

Trois observations fondamentales constituent le fondement de ce modèle biologique élégant et simple : 1) le système endocrinien est le gestionnaire du terrain, du système biologique ; 2) certains biomarqueurs sont le résultat de cette gestion endocrinienne ; et 3) la vraie fonctionnalité de tout système est basée sur l'activité relative d'un facteur à un autre. Parce que ces biomarqueurs sont des indicateurs de la gestion endocrinienne, l'indexation des valeurs de biomarqueurs en tant que ratios fournit une évaluation de la fonctionnalité relative de la gestion endocrinienne du terrain.

Gestionnaire endocrinien

Nous avons établi que le système endocrinien est le véritable gestionnaire du terrain et que les effets de l'activité endocrinienne ne peuvent pas être évalués de façon précise par des mesures directes effectués dans le sérum.

Biomarqueurs et le système endocrinien

On sait depuis près de 100 ans que des changements dans les biomarqueurs courants sont associés à des endocrinopathies spécifiques [85-88]. Grâce à des expériences élégantes, il a été démontré que les changements dans ces biomarqueurs sont le résultat de la gestion endocrinienne du métabolisme. Par exemple, il a été observé dans les années 1950 que les androgènes provoquent une prolifération de globules rouges [89-95]. Ainsi, le niveau des globules rouges dans le sérum est un marqueur d'un certain aspect

de la fonction androgénique. On a également observé que les œstrogènes provoquent une prolifération des globules blancs et on peut en dire autant des globules blancs et de l'activité des œstrogènes (voir la discussion ci-dessous) [96, 97].

Analyse des systèmes et relations relatives

Comme noté ci-dessus, des preuves plus récentes suggèrent que le corps est un vrai système, composé de divers sous-systèmes qui agissent indépendamment les uns des autres, mais en coordination les uns avec les autres. Parce que le fonctionnement de chaque unité est intégré et interrelié au fonctionnement des autres unités et au tout, c'est l'activité relative d'une unité à l'autre qui détermine le véritable état de fonctionnalité. La reconnaissance des changements relatifs des biomarqueurs date de près de 100 ans et gagne de plus en plus en crédibilité [86-88, 98-100].

La valeur des changements relatifs des biomarqueurs en eux-mêmes et par rapport à d'autres marqueurs est primordiale dans une approche systémique. Par exemple, en soi, le nombre normal de globules rouges et blancs n'offre pas d'informations exploitablessur l'état des androgènes ou des œstrogènes. Cependant, si l'on relie l'un à l'autre, on obtient une évaluation générale de l'activité globale des androgènes par rapport aux œstrogènes indépendamment de la valeur absolue des globules rouges ou blancs, ou du niveau sérique quantitatif des androgènes ou des œstrogènes.

Le déséquilibre relatif des androgènes et des œstrogènes peut être cliniquement significatif. De nombreuses études ont montré que même avec des taux sériques normaux d'androgènes et d'œstrogènes on peut développer des fibromes, des maladies polykystiques des ovaires, une infertilité ou une perte de cheveux [98-103]. Le rapport des globules rouges aux globules blancs, appelé « index génital » (voir ci-dessous) permet une évaluation nécessaire mais non suffisante de l'activité gonadotrope. Cependant, il jette les bases d'évaluations de plus en plus complexes en ce qui concerne ces maladies et d'autres affections.

Normalement, le diagnostic et la décision de traiter les troubles « endocriniens » reposent uniquement sur des concentrations sériques quantitatives d'hormones. Si les niveaux sont normaux, il n'y aura aucune base pouvant justifier un traitement et le patient est condamné à souffrir. Si un traitement empirique est prescrit par compassion, il n'existe alors aucune raison objective justifiant son choix, ni aucun moyen de comprendre pourquoi le traitement a échoué s'il ne fonctionne pas. Dans de tels cas, le patient est considéré comme ayant un trouble « idiopathique », souvent considéré comme incurable. Nous pensons que l'utilisation de ratios de biomarqueurs peut être une méthode plus précise et plus valide pour déterminer la fonctionnalité physiologique, non seulement dans les cas de troubles idiopathiques, mais plus largement lors de l'évaluation de divers troubles, même courants, avec des traitements atypiques ou des réponses thérapeutiques inattendues.

Antériorité de l'utilisation de ratios en médecine clinique

La pratique consistant à associer les biomarqueurs les uns aux autres n'est pas nouvelle en médecine, et de nombreux exemples sont utilisés quotidiennement (Tableau 15-II).

TABLEAU 15-II. Ratios en médecine.

Système	Ratio	Composition	Indication	Inconvénient
Rénal	BUN/créatinine	Azote uréique sanguin/créatine	Évalue le taux de perfusion rénale par rapport à la clairance rénale	N'indique pas pourquoi la perfusion ou la clairance est altérée, si elle est due à des déficiences structurales ou fonctionnelles, ou les deux
	Microalbumine/créatinine	Microalbumine/créatinine	Évalue l'intégrité résorptive du rein pas rapport à sa capacité de clairance	N'indique pas les raisons fonctionnelles de la perturbation de l'intégrité des tubules rénaux
Immunitaire	Albumine/globuline	Albumine/globuline	Évalue le risque d'auto-immunité par rapport au cancer et à l'insuffisance hépatique	N'évalue pas les facteurs digestifs ou endocriniens liés à l'absorption, à la distribution ou à l'utilisation des protéines
	CD4+/CD8+	Des sous-ensembles de lymphocytes basés sur des déterminants cytoplasmiques (DC) précis	Utilisé pour évaluer la force relative du système immunitaire chez les patients séropositifs pour le VIH. Le nombre de CD4 varie d'un jour à l'autre, ils sont donc indexés par rapport au nombre de CD8	N'évalue pas les facteurs liés à la génération, la mobilisation et la régulation des cellules immunitaires
Hématologique	Hématocrite	Globules rouges/volume sanguin total	Évalue la densité du sang par rapport au volume intravasculaire en indexant la quantité de globules rouges produite par rapport au volume sanguin total	N'évalue pas les facteurs influençant la production des globules rouges ou la démargination de la rate

Bien que ces tests soient dynamiques – ils sont dérivés d'analytes sanguins circulants – ils n'indiquent pas la relation des unités individuelles entre elles ni avec le système entier, ce qui explique pourquoi nous ne les considérons pas comme valables pour les utiliser dans une approche systémique de la biologie.

La BdF est composée d'une série d'index directs et indirects. Les index directs sont composés de biomarqueurs individuels directement liés à l'un ou l'autre d'entre eux par différentes relations mathématiques. Les index indirects sont composés d'index directs, d'index indirects et/ou de biomarqueurs individuels selon diverses permutations pouvant contenir jusqu'à 6 niveaux d'index dans les index.

Un exemple d'index direct est l'index génital, qui examine l'impact des androgènes par rapport aux œstrogènes au niveau tissulaire. C'est un rapport de deux des 17 biomarqueurs : globules rouges et globules blancs.

$$\begin{aligned} \text{Index génital} &= \text{Globules rouges/Globules blancs} \\ &= \text{Activité tissulaire des androgènes relative} \\ &\quad \text{à celle des œstrogènes} \end{aligned}$$

Un exemple d'index indirect est l'index thrombosique qui exprime le risque de phénomènes thromboemboliques soudains :

$$\text{Index thrombosique} = \left(\frac{\text{Index thrombogénique}}{\times \text{Index d'histamine évoqué}} \right) / 10 \times \text{Index génital}$$

Les index indirects sont des métaindex complexes composés de plusieurs autres index. Par exemple, nous pouvons ouvrir l'index thrombogénique et remplacer l'équation de base par les facteurs-clés liés au risque thromboembolique :

$$\text{Index thrombosique} = \left(\frac{\text{Index de remodelage osseux}}{\times \text{Index d'apoptose}} \right) / 10 \times \text{Index de nécrose} \times \text{Index d'histamine évoqué} \times \text{Index génital}$$

Les événements ischémiques aigus qui entraînent une mort subite d'origine cardiaque surviennent souvent dans les artères qui présentent une légère occlusion (artères coronaires) et une calcification minimale de la plaque. Ni le score calcique par tomodensitométrie ni l'angiographie ne seront capables d'identifier les patients les plus à risques. Typiquement, ces événements se produisent chez les sujets de moins de 60 ans présentant des facteurs de risque minimes et le dépistage ne sera pas en mesure d'identifier ceux qui sont à risque réel [104]. La capacité de rassembler les facteurs connus liés à la formation de thrombus et à la rupture de la plaque calcaire peut aider

à identifier les patients les plus en danger de mort cardiaque subite ou d'ischémie aiguë en fonction de facteurs fonctionnels plutôt que structurels.

Les relations mathématiques dans l'index expriment que le risque thrombo-embolique est le résultat d'une triade de facteurs qui sont nécessaires mais insuffisants : 1) le risque de formation de thrombus qui peut survenir en raison d'une nécrose [105-107] ou de l'apoptose [104], 2) l'activité de l'histamine [108-110], et 3) des androgènes élevés [111-119] représentés par l'index génital (androgènes/oestrogènes) au numérateur, ce qui est en accord avec les mécanismes physiopathologiques connus du phénomène thromboembolique.

En résumé, l'évaluation de l'activité biologique d'un élément par rapport à un autre est bien connue en médecine. Cela aide à contextualiser la pertinence d'un résultat par rapport à un autre. La biologie des fonctions est composée d'index directs où les biomarqueurs individuels sont liés les uns aux autres. Elle est faite aussi d'index indirects dans lesquels les index directs et les différents biomarqueurs qui les constituent sont corrélés les uns avec les autres pour faire apparaître une activité biologique de plus en plus complexe et de nature multifactorielle. La majorité des index de la biologie des fonctions sont des index indirects qui évaluent la fonction d'unités d'activité par rapport à d'autres unités.

Base expérimentale et clinique des biomarqueurs utilisés en biologie des fonctions

L'endobiogénie et la biologie des fonctions sont fondées sur quatre concepts scientifiques connus et généralement acceptés : 1) la physiologie humaine est complexe, multifactorielle et elle présente les propriétés d'un système ; 2) le système endocrinien gère le métabolisme, qui est la base du maintien de la vie ; 3) l'activité métabolique gérée par le système endocrinien entraîne la production de biomarqueurs qui reflètent la réalisation fonctionnelle d'aspects spécifiques du métabolisme ; et 4) la relation des biomarqueurs entre eux dans des ratios (index) permet de contextualiser un type de fonction par rapport à un autre, que ce lien soit de nature anatomique, séquentielle, chronologique, biochimique, etc.

Comme on le verra plus loin, la relation entre diverses hormones et des biomarqueurs particuliers est un fait bien établi depuis longtemps et fondé sur la physiologie moderne et la méthode scientifique. Les index composés à partir de ces biomarqueurs ont été obtenus par un raisonnement inductif et confirmés par plus de 30 ans de pratique clinique. Les index n'ont pas été validés individuellement par des publications évaluées par les pairs. Cependant, il va de soi que si la corrélation de chaque biomarqueur avec l'activité endocrinienne est suffisamment démontrée, alors il est possible qu'un tel système de modélisation biologique permette une évaluation plus valide de l'activité biologique.

Moelle osseuse : numération formule sanguine

La vie est une dynamique permanente assurée par la circulation du sang. Le plasma sanguin est un canal de transmission de l'information, un système de distribution d'éléments nutritifs et

un solvant des déchets métaboliques, mais ce sont les éléments cellulaires – les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes – qui permettent de gérer l'oxygène, d'assurer la défense du corps, de le guérir et de le protéger. Le système endocrinien en tant que gestionnaire du métabolisme détermine le taux de production des éléments cellulaires fabriqués par la moelle osseuse. Le sang est ainsi le fondement de la vie, et le système endocrinien en tant que gestionnaire de celui-ci est le gérant. La connaissance des fonctions des cellules sanguines permet de révéler comment le système endocrinien gère la vie.

Dans la biologie des fonctions, plus de 60 % des biomarqueurs utilisés proviennent uniquement des éléments cellulaires du sang fabriqués dans la moelle osseuse (*voir tableau 15-I*). La numération formule sanguine (NFS) constitue alors la base de la biologie des fonctions. Les androgènes et les oestrogènes stimulent la prolifération des globules rouges et celle des globules blancs. Ainsi, les hormones sexuelles sont-elles le fondement de la NFS – et donc de la vie – et le point initial d'étude de la biologie des fonctions. Le stroma osseux, discuté ci-dessous, assure trois rôles-clés : la protection et l'alimentation de la moelle osseuse, la régulation et l'assistance dans la gestion globale de l'énergie, et la communication de l'état du terrain périphérique au système nerveux central [120-122]. Les rôles des androgènes, puis ensuite des oestrogènes, comme base de la vie sont évidents dès le moment de la conception. Pendant les 17 premiers jours, la mère partage ses hormones avec l'embryon. Au 18^e jour de la vie, le sac vitellin devient la première source endogène de globules rouges [123, 124]. Riche en récepteurs en androgènes, le sac vitellin stimule l'érythropoïétine qui joue elle-même un rôle dans la maturation des globules rouges du sac vitellin [124], établissant ainsi le rôle-clé des androgènes dans la fondation de la structure [125], alors que le foie est une source intermédiaire de globules rouges [123] également sous la gestion des androgènes [126]. À partir de la 34^e semaine de gestation et tout au long de la vie, la moelle osseuse, stimulée par les androgènes et les oestrogènes, devient la source de la majorité des cellules sanguines [127].

En résumé, l'activité des androgènes et des oestrogènes se reflète dans la production des globules rouges et blancs par la moelle osseuse. L'évaluation de cette activité, appelée index génital, est utilisée dans la majorité des index de la biologie des fonctions. Accepter l'hypothèse que les globules rouges sont un biomarqueur de l'activité androgénique et que le nombre total de globules blancs constitue un biomarqueur de l'activité des oestrogènes au niveau des tissus, c'est accepter le socle qui fonde la majorité des index de la biologie des fonctions.

Globules rouges

Introduction

Sur la base d'études menées au cours des 50 dernières années, nous avons conclu que les globules rouges reflètent l'activité des androgènes au niveau tissulaire. Ici, l'os en tant que site de production des globules rouges représente le niveau général présumé de l'activité des androgènes sur d'autres tissus. Cette hypothèse est en outre affinée par des index qui tiennent compte d'autres facteurs. Des études ont démontré que l'administration d'androgènes stimule

l'érythropoïèse [89, 93-95, 128-130]. L'utilisation des globules rouges comme marqueur de la fonctionnalité des androgènes peut s'avérer plus pertinente cliniquement que les mesures quantitatives, pour quatre raisons : études contradictoires sur les taux sériques des androgènes et leurs effets cliniques, nature complémentaire des œstrogènes, rôle des effets génomiques et non génomiques, et variations génétiques dans la conversion intracellulaire des androgènes (*voir Chapitre 7*).

Limites des mesures quantitatives des androgènes

De nombreuses études ont corrélé des taux élevés d'androgènes sériques, de globules rouges ou des deux à l'hypertension [131-134], à la formation de thrombi [111-119], à l'altération de la sensibilité à l'insuline [135, 136], et à la résistance à l'insuline [137]. Cependant, de faibles taux sériques d'androgènes ont également été associés aux mêmes troubles [138-141]. Par exemple, alors que les androgènes sont associés à la dyslipidémie, ils ont également été associés à une réduction des triglycérides et du LDL [112]. Ainsi, l'évaluation du taux sérique des androgènes peut conduire à des erreurs d'interprétation.

Rôle protecteur des œstrogènes ?

Pendant des années, on a cru, sans preuves solides, que la mortalité cardiovasculaire retardée chez les femmes était due à un effet protecteur des œstrogènes. Des études prospectives sur la supplémentation en œstrogènes ont démontré non seulement que les œstrogènes apportés ainsi ne présentaient aucun avantage, mais qu'ils augmentaient le risque d'événements cardiovasculaires [142-144]. L'absence d'effets protecteurs définitifs des œstrogènes et les conséquences nocives de taux sériques faibles comme élevés des androgènes chez certains hommes, mais pas chez d'autres, suggèrent que c'est le rapport relatif des androgènes aux œstrogènes qui est cliniquement pertinent, et non leur valeur quantitative absolue.

Les androgènes sont-ils nocifs en eux-mêmes ?

Des études suggèrent que les androgènes seuls ne sont pas prédictifs de la durée de vie ou du risque de décès par maladie cardiovasculaire chez les hommes [145-147] ou chez les femmes [148-151]. Au contraire, les androgènes semblent n'être que l'un des nombreux facteurs impliqués dans l'interaction complexe des pilotes endocriniens du métabolisme qui influencent le développement, la progression et la gravité d'un large éventail de troubles, de la maladie vasculaire [131, 152] à la maladie d'Alzheimer [153]. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles les évaluations reposant uniquement sur les mesures des androgènes sériques ont été paradoxales ou contradictoires.

Détermination de la fonction des androgènes : effets génomiques et non génomiques

Les androgènes, comme la plupart des autres hormones stéroïdiennes, ont des effets génomiques et non génomiques [154]. La capacité d'évaluer l'impact relatif des effets non génomiques *versus* génomiques chez un individu particulier peut aider à résoudre l'éénigme de savoir si une activité haute ou faible des androgènes est protectrice ou nuisible.

Les effets génomiques des androgènes ont été associés à leur taux sérique. Contrairement aux effets non génomiques, ils prennent des heures pour se produire, et sont liés à de nombreux effets connus associés aux androgènes, et réputés dangereux lorsque ceux-là sont déréglés. Ces effets comprennent la prolifération des muscles lisses, la vasorelaxation, l'accroissement de la migration des monocytes et de la production de cellules spumeuses, et l'augmentation de l'apoptose [154].

Les effets non génomiques se manifestent en quelques secondes. On pense que les mécanismes d'action font intervenir un nouveau récepteur transmembranaire, une activation du second messager, et des récepteurs de la globuline qui lient les hormones sexuelles. Beaucoup d'effets non génomiques des androgènes sont physiologiquement bénéfiques, et ils expliquent les effets protecteurs des androgènes observés dans les études. Ils comprennent la relaxation du muscle lisse, l'augmentation de la transmission du signal neuro-musculaire par régulation du calcium, l'amélioration de la neuroplasticité, la prolifération et la migration cellulaires, et la modulation des effets transcriptionnels des récepteurs classiques des androgènes [155, 156]. Ce qui est cliniquement pertinent, c'est que ces effets non génomiques ne peuvent pas être stoppés par des médicaments qui bloquent l'activité des récepteurs aux androgènes. Cela peut expliquer deux constatations : 1) la variabilité de la sensibilité aux anti-androgènes ; 2) les facteurs de risque et de protection contre la maladie ne peuvent être évalués de manière fiable par la mesure quantitative des androgènes sériques, de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ou du taux des androgènes libres car leurs effets ne dépendent pas uniquement de l'activité des récepteurs.

Déterminer la fonction androgénique : voies métaboliques

Il existe un certain nombre d'autres facteurs qui compliquent la comparaison des niveaux quantitatifs de testostérone (libre ou totale) avec la fonctionnalité androgénique. Des études récentes ont démontré, *in vitro* ainsi qu'*in vivo*, une variabilité entre les sexes dans la sensibilité et la concentration des récepteurs aux androgènes dans divers tissus [157]. Environ 5 % de la testostérone sont convertis dans les cellules en dihydrotestostérone (DHT) ou en œstrogènes.

En résumé, les effets propres de la testostérone sur le corps peuvent varier selon : (1) les effets génomiques, (2) les effets non génomiques, (3) la concentration des récepteurs, et (4) la tendance de la conversion intracellulaire entre la DHT et l'estradiol. L'effet net peut être une amplification d'effets génomiques ou non génomiques (DHT), ou un effet compensateur (œstrogènes). Par conséquent, nous croyons que les globules rouges peuvent être un biomarqueur utile qui reflète le degré global de la fonctionnalité tissulaire des androgènes lorsqu'il est évalué par rapport à d'autres facteurs (discutés ci-dessous).

Globules blancs

Introduction

Les globules blancs, également connus sous le nom de leucocytes, sont des éléments sanguins qui mûrissent dans la moelle osseuse puis entrent dans la circulation. Ils se répartissent en cinq types de cellules qui proviennent

d'un précurseur hématopoïétique commun. Ils se différencient en neutrophiles, en monocytes, en éosinophiles, en basophiles et en lymphocytes. Les œstrogènes stimulent la prolifération des leucocytes dans la moelle osseuse [54] La leucocytose est associée à des états où les œstrogènes sont élevés tels que la grossesse [158], l'auto-immunité [159] et pendant la phase aiguë des infections. Ainsi, nous croyons que le nombre total de globules blancs peut être considéré comme reflétant l'effet tissulaire fondamental des œstrogènes dans tout le corps.

Limites des mesures quantitatives des œstrogènes

Les défis de l'évaluation du rôle des œstrogènes dans la physiologie humaine sont beaucoup plus grands que pour les androgènes, ce qui explique pourquoi des aspects spécifiques de l'activité des œstrogènes nécessitent plus d'un seul biomarqueur (discuté ci-dessous).

L'activité œstrogénique est complexe, variée et fondamentale pour la vie humaine. Elle implique des fonctions endocriniennes et métaboliques, à la fois génomiques et non génomiques. De tous les stéroïdes sexuels, les œstrogènes métaboliques nécessitent le plus grand nombre de conversions métaboliques, étant dérivés comme suit : du cholestérol à la progestérone, aux androgènes et aux œstrogènes. Les œstrogènes peuvent être produits dans les ovaires, dans les glandes surrénales et dans divers tissus par des conversions périphériques [160, 161]. Le schéma particulier de la production des œstrogènes (centrale *versus* périphérique, surréaliennes *versus* gonadiques *versus* hépatique) varie en fonction des facteurs héréditaires, de l'âge, du statut de parturition et est affecté par les perturbateurs endocriniens [160-163].

Il existe plusieurs formes actives des œstrogènes (œstrone, œstradiol et œstriol) ainsi que divers degrés d'activité des métabolites œstrogéniques. On a identifié deux types de récepteurs aux œstrogènes (alpha, bêta) dont l'activité s'oppose à la prolifération cellulaire et de diverses fonctions métaboliques. De même, des polymorphismes génétiques interviennent dans le métabolisme enzymatique P450 des œstrogènes et dans la sensibilité, la concentration et le taux d'activité de l'aromatase ainsi que dans les effets non génomiques qui, au total, ont tous un impact sur les effets des œstrogènes [164-170]. Dans leur revue du métabolisme des œstrogènes, Zhu et Connery concluent :

Les études qui identifient les facteurs génétiques et environnementaux qui influencent le métabolisme des œstrogènes sur ou près des récepteurs aux œstrogènes dans les cellules cibles peuvent être d'une importance considérable car ces facteurs pourraient profondément modifier les effets biologiques des œstrogènes de façon complexe en fonction des voies métaboliques affectées et des activités biologiques des métabolites qui sont formés. De tels effets n'ont pas besoin d'être associés à un profil modifié des métabolites des œstrogènes dans le sang ou dans l'urine. [167]

Œstrogènes : bénéfiques ou nocifs ?

Comme pour les androgènes, les essais cliniques sont contradictoires au sujet des effets bénéfiques ou nocifs des œstrogènes sur l'organisme. Le rôle protecteur des œstrogènes dans les maladies cardiovasculaires a été remis en question, comme nous l'avons vu plus haut (voir androgènes) [142-144, 160]. En ce qui

concerne le cancer, les œstrogènes peuvent favoriser ou réduire le risque de cancer par leur propre action et conjointement avec d'autres hormones [171-174]. La nature contradictoire des effets des œstrogènes sur la longueur des télomères et le rôle de la longueur des télomères dans le cancer constituent un autre bon exemple des limites de la mesure quantitative des hormones et des théories qui fondent l'approche des maladies sur une cause unique. On sait que les œstrogènes augmentent la longueur des télomères. On a observé aussi que chez les femmes la longueur la plus grande apparaît lorsque l'hormone folliculostimulante et les œstrogènes atteignent leur niveaux les plus hauts pendant le cycle menstruel [175]. Il a été démontré que la longueur des télomères est positivement corrélée au taux d'apoptose et inversement associée au risque de cancer. Cependant, les œstrogènes provoquent également la leucocytose, qui est associée à une longueur plus courte des télomères, avec moins d'apoptose et un risque accru de cancer [175, 176]. En conséquence, la longueur des télomères seule, tout comme les niveaux quantitatifs des œstrogènes, ne semblent pas être des indicateurs suffisants pour évaluer les effets globaux des œstrogènes sur le terrain.

Arguments en faveur de l'utilisation de plusieurs biomarqueurs des œstrogènes

En conclusion, les œstrogènes sont de diverses origines, possèdent différents taux de métabolisme, des concentrations et des densités de récepteurs qui changent tout au long de la vie. Ils peuvent modifier l'action d'autres hormones dans l'organisme qui, elles aussi, peuvent modifier leurs activités et être brouillés par les perturbateurs endocriniens. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les taux sériques et urinaires des œstrogènes et de leurs métabolites ne sont peut-être pas des moyens de mesure suffisamment sensibles ou spécifiques des effets des œstrogènes.

Sur la base de données expérimentales et d'études cliniques, nous émettons l'hypothèse que les effets fonctionnels spécifiques des œstrogènes peuvent être déduits par l'évaluation de biomarqueurs sériques particuliers, ainsi que conjointement avec d'autres biomarqueurs dans des ratios de plus en plus complexes. Dans la biologie des fonctions, cette évaluation de la fonction œstrogénique est réalisée en évaluant six biomarqueurs différents : 1) le nombre total de globules blancs, 2) le pourcentage de neutrophiles, 3) le pourcentage de monocytes, 4) le pourcentage de lymphocytes, 5) la thyréostimuline (TSH), et 6) l'ostéocalcine sérique. Parmi ceux-ci, les globules blancs sont utilisés comme marqueur général des effets globaux des œstrogènes sur les tissus, et sont les plus fondamentaux. Grâce à l'utilisation de l'index génital ou de sa variation, l'index génital corrigé (voir index indirects), les globules blancs peuvent être utilisés pour évaluer le rôle structurel, fonctionnel et adaptatif des œstrogènes dans le corps.

Neutrophiles

Les neutrophiles sont un type de leucocytes qui proviennent des granulocytes de la moelle osseuse. Alors que le nombre total de leucocytes reflète les effets globaux des œstrogènes sur les tissus, nous émettons l'hypothèse que les neutrophiles peuvent être utilisés pour évaluer des aspects particuliers de l'activité œstrogénique, à savoir la régulation immunitaire et l'anabolisme des tissus.

Le rôle des neutrophiles est de participer à la réponse immunitaire de l'organisme aux agresseurs. Cela peut se produire par l'inflammation [177] ou la phagocytose des microbes et des débris cellulaires [178]. La neutrophilie, qu'elle soit absolue ou relative, est associée à l'anabolisme des tissus comme pendant la grossesse [177], la cicatrisation [179], les maladies auto-immunes [180-182] et le cancer [183-187]. Les œstrogènes sont associés à ces mêmes événements : la prééclampsie [177], les maladies auto-immunes [188] et le cancer [166], ainsi que la cicatrisation des plaies [189-194]. La majorité des patients qui souffrent d'une maladie auto-immune sont des femmes, ce qui implique le rôle des œstrogènes dans son étiologie. Le début d'un tel type d'affection survient fréquemment pendant la période du péri-partum, et les poussées qu'elle connaît démarrent souvent pendant la grossesse, état pendant lequel les taux d'œstrogènes augmentent jusqu'à 100 fois par rapport aux taux des femmes non gravides [195, 196].

Les neutrophiles présentent habituellement une demi-vie courte, de 3 à 6 heures, ce qui nécessite leur production constante par la moelle osseuse pour maintenir des taux circulants normaux. Les œstrogènes affectent les populations de neutrophiles de deux façons. Ils augmentent la production totale de neutrophiles dans la moelle osseuse [197] et ils inhibent l'apoptose des neutrophiles circulants, ce qui augmente le pourcentage relatif de neutrophiles dans la formule leucocytaire, même lorsque le nombre de leucocytes est dans les limites normales, c'est-à-dire dans des états non infectieux [81]. Les œstrogènes gèrent la production et le maintien des neutrophiles, et ainsi ils commandent un aspect particulier de l'immunité liée à l'inflammation, à la défense de l'hôte, à l'auto-immunité et au cancer. Par conséquent, les neutrophiles peuvent être considérés comme un biomarqueur du rôle des œstrogènes dans les activités immuno-ologiques, inflammatoires et anaboliques de l'organisme.

Monocytes

Les monocytes sont des globules blancs dérivés de monoblastes de la moelle osseuse. Ils jouent un rôle important dans le système immunitaire en luttant contre les organismes étrangers dans le sang par la phagocytose et par la libération de cytokines pro-inflammatoires. Après 24-72 heures de circulation, ils migrent dans le tissu extravasculaire, où ils se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques (histiocytes).

Typiquement, les monocytes représentent 3 à 8 % de la population leucocytaire totale. La FSH stimule la production des œstrogènes et les œstrogènes suppriment la production de monocytes [198]. Pendant le temps d'attente de la réponse œstrogénique à la FSH, les monocytes jouent un rôle dans l'anabolisme en libérant des facteurs de croissance humaine [199, 200] qui stimulent la cicatrisation des plaies. Au cours de l'adaptation, comme les taux de FSH et d'œstrogènes augmentent, le nombre de monocytes diminue, ce qui indique une réponse anabolique des œstrogènes proportionnelle à l'activité anti-anabolique initiale du cortisol, réduisant ainsi le besoin de monocytes. Plus la numération des monocytes est faible, plus l'influence de la FSH et des œstrogènes sur la réponse d'adaptation est grande, mais cela nécessite une évaluation par rapport au nombre d'éosinophiles, qui reflète le rôle de l'ACTH sur la stimulation de la surrénales comme sur d'autres facteurs (*voir index d'adaptation*).

Au contraire, la monocytose est inversement corrélée à l'efficacité relative de la FSH dans la stimulation de la production des œstrogènes. Pendant la ménopause, on observe une monocytose [201]. Celle-ci reflète aussi une insuffisance relative ou absolue de l'activité des œstrogènes pendant l'adaptation [202] et est associée à un risque accru de mortalité dans de nombreuses maladies marquées par un dérèglement du système immunitaire, telles que le lupus [203], l'autisme [204], l'asthme [205], les états septiques [206], l'athérosclérose [207], l'infarctus du myocarde [208], les troubles myéloprolifératifs et les leucémies [209-214]. Ainsi, la monocytose implique un terrain qui est plus favorable à l'inflammation et aux états immunitaires altérés ; en d'autres termes, un terrain de dysadaptation de l'activité œstrogénique. Comme la biodisponibilité des œstrogènes et celle des androgènes sont inversement liées l'une à l'autre en raison de l'activité de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) [215] et que la monocytose reflète une insuffisance relative des œstrogènes pendant l'adaptation, la monocytose reflète également une activité androgénique périphérique plus prédominante relativement à celle des œstrogènes [216].

Éosinophiles

Les éosinophiles constituent une sous-population de globules blancs. Fondamentalement, le rôle de l'éosinophile est de servir de méthode indirecte d'adaptation et de congestion lorsque la réponse corticosurrénalienne n'est pas suffisamment adaptée aux besoins de l'organisme. Alors que les œstrogènes, comme indiqué ci-dessus, ont un effet général sur la prolifération de tous les types de leucocytes *dans la moelle osseuse*, c'est l'ACTH et le cortisol qui affectent les niveaux des éosinophiles *circulants*. Le degré et l'intensité de l'activité de l'ACTH sur le cortex surrénalien sont proportionnels au taux d'éosinophiles circulants. Ainsi, plus la sollicitation par l'ACTH de l'activité surrénale est grande, plus l'augmentation des éosinophiles est importante [217, 218]. L'éosinophilie, qu'elle soit relative ou absolue, est proportionnelle au degré d'insuffisance surrénalienne, qui est, elle, proportionnelle à la demande en ACTH et inversement proportionnelle à l'efficacité du cortisol [219, 220].

[D'autre part, le cortisol est inversement proportionnel au nombre d'éosinophiles circulants car il réduit leur nombre de trois façons : (1) suppression de leur maturation, de leur recrutement et de leur survie [221] ; (2) séquestration des éosinophiles matures dans les organes lymphoïdes [222] ; et (3) stimulation de l'apoptose des éosinophiles par une régulation transcriptionnelle à la hausse (activation) [108]. Plus le taux de cortisol circulant est élevé, plus le nombre d'éosinophiles est faible. Plus l'activité du cortisol circulant est faible, plus le nombre d'éosinophiles est élevé.]

Bien que les éosinophiles ne puissent pas remplacer les rôles complexes que joue le cortisol dans l'organisme, ils sont à même de compenser en partie certaines de ses fonctions adaptatives par rapport à la modulation immunitaire. Les éosinophiles ont des effets antimicrobiens directs grâce à la production d'enzymes RNase [223-232] et la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Ils sont immunomodulateurs par la présentation d'antigènes aux lymphocytes T [233-239].

Ils constituent une source indirecte d'histamine qui module le système immunitaire [240, 241].

En résumé, le nombre d'éosinophiles est utilisé dans la biologie des fonctions pour évaluer l'intensité de la sollicitation ACTH de l'activité de la surrénales (corrélation positive) et l'efficacité relative de l'activité du cortisol (corrélation négative). Moins la réponse d'adaptation est efficace, plus le taux de cortisol circulant est bas, plus le rôle de l'ACTH dans la restimulation du cortex surrénal est grand et plus le nombre d'éosinophiles circulants est élevé. Les éosinophiles contribuent également à l'évaluation de l'inflammation, de la thrombose, de l'immunité et d'autres activités.

Basophiles

Les basophiles sont les moins nombreux de tous les globules blancs. Ils ont été comparés aux mastocytes circulants et jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée, en particulier contre les allergènes [242] et les parasites [243]. Ils partagent des récepteurs similaires aux éosinophiles, tels que l'éotaxine, et peuvent servir de méthode de troisième recours pour adapter la réponse cortico-surrénaliennes aux agresseurs face à une réponse insuffisante du cortisol et des éosinophiles. Ils se trouvent en forte concentration dans la circulation et dans les espaces extracellulaires de la peau et des poumons chez les patients atteints de maladie atopique [244]. Le pourcentage de basophiles dans la NFS est utilisé directement dans un seul index de la biologie des fonctions, mais indirectement dans tous les index dans lesquels le nombre total de globules blancs est utilisé.

Lymphocytes

Les lymphocytes sont un sous-ensemble des leucocytes qui sont les médiateurs de l'immunité. Ils se répartissent en trois sous-ensembles : les tueurs naturels (NK), les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les cellules NK font partie du système immunitaire inné. Elles inspectent et attaquent directement les virus et les tumeurs. Les cellules T et B constituent le système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes T gèrent l'immunité cellulaire par la sécrétion de cytokines, régulent l'activité d'autres cellules immunitaires et lysent les cellules infectées par les virus. Les lymphocytes B forment des anticorps spécifiques à un agresseur particulier et conservent une mémoire de l'agresseur en cas d'agression future. Les lymphocytes jouent un rôle dans la surveillance du cancer, l'immunité et l'auto-immunité. La quantité des lymphocytes circulants totaux peut être liée à trois facteurs : le cortisol, les œstrogènes et la TSH.

Le cortisol est inversement proportionnel au nombre de lymphocytes. Il réduit la concentration circulante des trois sous-types de lymphocytes et il augmente leur destruction [245-248]. Les œstrogènes sont également inversement liés aux lymphocytes. Il existe plusieurs sources de données probantes et d'observations cliniques qui le démontrent. Les œstrogènes inhibent directement la prolifération des lymphocytes [249]. Dans les états à forte activité œstrogénique, tels que la grossesse, il existe une suppression relative de la prolifération lymphocytaire afin de réduire l'attaque immunitaire de la mère contre le fœtus [158]. Les troubles auto-immuns

se produisent de manière disproportionnée chez les femmes, qui tendent à avoir des niveaux plus élevés de l'activité et de la variabilité œstrogénique [157]. Il existe un risque supplémentaire de développer une maladie auto-immune dans le péri-partum lorsqu'il existe un terrain d'hyperœstrogénie et d'hyperstimulation thyroïdiennes [250, 251]. Les œstrogènes augmentent l'infiltration des lymphocytes dans divers tissus, réduisant ainsi le taux de lymphocytes circulants [157].

La relation entre la TSH sérique et les lymphocytes périphériques est positivement corrélée aux besoins métaboliques de l'organisme et à la mesure selon laquelle la TSH est utilisée pour moduler l'activité thyroïdiennes [252, 253]. Lorsque le nombre de lymphocytes est élevé, le taux sérique de la TSH a également tendance à être élevé et l'organisme à avoir un besoin accru de l'activité de la thyroïde. Par exemple, dans l'hypothyroïdisme infraclinique, il existe un appel accru à la TSH pour stimuler la thyroïde. Ces patients ont un nombre élevé de lymphocytes et ce de façon relative ou absolue par rapport aux patients euthyroïdiens. Lorsque la demande en hormones thyroïdiennes de l'organisme a été réglée par un apport exogène de thyroxine, le nombre de lymphocytes diminue par rapport à leur niveau antérieur à cette prescription [254].

Dans les cas de suractivité thyroïdiennes, tels que la maladie de Graves (Basedow) ou l'auto-immunité, la thyroïde a un appel moindre à la stimulation par la TSH. On constate que les lymphocytes du sang périphérique sont diminués chez ces patients, bien que pas systématiquement [255]. Comme nous le montrons ci-dessous, d'autres évaluations de la fonction thyroïdiennes (voir lactate déshydrogénase et créatine phosphokinase) permettent de mieux contextualiser l'efficacité thyroïdienne.

En résumé, les lymphocytes sont inversement liés au degré d'activité du cortisol et des œstrogènes dans l'adaptation et l'anabolisme tissulaire. Plus le degré d'expression du cortisol est élevé et/ou plus la prédominance de l'activité œstrogénique est élevée, plus le taux de lymphocytes est bas. Les lymphocytes sont directement liés au niveau d'appel à la TSH pour réguler la fonction thyroïdiennes. Plus le nombre de lymphocytes est élevé, plus l'appel à la TSH est important et souvent plus le degré de l'insuffisance thyroïdiennes est élevé. Inversement, plus le nombre de lymphocytes est faible, plus la TSH est efficace dans la modulation de l'activité thyroïdiennes, quel que soit le taux de TSH dans le sérum.

Plaquettes

Les plaquettes sont des cellules sanguines circulantes qui proviennent des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Les plaquettes ont quatre fonctions principales dans le corps : l'hémostase, la réparation et la croissance des tissus conjonctifs, le transport de divers facteurs et la modulation de l'inflammation. La fonction hémostatique des plaquettes a été observée depuis plus de 120 ans et est bien caractérisée [256]. Les plaquettes sécrètent de nombreux facteurs de croissance pour la régénération du tissu conjonctif une fois l'hémostase accomplie, y compris le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), les facteurs de croissance insulinomimétique (IGF-1 et 2), le facteur de croissance des fibroblastes et d'autres [257, 258].

En général, les plaquettes sont des absorbeurs de nombreux facteurs présents dans le sang, tels que les facteurs de coagulation et le calcium, ce qui leur permet de participer à l'activité hémostatique immédiate [259]. De plus, les plaquettes servent de transporteur primaire de la sérotonine à partir des cellules entériques où elles sont produites. La sérotonine facilite la motilité intestinale et l'absorption des glucides [260]. Elle joue également un rôle important dans la régulation de la densité osseuse [120, 261-263]. Ainsi, les plaquettes contribuent à ces activités physiologiques en tant que transporteur de la sérotonine. Elles participent à l'activité pro-inflammatoire en adaptant les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs par l'intermédiaire de l'expression des chimiokines et des cytokines, et par l'interaction récepteur-récepteur avec les leucocytes [264]. Elles contiennent également de l'histamine qui est sécrétée avant le déclenchement de l'agrégation [265]. Dans la biologie des fonctions, après le nombre total de globules blancs et de globules rouges, les plaquettes sont le biomarqueur le plus important dérivé de la moelle osseuse. Dans l'index Starter (*voir ci-dessous*) elles sont utilisées pour corriger l'index génital (globules rouges/ globules blancs) afin d'évaluer le rôle des hormones génitales au cours de l'adaptation. L'index génital corrigé est utilisé dans plus de 50 % des index de la biologie des fonctions. Les plaquettes ainsi que d'autres facteurs sont utilisés pour évaluer l'activité de l'histamine, le risque de thrombose, le phénomène thromboembolique, l'activité de l'adrénaline et l'activité sérotoninergique périphérique.

Hémoglobine

L'hémoglobine est une métalloprotéine présente dans les globules rouges. Chaque globule rouge contient quatre sous-unités d'hémoglobine avec une molécule de fer au centre de chaque sous-unité d'hémoglobine. Le rôle principal de l'hémoglobine est de lier et de fournir l'oxygène des poumons aux tissus et de lier et de libérer le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons. Ainsi, l'hémoglobine joue un rôle dans l'équilibre acide-base ainsi que dans la gestion de l'apport d'oxygène.

L'hémoglobine (Hg) est un déterminant important de la teneur en oxygène du sang artériel, basé sur l'équation du calcul de la teneur en oxygène artériel (C_A) :

$$C_A = \left[Hg \text{ (g/dL)} \times 1,34 \times \text{Saturation artérielle du sang (pourcentage)} \right] + [0,0032 \times \text{Pression partielle en oxygène (torr)}]$$

Pour une saturation donnée du sang et un taux de consommation donné d'oxygène, plus la teneur en hémoglobine est faible, plus la teneur en oxygène sera faible. En conséquence, plus le débit cardiaque doit augmenter pour maintenir un débit d'oxygène équivalent. Cela peut être exprimé dans l'équation suivante, basée sur un réarrangement de l'équation de Fick :

$$Q = (VO_2 / (C_A - C_V)) \times 100$$

où Q = débit cardiaque, VO_2 = consommation d'oxygène, C_A = teneur en oxygène artériel, et C_V = teneur en oxygène veineux.

Des études *in vivo* et cliniques démontrent que chez les enfants et les adultes, l'anémie ferriprive relance l'activité alpha-sympathique quelle que soit l'origine de l'anémie (génétique, hémorragique, rénale, aigüe ou chronique) induisant alors des maladies cardiovasculaires telles que le remodelage cardiaque et l'ischémie coronaire [266-271]. L'anémie semble modifier la réponse adaptative normale aux facteurs de stress, entraînant une sur-adaptation [272]. Sur la base de ces observations, nous émettons l'hypothèse que l'hémoglobine peut être considérée comme un marqueur de l'intensité de l'activité alpha-sympathique dans l'adaptation. Comme le syndrome d'adaptation général est initié par une décharge alpha-sympathique (c'est-à-dire, la noradrénaline) l'hémoglobine joue un rôle important et omniprésent dans la biologie des fonctions.

Enzymes dérivées du stroma osseux

Deux enzymes-clés dérivées du stroma de l'os sont l'ostéocalcine et l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline. En plus de leur activité sur l'os, elles ont des effets directs sur l'activité métabolique non osseuse. Ces biomarqueurs, de façon particulière, et le système squelettique, de façon générale, informent le système nerveux central de l'état du milieu interne en l'aident ainsi à moduler les capacités basales et adaptatives pour répondre aux besoins de l'organisme [120-122].

Ostéocalcine

L'ostéocalcine est une protéine non collagénique. Au sein du métabolisme squelettique, elle joue un rôle important dans l'ostéoblastie en fixant le calcium ionisé sur les cristaux d'hydroxyapatite. Dans son action non squelettique, l'ostéocalcine joue un rôle-clé dans la régulation et l'adaptation globales de l'énergie d'au moins trois façons :

- Régulation de la glycémie :** elle améliore la production et la sécrétion de l'insuline, et la sensibilité cellulaire à cette hormone, ainsi que le taux de métabolisme du glucose [121, 122, 273-275]
- Régulation des graisses :** elle augmente le métabolisme des adipocytes [121, 122, 275]
- Production d'ATP :** Elle augmente le nombre et l'efficacité des mitochondries, à la fois en partie par son rôle dans la régulation du glucose et indépendamment de ce rôle [121]

L'ostéocalcine sérique mesure la forme carboxylée inactive. Lorsqu'elle est décarboxylée en sa forme active, elle entre dans les tissus. Moins elle est active, plus les taux sériques sont élevés. Plus elle joue un rôle actif dans le métabolisme global, plus son niveau sérique est bas.

L'ostéocalcine régule diverses hormones anabolisantes et est soumise à leur régulation. L'ostéocalcine sérique est inversement proportionnelle aux facteurs de croissance insulinomimétiques (IGF) [276] et à l'activité oestrogénique. Les œstrogènes stimulent les ostéoblastes pour fixer le calcium, ce qui nécessite une ostéocalcine carboxylée active et entraîne une diminution de l'ostéocalcine décarboxylée sérique [277-279]. Le niveau de la TSH varie inversement au taux sérique d'ostéocalcine [280-282]. L'ostéocalcine sérique est directement liée à la croissance tumorale dans les tumeurs hormono-indépendantes et

hormono-dépendantes [283,284]. L'impact étendu de l'ostéocalcine sur la structure (les os) et la fonction (le métabolisme) du corps ne peut être sous-estimé, d'où son rôle-clé dans la biologie des fonctions, où elle est impliquée dans plus de 60 % des index.

Isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline

Les phosphatases alcalines sont des enzymes hydrolytiques qui fonctionnent dans un environnement alcalin. Elles hydrolysent les phosphates pour être (ré)utilisés dans la formation des protéines et des nucléotides, ainsi que dans la minéralisation des os. Bien que présentes dans tous les tissus, elles sont concentrées dans le foie et les voies biliaires, les os, l'intestin et le placenta, pour lesquels des isoenzymes ont été identifiées [285].

L'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline osseuse (PAO_i) est présente dans la membrane plasmique des ostéoblastes. C'est un indicateur de la minéralisation osseuse [286] et du remodelage osseux. La PAO_i est influencée par les hormones thyréotropes dans la gestion de la densité osseuse [281]. Elle est inversement associée à l'efficacité des IGF [287, 288] mais la force de cette association dépend également d'autres facteurs. Sa relation aux IGF implique une relation entre son taux sérique et toutes les activités dans lesquelles la famille des IGF joue un rôle : la production d'énergie par la régulation de l'entrée du glucose dans la cellule, la perméabilité membranaire, la production de radicaux libres, la production d'ATP, l'inflammation, etc. Elle est également un indicateur de la croissance dérégulée et est associée à la leucémie lymphocytaire aiguë, à la maladie de Paget et aux métastases osseuses des cancers [285].

Enzymes systémiques

Créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme qui gère les besoins énergétiques très intenses de l'organisme. Elle gère l'état homéostasique entre l'ATP et l'ADP et la réserve de phosphate entre la créatine et la phosphocréatine. D'après des paradigmes de modélisation informatique et des expériences *in vitro*, c'est la phosphocréatine, et non l'ATP, qui porte la majeure partie de l'énergie produite par la phosphorylation oxydative des mitochondries dans le cytoplasme [289].

Lorsque la cellule a suffisamment d'ATP, elle donne un phosphate à la créatine, créant ainsi de la phosphocréatine et de l'ADP. La phosphocréatine est un réservoir stable de phosphate. Lorsque la cellule a besoin d'une augmentation immédiate d'ATP, la phosphocréatine donne un phosphate à l'ADP, qui devient alors l'ATP. Pendant les périodes d'augmentation soudaine de la demande métabolique dans l'ensemble du corps [290], et dans les tissus ayant des besoins énergétiques chroniquement élevés, il y a une demande accrue de CPK pour transférer le phosphate de l'ADP à l'ATP. Cela permet une disponibilité instantanée de l'énergie sans production d'ATP *de novo* [289]. L'enzyme CPK catalyse les deux réactions (Figure 15-2).

Les muscles squelettiques et cardiaques contiennent la plus grande concentration de CPK car ils ont les plus grands besoins d'adaptation ultra-aiguë d'énergie. En général, lorsque la réponse à une demande métabolique est insuffisante, les cellules meurent,

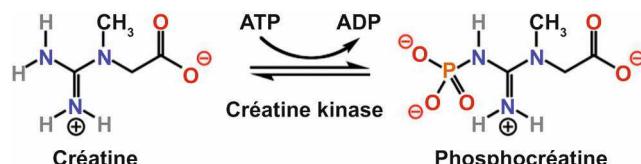


FIGURE 15-2. Interconversion d'ADP et d'ATP. L'enzyme créatine kinase permet à la phosphocréatine de donner une molécule de phosphate à l'ADP et de le convertir rapidement en ATP. La réaction est réversible et permet à l'ATP de donner un phosphate à la phosphocréatine pour le conserver en réserve. (Illustration par Boghog2 [Domaine public], Wikimedia Commons.)

soit par apoptose, soit par nécrose [291], ce qui génère dans les deux cas des quantités élevées de CPK dans le sérum. Cela est classiquement observé au cours de l'exercice [292] et pendant la rhabdomolyse [293]. Ainsi, la CPK sérique est proportionnelle au taux de renouvellement musculaire et au rôle métabolique des androgènes (qui anabolisent le muscle), mais pas de manière strictement linéaire ni comme seul déterminant de ces fonctions [294].

Des taux élevés de CPK dans le sérum sont également associés aux infarctus du myocarde [295], mais ils manquent de sensibilité et de spécificité en tant que biomarqueur isolé de l'infarctus aigu du myocarde [296]. Les biomarqueurs tels que le nombre total de globules blancs, le nombre total de neutrophiles et les plaquettes augmentent la sensibilité du diagnostic et l'indication du risque de mortalité, ce qui est cohérent avec la position que soutient l'endobiogénie selon laquelle de multiples biomarqueurs sont nécessaires pour évaluer avec précision les événements physiologiques complexes [297, 298].

Les niveaux de CPK sont en corrélation avec le degré du flux d'ATP dû à l'insuffisance de la phosphorylation oxydative, c'est-à-dire d'origine mitochondriale, mais, une fois encore, pas d'une manière strictement linéaire. En tant que méthode d'évaluation des déficiences oxydatives, les taux sériques de CPK seuls ne sont ni nécessaires ni suffisants, mais ils sont l'un des nombreux facteurs associés (*voir* index redox, ci-dessous) [291], comme cela est démontré dans les cas de syndrome de fatigue chronique où les patients ont une activité enzymatique cytochrome normale [299]. La dysfonction thyroïdienne infraclinique (DTI) a été associée à une morbidité et à une mortalité élevées dans le diabète et les maladies cardiovasculaires, qui sont tous deux des troubles liés à des états redox perturbés [300-302].

La CPK est inversement liée à l'activité métabolique thyroïdienne [303, 304] et peut être élevée dans l'hypothyroïdie et la DTI. Il a été démontré que la CPK est inversement proportionnelle aux taux de T3 libre et de T4 libre, tant dans le diagnostic que dans le traitement de l'hypothyroïdie [305, 306]. Cependant, chez tout patient particulier, la corrélation n'est pas linéaire, ce qui confirme la théorie endobiogénique selon laquelle l'expression quantitative des hormones thyroïdiennes n'est ni suffisamment précise ni fiable pour déterminer l'impact métabolique réel des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme cellulaire.

Lactate déshydrogénase

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme qui catalyse l'interconversion du pyruvate et du lactate (*voir* ci-dessous). La respiration aérobie qui utilise

le glucose comme substrat est la manière la plus efficace de produire de l'ATP dans les cellules. La voie préférentielle dans la cellule consiste à métaboliser le glycogène en glucose et en pyruvate. Le pyruvate est ensuite converti en acétyl-CoA, qui entre dans le cycle de Krebs. Lorsqu'il y a une insuffisance de coenzyme dans le cycle de Krebs et/ou du stress oxydatif, l'activité de la LDH augmente afin de convertir le pyruvate en lactate. Le lactate génère de l'ATP par métabolisme anaérobie, mais à un rendement beaucoup plus faible que celui obtenu avec le métabolisme aérobie du glucose. La LDH convertit également le lactate en pyruvate pour produire du glycogène comme stockage d'énergie pour une utilisation future (Figure 15-3).

La LDH est contenue en grandes quantités dans le foie (le site de stockage direct du glycogène), ainsi que dans le muscle cardiaque (un grand consommateur de glucose) ainsi que dans certains tissus et dans les globules rouges, mais se trouve dans le sérum à de faibles niveaux. Une élévation de la LDH dans le sérum représente un état d'oxydation altérée du glucose par rapport aux demandes de l'organisme, comme on le voit dans l'ischémie cardiaque [307, 308], le renouvellement musculaire [291], la croissance rapide des cellules et des tissus [309], l'hémolyse [310, 311] et le cancer [312-314].

Système endocrinien

Thyréostimuline

La thyréostimuline (TSH) est une glycoprotéine fabriquée et sécrétée par l'hypophyse antérieure. En médecine clinique, la TSH est considérée comme strictement intrathyroïdienne dans son activité de stimulation de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3), c'est-à-dire simplement comme un baromètre de la fonction thyroïdienne. Sur la base d'études plus récentes et de la théorie endobiogénique du terrain, les niveaux sériques de TSH ont des implications-clés intra- et extrathyroïdiennes qui devraient également être considérées si la signification clinique d'un niveau de TSH sérique doit être correctement contextualisée.

L'euthyroïdie est définie comme une fonction thyroïdienne normale qui se produit avec des taux sériques normaux de TSH et de T4. On a supposé que les niveaux de TSH et les niveaux sériques de T4 ont une relation linéaire inverse basée sur des boucles de rétroaction classique, et que cette relation est un indicateur fiable de la suffisance de régulation thyréotrope du métabolisme.

Il existe un nombre suffisant d'anomalies dans cette hypothèse pour soulever des questions sur sa validité. Par exemple, le syndrome euthyroïdien est défini comme un état clinique avec une fonction thyroïdienne normale et un taux de TSH normal, mais un taux *faible* de T4 sérique et de T3 sérique. L'hypo-thyroïdie infraclinique est une condition dans laquelle il existe un état hypo-thyroïdien fonctionnel basé sur un taux de TSH sérique élevé, mais un taux de T4 sérique normal. L'hyperthyroïdie infraclinique est un état hyperthyroïdien fonctionnel basé sur une valeur de TSH sérique inférieure à la limite normale, mais un taux de T4 sérique normal. Enfin, les patients avec des niveaux sériques normaux de TSH, T4 et T3 peuvent présenter des symptômes compatibles avec l'hypo- ou l'hyperthyroïdie. Voir la section Créatine phosphokinase pour une discussion plus approfondie de l'évaluation fonctionnelle de l'activité métabolique thyroïdienne.

Des études plus récentes démontrent que la TSH sérique n'a pas de relation log-linéaire avec la production thyroïdienne de la T4 libre (fT4) et de la T3 libre (fT3) (Figure 15-4). Dans leur évaluation de 3 223 patients non traités soumis à des tests thyroïdiens, Hoermann et al. ont trouvé une faible corrélation ($R^2 = 0,236$) entre la TSH et la fT4. Par exemple, une TSH sérique de 1,0 mU/L (0,4-4,1 mU/L) était associée à une fT4 entre 4-28 pmol/L (9,5-25 pmol/L). Inversement, un niveau de T4 libre de 14,5 pmol/L a été associé à une TSH sérique entre 0,1 et 100 mU/L [253].

À notre avis, le taux sérique de TSH ne reflète que la réactivité de la thyroïde à la stimulation sans déterminer le degré final d'efficacité métabolique de T4 ou T3 (voir créatine phosphokinase et lactate déshydrogénase ci-dessus) ou le degré auquel l'activité catabolique de la thyroïde s'est adaptée aux demandes anaboliques des œstrogènes (voir index génito-thyroïdien, index d'anti-croissance et index de remodelage osseux, ci-dessous).

La TSH exerce un certain nombre de relations et de fonctions extrathyroïdiennes indépendantes de T4 ou T3. Les récepteurs à la TSH sont trouvés dans des tissus de diverse nature dans tout le corps [315]. L'activité de la TSH est augmentée par les œstrogènes [316-318]. La TSH est inhibée par la somatostatine [319]. La TSH aide également à réguler la densité osseuse (voir index œstrogénique pour une discussion complète) [280, 281]. En résumé, dans la théorie de l'endobiogénie, la TSH sérique est utilisée pour évaluer l'activité intrathyroïdienne et l'activité extrathyroïdienne. La TSH sérique n'est pas un indicateur suffisant de l'efficacité de la régulation thyroïdienne du métabolisme, mais elle peut aider à contextualiser la fonction thyroïdienne par rapport aux besoins de l'organisme.

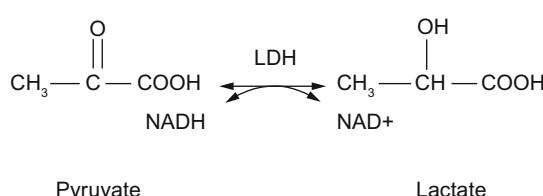


FIGURE 15-3. Rôle de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH). Le pyruvate est l'hydrate de carbone final du métabolisme du glucose dans le cytoplasme. Le pyruvate peut entrer dans le cycle de Krebs. Lorsque le taux de pyruvate dépasse l'efficacité de n'importe quel processus du cycle de Krebs de la phosphorylation oxydative mitochondriale, le pyruvate peut être converti par la LDH en lactate, qui exerce divers rôles métaboliques dans le corps. (Illustration de Jfdwolff [CC BY-SA 3.0], Wikimedia Commons.)

Électrolytes

Le potassium et le calcium sont les deux seuls électrolytes utilisés dans la biologie des fonctions.

Potassium

Le potassium (K^+) est l'ion intracellulaire principal dans l'organisme et sert à maintenir le potentiel de membrane au repos. Les niveaux intracellulaires sont autour de 140 mmol/L et les niveaux extracellulaires de 4 mmol/L. Ce n'est pas la concentration quantitative

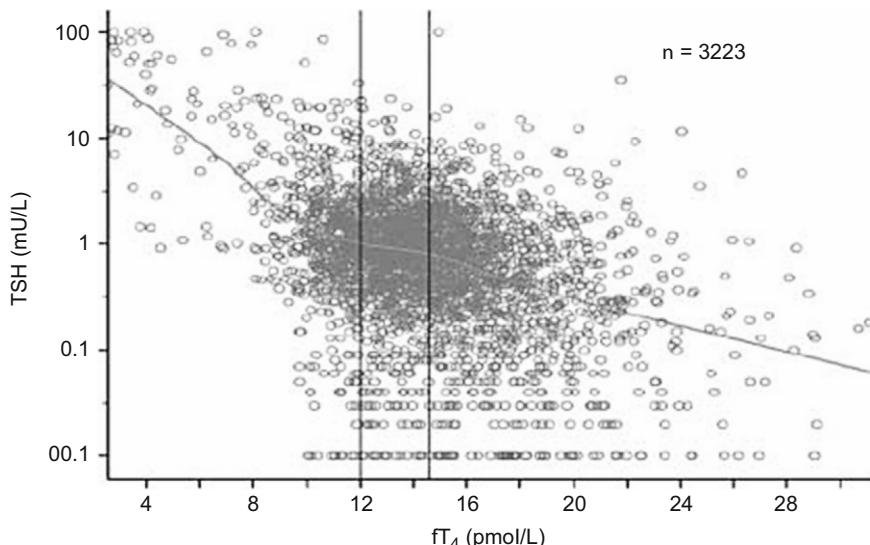


FIGURE 15-4. Relation entre TSH et T4 libre (fT₄). Voir le texte pour plus de détails (Reproduit de Hoermann R, et al. Relation complexe entre la thyroxine libre et la TSH dans la régulation de la fonction thyroïdienne. EUR. J. Endocrinol. 2010;162 (6):1123-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0106>, Société Européenne d'Endocrinologie.)

en elle-même mais le rapport du potassium intracellulaire (IC) au potassium extracellulaire (EC) (35:1) qui maintient le potentiel de membrane au repos et la stabilité neuromusculaire. Les taux sériques de potassium sont étroitement contrôlés afin de maintenir la stabilité neuromusculaire. Une augmentation quantitative du potassium sérique de 1 mmol/L peut avoir un impact significatif sur l'activité neuromusculaire [320]. Une source d'augmentation de potassium extracellulaire est le glutamate. Neurotransmetteur le plus important dans le cerveau, le glutamate est impliqué dans la plasticité neuronale et augmente l'excitabilité neuronale [320a]. La sortie du potassium de la cellule modifie le potentiel de la membrane au repos, permettant aux neurones d'être plus excitables.

Calcium

Alors que le potassium est l'élément de stabilité de la membrane et des cellules, le calcium est l'élément de l'action, de mouvement et de variabilité. Le calcium est l'élément le plus prédominant dans le corps humain en raison de son rôle dans la formation du squelette. Près de 99 % du calcium corporel total se trouve dans les os et 1 % est biodisponible. Sur les 1 % qui sont biodisponibles, 99,9999 % se trouvent dans l'espace extracellulaire, maintenant un rapport EC:IC de 12 000:1. Les réserves de calcium sont extrêmement importantes pour assurer la bonne adaptabilité de l'organisme pendant les agressions et les changements programmés. Environ 50 % du calcium sérique est ionisé et biodisponible, et 50 % est lié aux protéines de réserve. Alors que les niveaux de calcium cytoplasmique sont maintenus faibles, la mitochondrie et le réticulum endoplasmique stockent le calcium et le rendent disponible pour calibrer la fonction cellulaire.

Dans le sang, le calcium est le cofacteur essentiel dans la cascade de coagulation. Dans l'interstitium, il est essentiel comme

second messager dans la contraction musculaire. Il augmente la vitesse de transduction des signaux neuronaux et la sécrétion des neurotransmetteurs grâce à la régulation de la fusion des vésicules. Dans l'espace intracellulaire, le calcium sert de transducteur signal-clé.

En résumé, les concentrations de potassium et de calcium sont finement régulées aux niveaux extra- et intracellulaires. Le potassium est l'élément intracellulaire principal et maintient la stabilité de la membrane. Le calcium est un élément-clé de l'adaptation et stimule l'excitation, le mouvement et l'activité, à la fois de façon extra- et intracellulaire. Ces deux éléments ont des actions opposées et des facteurs de chevauchement qui augmentent ou diminuent leur concentration sérique. Notre intérêt pour ces éléments vis-à-vis de la biologie des fonctions est de savoir comment ils régulent la réponse d'adaptation et sont régulés par elle.

Quelques exemples d'index directs dérivés des biomarqueurs

Chaque fonction est quantifiée par un index, spécifiée par un niveau d'activité et précisée par une gamme normative. Un index exprime l'efficacité résultante de son activité en elle-même et adaptée aux besoins métaboliques ou tissulaires de l'organisme. Rapportés aux métabolites circulants correspondants, les index démontrent une divergence significative. Cette divergence permet de comprendre que les constantes biologiques ne témoignent que d'elles-mêmes et non de la réalité de leur activité physiologique. À l'inverse, les index permettent d'évaluer le véritable niveau d'activité métabolique : celui de leur production, comme de leur consommation et de leur élimination. Leur ensemble donne une évaluation évolutive très précise de la fonctionnalité : système par système, organe par organe.

Christian Duraffourd et Jean-Claude Lapraz [16]

Définition d'un index direct

Un index direct est un index qui est le résultat d'une multiplication directe (produit) ou d'un ratio (division) de biomarqueurs mesurés dans le sang. Les index directs sont la base de tous les index indirects, qui sont des index d'index, directs ou indirects. Parce que les index directs constituent le fondement des index indirects, l'index génital (GR/GB) est le point de départ des index directs.

Index directs utilisant des globules rouges et des globules blancs

Arguments en faveur des index

Nous croyons que lorsque le nombre total de globules rouges est évalué par rapport à d'autres facteurs, une appréciation plus nuancée de l'activité des androgènes dans l'organisme peut être obtenue. Les androgènes et les œstrogènes ont des rôles qui se contrebalancent les uns avec les autres (*voir Chapitre 7*). La quantité et la qualité de leurs actions ainsi que leur chronologie sont importantes par rapport à divers troubles. De plus, la biodisponibilité réciproque des œstrogènes et celle des androgènes est inversement corrélée en raison du rôle de la globuline de transport SHBG [215, 321]. Les niveaux quantitatifs peuvent être élevés, bas ou normaux, mais à mesure que les androgènes circulants augmentent, la proportion relative d'œstrogènes bio-disponibles diminue en raison d'une augmentation de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) qui augmente sa capacité de liaison aux œstrogènes. Le contraire est vrai lorsque les niveaux d'œstrogènes biodisponibles augmentent dans l'organisme. Ainsi, dans la biologie des fonctions, le nombre de globules blancs est également utilisé pour évaluer (par une relation inverse) le taux relatif de production et l'efficacité des androgènes [321].

Lors de l'évaluation du risque d'événements cardiovasculaires, s'il existe une prédominance androgénique absolue, mais que les œstrogènes sont également élevés, le patient peut bénéficier d'une

réduction quantitative des androgènes et des œstrogènes. S'il existe une prédominance des androgènes mais que les niveaux quantitatifs sont faibles, le patient peut bénéficier d'une augmentation de la testostérone et des œstrogènes, comme l'ont suggéré un certain nombre de grands essais cliniques. Indépendamment de la condition, en évaluant la relation qualitative et quantitative des hormones gonadiques, la biologie des fonctions fournit des indications quant à l'intervention clinique qui peut être la plus bénéfique.

En résumé, trois observations créent des arguments convaincants pour reconsidérer la façon dont les androgènes sont évalués. La première est la nature contradictoire des essais cliniques en ce qui concerne les niveaux quantitatifs des androgènes et le risque de maladie. La deuxième est la nature multifactorielle de la maladie, exigeant que l'activité androgénique soit évaluée par rapport à d'autres facteurs. Enfin, les effets non génomiques des androgènes peuvent jouer un rôle plus important que prévu dans la santé et la maladie, et ces effets ne peuvent être prédits de manière fiable par des mesures quantitatives.

Index génital : il exprime le niveau d'activité des androgènes tissulaires par rapport aux œstrogènes tissulaires

$$= \text{GR}/\text{GB}$$

La figure 15-5 montre le rôle sur l'os des androgènes libérés par les gonades (effet d'amont). La réponse métabolique de l'os, en tant que tissu, aux effets des androgènes gonadiques est d'augmenter la production de globules rouges (effet d'aval). La biologie des fonctions mesure les effets quantitatifs d'aval et les utilise comme représentation de l'efficacité du régulateur d'amont sur la régulation du métabolisme, indépendamment de la quantité produite.

La figure 15-6 montre de façon similaire le rôle des œstrogènes. En corrélant l'activité effective des androgènes à celle des œstrogènes, on se fait rapidement une idée sur les réalisations relatives ou qualitatives de ces deux hormones anabolisantes dans leur lien entre elles et avec le métabolisme. L'avantage clinique a été explicité plus haut dans la discussion sur la relation entre les androgènes et les œstrogènes sur les maladies cardiovasculaires.

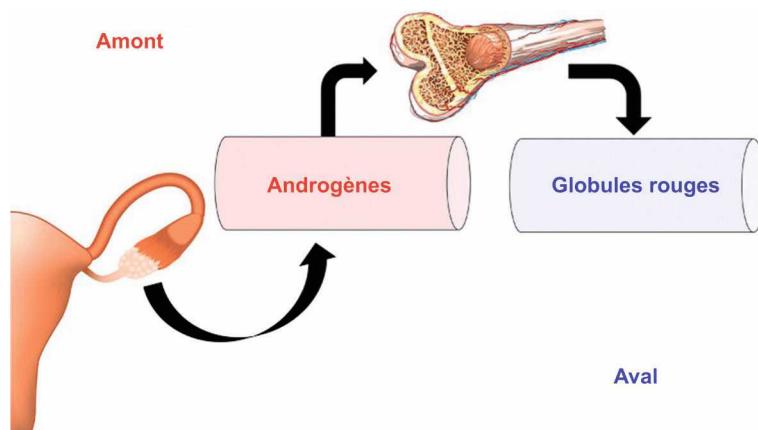


FIGURE 15-5. Numérateur du rapport génital : les actions des androgènes sur la moelle osseuse avec une sortie en aval de globules rouges. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

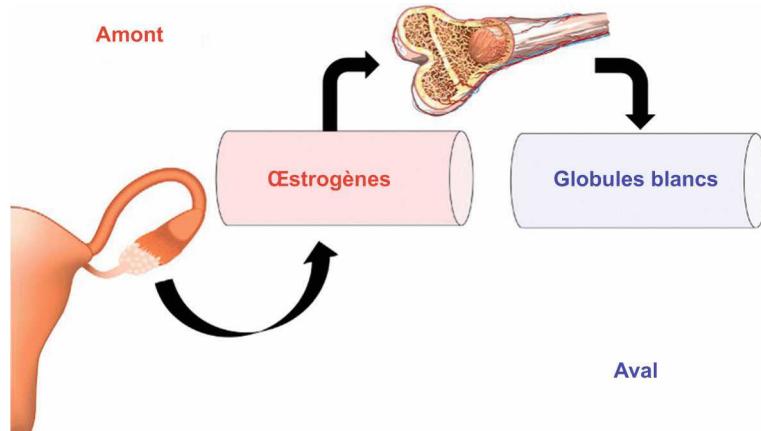


FIGURE 15-6. Dénominateur du rapport génital : les actions des œstrogènes sur la moelle osseuse avec une sortie en aval de globules blancs. Voir le texte pour plus de détails. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Index direct utilisant des neutrophiles et des lymphocytes

Index génito-thyroïdien (GT) : le GT exprime l'activité relative des gonades par rapport à celle de la thyroïde. Lorsqu'il est élevé, il reflète une activité thyroïdienne efficace. Lorsqu'il est faible, il reflète une augmentation de la demande de TSH par la thyroïde, indépendamment de l'activité glandulaire thyroïdienne absolue

$$= \text{Neutrophiles/Lymphocytes}$$

Les neutrophiles sont un biomarqueur du rôle direct des œstrogènes dans les activités immunologiques, inflammatoires et anaboliques de l'organisme [322].

Les niveaux de lymphocytes sont inversement liés au degré d'activité œstrogénique dans l'adaptation et l'anabolisme tissulaire. Ils sont directement liés au degré d'appel à la TSH pour réguler la fonction thyroïdienne. Plus le nombre de lymphocytes est élevé, plus l'appel à la TSH est important, et souvent plus le degré d'insuffisance thyroïdienne est élevé. Inversement, plus le nombre de lymphocytes est faible, plus la TSH est efficace dans la modulation de l'activité thyroïdienne, quel que soit le taux de TSH sérique.

Index direct utilisant les monocytes et les éosinophiles

Index d'adaptation : le rapport d'adaptation reflète l'activité relative de l'ACTH sur le cortisol par rapport à l'activité de la FSH sur les œstrogènes pendant la réponse d'adaptation. Lorsque l'index d'adaptation est élevé, l'activité de la FSH est effectivement prédominante. Lorsque l'index d'adaptation est faible, l'activité ACTH est prédominante

$$= \text{Éosinophiles/Monocytes}$$

Le nombre d'éosinophiles de la NFS est utilisé dans la biologie des fonctions pour évaluer l'intensité relative de la stimulation de l'ACTH sur les glandes surrénales (corrélée positivement) et

l'efficacité relative de l'activité du cortisol (corrélation inverse). L'éosinophilie, relative ou absolue, est proportionnelle au degré d'insuffisance surrénalienne dans la réponse d'adaptation.

La FSH stimule la production d'œstrogènes et les œstrogènes suppriment la production de monocytes. Plus la numération de monocytes est faible, plus l'influence de la FSH et des œstrogènes sur la réponse d'adaptation est grande. Inversement, la monocytose reflète une insuffisance relative ou absolue de l'activité des œstrogènes pendant l'adaptation et la nécessité des monocytes pour jouer leur rôle dans l'anabolisme.

Index direct utilisant des plaquettes

Index de mobilisation plaquettaire : il exprime la capacité libératrice adaptative des plaquettes séquestrées dans les réservoirs splanchnique versus splénique. Lorsque l'index de mobilisation plaquettaire est élevé, les effets de l'adrénaline sont augmentés et favorisent la démargination splanchnique, car la vascularisation splanchnique a une plus grande surface et une plus grande capacité plaquettaire que la rate. Quand il est bas, il reflète une insuffisance relative d'activité de l'adrénaline dans l'adaptation

$$= \text{Plaquettes/60 (GR)}$$

Certaines des plaquettes matures totales sont conservées en réserve le long des vaisseaux périphériques et d'autres dans les sinusoides spléniques. En raison du rôle des plaquettes dans le transport et la sécrétion de la sérotonine, et celui de la sérotonine dans la motilité gastro-intestinale et la digestion, les plaquettes sont particulièrement concentrées dans le système vasculaire splanchnique. Pendant les périodes d'adaptation, l'adrénaline libère, c'est-à-dire démarque les plaquettes afin d'obtenir une augmentation immédiate de l'activité plaquettaire sans attendre la maturation des mégacaryocytes [322a-322h].

Les globules rouges (GR) sont au dénominateur de l'index pour plusieurs raisons. Indépendamment de l'adrénaline, ils mobilisent et activent les plaquettes et stimulent ainsi le processus de thrombose [322i]. Des études *in vitro* suggèrent que l'activation des plaquettes par l'adrénaline

(par opposition à sa mobilisation) peut être médiée en partie en augmentant le taux métabolique des GR, ce qui leur permet d'augmenter l'activation des plaquettes [323]. Ainsi, les GR sont au dénominateur parce qu'ils sont un activateur de l'activité plaquettaire mais pas le mobilisateur primaire. Plus les effets de l'adrénaline sont importants, plus le rôle des GR est réduit en tant qu'agent participant au processus de l'agrégation plaquettaire.

À l'inverse, dans l'anémie, plus l'hématocrite est faible (GR/volume sanguin total), plus l'augmentation compensatoire des plaquettes doit être importante afin de maintenir un taux normal pour assurer la thrombose. Plus l'anémie est importante, plus le débit cardiaque est élevé (voir hémoglobine, ci-dessous) pour compenser la diminution de la capacité de transport de l'oxygène [324].

Index directs utilisant l'ostéocalcine, l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline, la TSH

Index de croissance

Dans ces index, l'ostéocalcine est au dénominateur pour refléter la relation inverse entre l'ostéocalcine sérique inactive et la croissance. Comme l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline est associée à la croissance, elle est utilisée dans le numérateur des index évaluant la croissance et dans le dénominateur des index d'anti-croissance, contrairement à l'ostéocalcine sérique qui présente une corrélation inverse avec la croissance, d'où son rôle dans le dénominateur.

Index oestrogénique : il exprime l'activité métabolique endocrinienne des œstrogènes, c'est-à-dire à la fois l'activité génomique des œstrogènes et l'activité métabolique non génomique dans

$$= \text{TSH/Ostéocalcine}$$

Le niveau de TSH varie inversement au taux sérique d'ostéocalcine [280-282]. Ensemble, ils reflètent l'activité endocrinométabolique des œstrogènes.

L'activité œstrogénique est directement liée au taux sérique de TSH [316, 325-327]. Les œstrogènes relâchent la TSH, de sorte que l'activité catabolique des hormones thyroïdiennes correspond à l'activité anabolique des œstrogènes [316, 328]. Plus la demande en œstrogènes est importante et moins la thyroïde est réactive, plus le taux de TSH sérique augmente, d'où le rôle de la TSH dans le numérateur de l'index.

Les œstrogènes élèvent le taux de conversion de l'ostéocalcine en sa forme active pour augmenter la densité osseuse, de ce fait le taux sérique d'ostéocalcine est inversement proportionnel à l'activité œstrogénique, d'où le rôle de l'ostéocalcine dans le dénominateur [277-279].

Index de croissance : il exprime l'activité métabolique de l'hormone de croissance

$$= \text{PAO}_1/\text{Ostéocalcine}$$

L'activité chronique de l'hormone de croissance augmente l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline et réduit l'ostéocalcine sérique [287].

Index de turn-over : il exprime la vitesse de renouvellement du tissu ; son élévation implique un ralentissement de ce renouvellement ;

inversement, sa réduction signifie l'accélération du renouvellement tissulaire

$$= \text{TSH} \times \text{PAO}_1$$

Index direct utilisant la créatine phosphokinase et la lactate déshydrogénase

Index thyroïdien : il exprime l'activité métabolique de la thyroïde au niveau cellulaire

$$= \text{LDH/CPK}$$

Pour évaluer l'impact de la modification des niveaux de CPK sur le métabolisme cellulaire, il est important de relier cette enzyme à l'efficacité de la production d'énergie à long terme, reflétée dans le niveau sérique de la lactate déshydrogénase (voir LDH). La LDH participe à la conversion du glycogène en glucose pour la production *de novo* d'ATP (Figure 15-7). Lorsque les cellules ne peuvent pas répondre aux besoins métaboliques chroniques et se nécrosent, le taux de LDH augmente dans le sang. Ainsi, la LDH peut être considérée comme un marqueur de la voie métabolique chronique. Un sujet qui présente des taux sériques normaux de LDH et de CPK peut fonctionnellement être dans l'un des trois états suivants : un état relatif d'équilibre entre la gestion chronique et la gestion aiguë de l'énergie (rapport normal LDH/CPK), un état relatif d'insuffisance métabolique (LDH relativement faible, CPK relativement élevée), ou un état relatif d'excès métabolique (LDH relativement élevée, CPK relativement faible).

Par exemple, dans l'hypothyroïdisme, les taux de LDH et de CPK sont tous les deux élevés par rapport aux témoins normaux, mais plus la maladie thyroïdienne est grave, plus la CPK augmente par rapport à la LDH (Figure 15-8) [328a]. Inversement, dans les états hyperthyroïdiens, le rapport LDH/CPK est augmenté, mais plus le degré d'hyperthyroïdie est grand, plus le rapport devient élevé (Tableau 15-III).

Il est intéressant de noter que, dans l'étude de McGrowder et al., la LDH entre les cas d'hypothyroïdie infraclinique et ceux d'hypothyroïdie manifeste n'a pas été jugée statistiquement significative, mais que la différence pour la CPK l'était. La signification de la différence tient au fait que n'a été évalué que le rapport de la LDH au CPK, qui a diminué de 57 % entre les états hypothyroïdiens infracliniques et ceux manifestes.

D'autres études ont montré des différences plus spectaculaires du rapport entre LDH et CPK. Par exemple, Burnett et al. ont trouvé que les niveaux de LDH étaient élevés 2 fois au-dessus des valeurs sériques normales, mais ont constaté des niveaux de CPK jusqu'à 10-15 fois au-dessus de la norme, ce qui reflète du point de vue endobiogénique une plus grande insuffisance d'activité métabolique aiguë que chronique [303]. En outre, dans les maladies coronariennes stabilisées, les niveaux de LDH sont plus élevés que ceux des CPK [308]. Au cours des métastases cancéreuses, la LDH et la CPK peuvent toutes deux être élevées au moins 10 fois, ou davantage, au-dessus des valeurs normales, ce qui indique que l'organisme nécessite une demande très importante, supra-physiologique, d'énergie. Le rapport peut être normal, mais la demande métabolique globale réelle est élevée. Ainsi, les valeurs absolues de la LDH et de la CPK doivent être évaluées individuellement et en relation les unes avec les autres, ainsi qu'avec d'autres