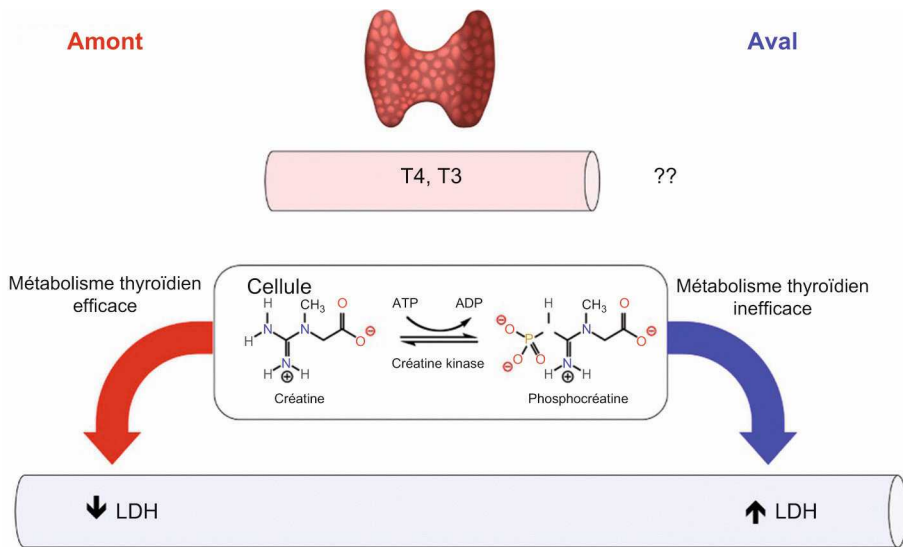


**FIGURE 15-7.** Rôle de la lactate déshydrogénase (LDH) dans le numérateur de l'index thyroïdien. Les hormones thyroïdiennes sont le régulateur en amont qui crée une demande d'ATP pour l'activité cellulaire. La LDH est la sortie en aval de la cellule. La LDH est au numérateur car plus les hormones thyroïdiennes sont efficaces dans la régulation du métabolisme cellulaire, plus la quantité d'enzyme LDH transcrite et utilisée par la cellule est élevée. (© 2015 Systems Biology Research Group).



**FIGURE 15-8.** Rôle de la créatine phosphokinase (CPK) dans le dénominateur de l'index thyroïdien. Moins la réponse de la cellule aux hormones thyroïdiennes est efficace, plus la nécessité pour la CPK de recycler l'ADP en ATP par phosphorylation est grande. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

TABLEAU 15-III. Relation de la LDH et de la CPK à l'activité thyroïdienne.			
Statut	LDH	CPK	Ratio
Hyperthyroïdisme	233,80	88,37	2,65
Hyperthyroïdisme subclinique	227,81	105,98	2,15
Contrôles normaux	202,85	102,19	1,99
Hypothyroïdisme subclinique	340,38	179,80	1,89
Hypothyroïdisme	421,00	389,90	1,08

CPK, créatine phosphokinase ; LDH, lactate déshydrogénase.  
Modifié à partir de McGrowder DA et al., Activités de la créatine kinase sérique et de la lactate déshydrogénase chez les patients souffrant de troubles thyroïdiens. Nig J Clin Pract. 2011;14(4).

déterminants de la production d'énergie cellulaire (phosphatase alcaline, l'isoenzyme osseuse, lactate déshydrogénase et ostéocalcine).

En résumé, la CPK est directement corrélée au degré d'insuffisance de l'activité thyroïdienne, au turn-over musculaire, à l'activité métabolique des androgènes et à l'insuffisance de la voie oxydative/voie mitochondriale. Le rapport LDH/CPK évalue la performance fonctionnelle finale des hormones thyroïdiennes dans la régulation de l'activité métabolique de la cellule.

## Quelques exemples d'index indirects provenant d'index directs et de biomarqueurs

*Les nouvelles mathématiques [...] sont celles des relations et des modèles. Elles sont qualitatives plutôt que quantitatives et incarnent ainsi le changement d'accent qui est caractéristique des systèmes de pensée – des objets aux relations, de la quantité à qualité, de la réalisation au modèle.*

Fritjof Capra [329]

## Définition d'un index indirect

Les index directs évaluent des aspects spécifiques des relations physiologiques de base, tels que l'index génital (GR/GB). Les index indirects sont des méta-index, composés à la fois d'index directs et d'index indirects, c'est-à-dire d'index d'index. Nous pensons qu'il existe plusieurs avantages potentiels à comparer simultanément l'activité de nombreux facteurs par rapport à celle d'autres facteurs. Cela permet une évaluation plus sophistiquée du terrain d'un individu. Par exemple, à travers ces méta-index indirects, on peut pondérer à la fois les facteurs aggravants et ceux protecteurs liés à une pathologie. En ouvrant la formule du méta-index et en évaluant les index à partir desquels il est composé, on peut estimer quelles sont les variables particulières les plus impliquées dans l'activité anormale. Enfin, on peut évaluer l'effet cumulatif de toutes les variables en totalité. Une telle approche peut permettre une stratification plus précise des patients basée non pas sur les symptômes cliniques, mais sur la physiopathologie. Cela peut permettre d'élaborer un traitement plus ciblé, basé sur les facteurs neuroendocriniens les plus responsables des symptômes d'un individu par opposition à la pathologie tissulaire des symptômes cliniques seuls. En résumé, les index indirects permettent de modéliser des aspects de plus en plus complexes du métabolisme sur la base d'une approche analytique des systèmes du terrain.

## Quelques index indirects utilisant des globules rouges et d'autres facteurs pour évaluer les androgènes

**Index génital corrigé** : il exprime le niveau basique d'activité des androgènes tissulaires par rapport aux œstrogènes tissulaires au cours du phénomène d'adaptation aiguë

$$\begin{aligned} &= \text{Index génital} \times \text{Index starter} \\ &\quad (\text{Index génital} = \text{GR/GB}) \\ &= \text{GR} \times \text{Index starter/GB} \end{aligned}$$

Commentaire : l'index starter examine l'énergie de départ pour l'adaptation dans le lit splanchnique (voir Chapitre 9 : Axe somatotrope, glucagon et *The Theory of Endobiogeny*, volume 2, chapitre 1 : Le système nerveux autonome, Biologie des fonctions, Index<sup>4</sup>). Le rapport génital est corrigé pour tenir compte du rôle des androgènes dans la séquestration *versus* la mobilisation des éléments d'adaptation.

**Index musculotrope** : il exprime le niveau relatif de l'activité endocrinienne et métabolique (c'est-à-dire génomique et non génomique) des récepteurs androgéniques selon l'orientation de l'équilibre des hormones sexuelles dans le métabolisme ostéo-musculaire.

$$= \text{Index génital corrigé} \times (\text{CPK/PAO}_i)$$

Commentaire : la CPK reflète le rôle de la testostérone sur le turn-over musculaire [294]. L'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline (PAO<sub>i</sub>) reflète le turn-over osseux [286]. Plus les effets des androgènes sont importants, plus le taux de renouvellement osseux est faible, donc plus le taux sérique de PAO<sub>i</sub> est bas et plus l'index musculotrope est élevé [330, 331].

## Quelques index indirects utilisant des globules blancs et d'autres facteurs pour évaluer l'activité œstrogénique

**Index génital corrigé** : il exprime le niveau de base de l'activité des androgènes tissulaires par rapport à celle des œstrogènes tissulaires au cours du phénomène d'adaptation aiguë

$$= \text{Index génital} \times \text{Index starter}$$

(Reportez-vous à la discussion ci-dessus.)

**Index d'aromatisation des androgènes surrénaliens en œstrogènes** : il exprime la part relative de l'activité aromatisante des hormones du cortex surrénal en œstrogènes par rapport aux autres activités du cortex surrénal

$$\begin{aligned} &= \text{Index de cortisol permissif/} \text{Index génital corrigé} \\ &\quad \text{Index de cortisol permissif} = 1/ \text{Index androgénique} \\ &= 1/(\text{Index génital corrigé} \times \text{Index androgénique}) \end{aligned}$$

La formule indique que le taux d'aromatisation des produits surrénaliens en œstrogènes est inversement proportionnel au taux de production des androgènes dans l'organisme. La glande surrénale produit des androgènes (17-cétostéroïdes) qui peuvent être convertis en testostérone, en dihydrotestostérone ou en œstrogènes. La contribution du cortex surrénal aux androgènes et aux œstrogènes se traduit ainsi : ils sont inversement liés les uns aux autres. Plus le taux de conversion de ces produits en œstrogènes est élevé, moins les précurseurs sont disponibles pour l'activité androgénique périphérique. Inversement, plus la consommation des androgènes surrénaliens est importante par les tissus sensibles aux androgènes, moins d'androgènes surrénaliens doivent être convertis en œstrogènes du fait de leur moindre disponibilité [169, 332-334].

4. NdE : traduction française en cours.

## Quelques index indirects utilisant des neutrophiles et d'autres facteurs pour évaluer l'activité des œstrogènes

Dans tous les index, l'activité œstrogénique est évaluée par rapport à l'activité de la surrénale (*voir* GR, GB, monocytes et éosinophiles ci-dessus) et celle de la thyroïde (*voir* lymphocytes, TSH, LDH, CPK et ostéocalcine) et de ses fonctions compétitives, coopératives et additives vis-à-vis des facteurs anaboliques tels que la progestérone, les androgènes (*cf.* GR, monocytes, CPK) et les facteurs de croissance somatotropiques (*voir* TSH, ostéocalcine, phosphatase alcaline).

**Index de cortisol :** il exprime l'activité fonctionnelle du cortisol par le cortex surrénal et son excrétion au cours des syndromes d'adaptation

$$= (\text{Index de catabolisme/anabolisme}) / \text{Index d'adaptation}$$

Au numérateur se trouve l'index de catabolisme/anabolisme qui évalue le taux relatif d'activité catabolique en relation à celle de l'anabolisme. Le cortisol favorise principalement le catabolisme, c'est pourquoi cet index est au numérateur. Au dénominateur est placé l'index d'adaptation, qui est le rapport éosinophiles/monocytes (*voir* index d'adaptation). Rappelons que le cortisol stimule l'apoptose des éosinophiles. Ainsi, plus l'adaptation est faible, plus l'activité du cortisol est efficace, et plus l'index sera élevé.

**Index d'anabolisme :** il exprime le taux d'activité anabolisante de l'organisme

$$= \text{Index de catabolisme} / (\text{Index de catabolisme/anabolisme})$$

$$\text{Index de catabolisme} = \text{Index thyroïdien} / \text{Index cortico-surrénalien}$$

Commentaire : rappelez-vous comment l'index de catabolisme/anabolisme permet d'évaluer l'équilibre relatif de l'activité métabolique. C'est le dénominateur qui gère car plus l'index est petit, plus il favorise l'anabolisme. Cependant, pour que l'anabolisme se produise, il doit exister un certain catabolisme pour fournir de la matière afin de « nourrir l'anabolisme », comme on dit en endobiogénie. Ainsi, c'est l'index de catabolisme qui doit figurer au numérateur. Cet index de catabolisme est lui-même composé de deux index : l'index thyroïdien et l'index corticosurrénalien (c'est-à-dire index de la fonction globale du cortex surrénal). L'index thyroïdien a été discuté plus haut. Plus l'activité des hormones thyroïdiennes périphériques est élevée, plus la fourniture de matériel catabolique mise à la disposition de l'anabolisme est grande. Cependant, cela n'est vrai que dans le cas où l'activité du cortex surrénal n'est pas trop excessive, ce qui bloque alors l'anabolisme, ce dont témoigne une plus petite valeur de l'index.

## Quelques index indirects utilisant des éosinophiles et d'autres facteurs

Le nombre d'éosinophiles contribue à l'évaluation de divers aspects de la physiologie de la surrénale, tels que le cortisol circulant, l'activité permissive et adaptative du cortisol [219, 335-338],

la production de DHEA et la production d'androgènes surrénaliens [339, 340]. En raison du rôle important du cortisol dans la physiologie humaine, le nombre d'éosinophiles contribue à l'évaluation des troubles atopiques, de divers aspects du métabolisme cellulaire tels que l'apoptose, la nécrose et la perméabilité membranaire, ainsi que de l'expression de l'histamine [108, 341-349], l'inflammation [350], la coagulation [350], la fonction immunitaire, la carcinogenèse et la survie face au cancer [351-364]. Comme toujours, le rôle des éosinophiles doit être évalué par rapport à d'autres facteurs.

**Index de cortisol :** nous le présentons ci-après dans une autre perspective qui permet de révéler le rôle des éosinophiles dans la formule :

$$= (\text{Index de catabolisme/anabolisme}) / \text{Index d'adaptation}$$

$$\text{Index d'adaptation} = \text{Éosinophiles} / \text{Monocytes}$$

$$= (\text{Index de catabolisme/anabolisme}) / (\text{Éosinophiles} / \text{Monocytes})$$

$$= ([\text{Index de catabolisme} / \text{anabolisme}] \times \text{Monocytes}) / \text{Éosinophiles}$$

Commentaire : plus le nombre d'éosinophiles est bas, plus le rôle de la sécrétion de cortisol est important pendant l'adaptation, et plus le cortisol est efficace dans ses capacités anti-inflammatoires et anti-allergiques, ce qui est cohérent avec les données de la littérature, comme noté ci-dessus, d'où la position des éosinophiles au dénominateur.

**Index d'histamine évoquée :** il exprime le taux circulant d'histamine active

$$= (\text{Éosinophiles} \times \text{Plaquettes} \times \text{Index d'adaptation}) / \text{Index corticosurrénalien}$$

$$\text{Index d'adaptation} = \text{Éosinophiles} / \text{Monocytes}$$

$$= [\text{Éosinophiles} \times \text{Plaquettes} \times (\text{Éosinophiles} / \text{Monocytes})] / \text{Index corticosurrénalien}$$

$$= (\text{Éosinophiles}^2 \times \text{Plaquettes}) / (\text{Index corticosurrénalien} \times \text{Monocytes})$$

$$\text{Index corticosurrénalien} = \text{Index de cortisol} / \text{Index androgénique}$$

$$= (\text{Éosinophiles}^2 \times \text{Plaquettes} \times \text{Androgènes}) / (\text{Index de cortisol} \times \text{Monocytes})$$

Comme noté ci-dessus, les éosinophiles sont une source indirecte de sécrétion d'histamine ; plus le pourcentage relatif ou absolu d'éosinophiles est élevé, plus le taux de cortisol circulant est faible, plus le taux d'histamine circulant est élevé. Comme le suggère la formule, d'autres facteurs modulent le seuil de production d'histamine, ainsi l'éosinophilie seule n'est pas suffisante pour expliquer la quantité totale d'histamine en circulation. Plus l'activité œstrogénique (monocytes bas) est importante, plus grande est la libération d'histamine indépendante des effets antihistaminiques du cortisol [365]. Ni les œstrogènes ni la testostérone seule n'ont été suffisants pour

expliquer la sécrétion d'histamine dans les modèles humains, ce qui suggère ainsi qu'une évaluation multifactorielle des facteurs liés à la sécrétion d'histamine sera plus précise dans l'évaluation du poids de l'histamine dans le corps [366].

## Quelques index indirects utilisant des lymphocytes et d'autres facteurs

**Index de catabolisme/anabolisme** : il exprime la part relative de l'activité catabolisante de l'organisme en relation avec son activité anabolisante

= Index génito-thyroïdien/Index génital corrigé

Index génito-thyroïdien = Neutrophiles/Lymphocytes

= Neutrophiles/(Index génital corrigé × Lymphocytes)

**Index d'anabolisme** : il exprime le niveau d'activité anabolisante de l'organisme

= Index de catabolisme/(Index de catabolisme/anabolisme)

= (Index de catabolisme × Index génital corrigé × Lymphocytes) / Neutrophiles

L'index d'anabolisme évalue le taux absolu d'anabolisme en réponse à l'activité relative et absolue des axes corticotrope, gonadotrope et thyroïdienne (*voir* index de catabolisme-anabolisme sous le paragraphe « Index indirects utilisant des neutrophiles » et index de catabolisme sous le paragraphe « Index indirects utilisant la LDH ou la CPK » pour une discussion plus approfondie). Un faible taux de catabolisme en soi ne signifie pas que le taux d'anabolisme est faible. Chaque niveau d'activité peut être élevé, faible ou normal. L'index d'anabolisme vise à évaluer le taux quantitatif d'anabolisme. L'index de catabolisme en tant qu'évaluation quantitative du catabolisme se trouve dans le numérateur. Plus le taux absolu de catabolisme est bas, plus la prédominance de l'anabolisme peut être grande. Cependant, plus le taux relatif de catabolisme par rapport à l'anabolisme est faible, plus importante est la prédominance de l'anabolisme.

Comme noté ci-dessus, plus le nombre de lymphocytes est élevé, moins la thyroïde est adaptée dans son activité catabolisante, et donc plus le taux de catabolisme sera faible. Plus l'index génital corrigé est grand, plus la prédominance des androgènes par rapport aux œstrogènes dans l'adaptation sera grande, ce qui favorise l'achèvement de l'anabolisme.

**Index d'apoptose** : il exprime le niveau général d'activité apoptotique de l'organisme dans son intégralité

= Index d'expansion structurelle/Index d'expansion membranaire

Index d'expansion structurelle = Index d'anabolisme

× Index d'activité nucléo-membranaire

Index d'expansion membranaire = Index de catabolisme

× Index de croissance corrigé

= (Index d'anabolisme × Index d'activité nucléo-membranaire)/(Index de catabolisme × Index de croissance corrigé)

L'apoptose a été décrite pour la première fois en 1847. Pendant 140 ans (1847-1987), l'étude de l'apoptose a été de nature descriptive. À partir de 1988, avec la découverte de la protéine anti-apoptotique bcl-2, les *mécanismes* de l'apoptose ont été un objet principal d'étude [367]. Du point de vue endobiogénique, parce que le système endocrinien gère le taux de métabolisme de la cellule, il intervient dans la vie de la cellule et gère l'avènement de l'apoptose ou de la nécrose ou son absence, comme pour les cellules cancéreuses.

Les nombreux facteurs de signalisation pro- et anti-apoptotiques constituent les *moyens* dont dispose l'organisme pour réguler l'apoptose. Bien qu'intéressants, ils ne sont pas les déterminants du moment où elle se déclenche (ou pas), ni de son niveau d'intensité. La validité d'un tel index permet une approche globale de la gestion de l'apoptose qui concorde avec le schéma général des facteurs liés à la croissance du cancer, et qui s'éloigne de la recherche incessante de solutions miracles en pharmacothérapie – naturelle ou synthétique – qui sont très ciblées en ce qui concerne les mécanismes spécifiques de l'apoptose, mais qui risquent d'induire des effets secondaires potentiellement plus graves.

Le numérateur est composé de l'index d'anabolisme et de l'index d'activité nucléo-membranaire. Plus le numérateur est grand, plus le taux d'apoptose est élevé. La croissance cellulaire résulte de l'anabolisme, qui nécessite une activité accrue au niveau du noyau par rapport à la transcription protéique (représentée par l'index nucléo-membranaire). Plus l'activité anabolisante de la cellule est grande, plus tôt elle atteindra la fin de son nombre programmé de divisions, et donc plus tôt elle mourra par apoptose.

Le dénominateur est composé de l'index d'expansion membranaire, lui-même composé du produit de l'index de catabolisme et de l'index de croissance corrigé. Quand il y a une prédominance catabolique [368, 369] et/ou une activité élevée du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) [370, 371], la membrane se dilate [372]. Un taux d'expansion membranaire supérieur à celui de l'activité structurelle implique que plus d'énergie est consacrée à l'hyperplasie cellulaire qu'aux divisions cellulaires, d'où plus de temps est nécessaire pour que la cellule meurt selon son temps de mort programmé.

En résumé, le système endocrinien est le régulateur de l'apoptose, tandis que les protéines pro-apoptotiques constituent le mécanisme de la mort cellulaire apoptotique. Du point de vue endobiogénique, une approche endocrinienne de l'évaluation du taux physiologique global de l'apoptose permet d'évaluer la raison de l'apoptose (ou son insuffisance) et d'identifier les facteurs en cause, permettant ainsi de planifier cliniquement comment aborder ces déséquilibres particuliers. En revanche, le simple fait d'énumérer le nombre de facteurs pro- ou anti-apoptose actifs n'offre pas pour l'instant une voie d'intervention clinique.

## Quelques index indirects utilisant des plaquettes et d'autres facteurs

**Index d'histamine évoqué** : rappelons ici la formule pour envisager le rôle des plaquettes

= (Éosinophiles × Plaquettes × Index d'adaptation) / Index corticosurrénalien



$$\begin{aligned} \text{Index d'adaptation} &= \text{Éosinophiles/Monocytes} \\ &= (\text{Éosinophiles} \times \text{Plaquettes} \times \text{Éosinophiles}) \\ &\quad / (\text{Index corticosurrénalien} \times \text{Monocytes}) \\ &= (\text{Éosinophiles}^2 \times \text{Plaquettes}) \\ &\quad / (\text{Index corticosurrénalien} \times \text{Monocytes}) \end{aligned}$$

La quantité d'histamine dans les plaquettes est inférieure à celle contenue dans les leucocytes [373]. Cependant, comme les plaquettes activent les neutrophiles et les monocytes sur la surface endothéliale du système vasculaire, et en raison de leur supériorité numérique 25 fois plus grande que celle des leucocytes, elles jouent un rôle amplificateur dans les troubles inflammatoires [374], bien caractérisé par les actions des éosinophiles et des basophiles [375].

Cela est reflété dans la formule de l'index d'histamine. Plus le numérateur grand est, plus grande est la valeur numérique de l'index et donc plus grand est le rôle des éléments pro-histaminiques par rapport aux éléments anti-histaminiques. Dans le numérateur on trouve le produit de deux facteurs :

$$\text{Éosinophiles}^2 \times \text{Plaquettes}$$

La valeur normale du pourcentage d'éosinophiles est de 0,1 à 7, le carré de la norme est 0,1<sup>2</sup> à 7<sup>2</sup>, ou 0,01 à 49. Inversement, la valeur des plaquettes est de 100 à 400 (voir tableau 15-I pour le facteur de conversion). Ainsi, mathématiquement, et aussi biologiquement, le rôle des plaquettes dans l'expression de l'histamine est 2-10 000 fois supérieur à celui des éosinophiles, cela étant bien entendu équilibré par les effets relatifs des facteurs antihistaminiques exprimés au dénominateur.

## Quelques index indirects utilisant l'ostéocalcine

### Index d'anti-croissance

Dans ces index, l'ostéocalcine est au numérateur pour refléter la relation entre l'ostéocalcine sérique inactive et l'activité d'anti-croissance.

**Index pro-amyloïde** : il exprime le niveau d'hypométabolisme intracellulaire. Par extension, il évalue le degré d'insuffisance de la respiration cellulaire (c'est-à-dire l'efficacité mitochondriale dans la production d'ATP par phosphorylation oxydative). Il évalue donc le degré d'insuffisance nutritionnelle cellulaire

$$= \text{Index de réduction} \times \text{Index de résistance à l'insuline}$$

Commentaire : l'ostéocalcine est dans le dénominateur de l'index de résistance à l'insuline, lui-même au dénominateur de la formule, plaçant ainsi l'ostéocalcine dans le numérateur de la formule globale. Rappelons que l'ostéocalcine sérique est de l'ostéocalcine inactive, et que plus le niveau d'ostéocalcine inactive est élevé, moins la fonction mitochondriale et l'activité de l'insuline seront optimisées.

En ce qui concerne la composition de la formule, l'index de réduction est au numérateur. Plus le taux de capacité réductrice est élevé, moins le potentiel relatif de l'oxydation des glucides ou des graisses sera important [376]. L'index de la résistance à l'insuline est au dénominateur. Plus le degré de résistance à l'insuline est élevé, moins de glucose est disponible pour l'oxydation [377].

Ainsi, l'index pro-amyloïde évalue le degré d'insuffisance nutritionnelle cellulaire (résistance à l'insuline) et l'insuffisance de matériel pour la respiration cellulaire (index de réduction). Il a été dénommé pro-amyloïde, car plus le degré d'insuffisance mitochondriale est élevé, plus l'organisme sera susceptible de dépendre des protéines telles que les protéines amyloïdes comme autre forme d'énergie [378].

**Index d'anti-croissance** : il exprime le niveau global d'activité de l'ensemble des facteurs d'anti-croissance (voir TSH pour une discussion complète)

$$= 1/\text{Index de croissance corrigé}$$

$$\text{Index de croissance corrigé} = \text{Index de croissance}$$

$$/ \text{Index de turn-over}$$

$$\text{Index de croissance} = \text{Isoenzyme osseuse phosphatases alcalines [PAO}_i\text{]}/\text{Ostéocalcine}$$

$$\text{Index de turn-over} = \text{PAO}_i \times \text{TSH}$$

$$= (\text{PAO}_i / \text{Ostéocalcine}) / (\text{PAO}_i \times \text{TSH})$$

$$= \text{Ostéocalcine} \times \text{TSH}$$

Commentaire : l'ostéocalcine est un facteur de pro-croissance important au niveau tissulaire. L'ostéocalcine sérique est inversement reliée à son activité au niveau tissulaire car elle mesure la forme inactive de l'ostéocalcine. Plus le taux sérique d'ostéocalcine est élevé, moins l'activité de la pro-croissance est importante au niveau tissulaire. Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance en augmentant le taux métabolique de la cellule. Plus la TSH sérique est élevée, moins la thyroïde est sensible à la stimulation, donc moins l'activité de croissance est bien calibrée au niveau cellulaire. Bien que cet index évalue l'insuffisance relative des facteurs de pro-croissance (c'est l'inverse de l'index de croissance corrigé), il peut être considéré comme une évaluation indirecte des facteurs d'anti-croissance tels que la leptine, la résistine et d'autres facteurs d'anti-croissance connus pour leur opposition directe aux effets de la phosphatase alcaline et de l'ostéocalcine [379, 380].

**Index de somatostatine** : il exprime le niveau d'activité de la somatostatine ; indirectement, il témoigne du niveau relatif de l'activité du pancréas exocrine

$$= \text{Index d'anti-croissance}/\text{Index de cortisol}$$

Commentaire : la somatostatine inhibe l'hormone de croissance [381-384] et le cortisol inhibe la somatostatine. Cet indice est un bon exemple de la façon dont un type d'activité endocrinienne – ici le cortisol – dépend du contexte qui l'oriente vers une activité hormonale complètement différente – la somatostatine – et son évaluation doit être faite par rapport à une autre série d'activités – les facteurs d'anti-croissance. Plus le degré de cortisol circulant face à l'activité d'anti-croissance est bas, et moindre est l'inhibition de la somatostatine, plus on peut présumer que la prédominance relative de l'activité de la somatostatine est grande [385-388].

## Un index indirect utilisant la CPK et la LDH

**Index de catabolisme** : déjà discuté plus haut (voir Index d'anabolisme), il exprime le niveau de l'activité catabolisante de l'organisme

= Index thyroïdien/Index corticosurrénalien

Index thyroïdien = LDH/CPK

= LDH/(Index corticosurrénalien × CPK)

## Deux index indirects utilisant la TSH et d'autres biomarqueurs

**Index de rendement thyroïdien :** il exprime la part relative de l'activité métabolique thyroïdienne par rapport à son niveau de sollicitation par l'hypophyse. Par extension, il contribue à une évaluation du seuil de réponse de la thyroïde à la sollicitation hypophysaire

= Index thyroïdien/TSH

Index thyroïdien = LDH/CPK

= (LDH/CPK)/TSH

= LDH/(TSH × CPK)

Commentaire : l'index thyroïdien évalue l'impact métabolique fonctionnel des hormones thyroïdiennes sur le taux du métabolisme cellulaire, tel que discuté dans la section Créatine phosphokinase. En évaluant cette activité par rapport au taux de TSH sérique, l'index de rendement thyroïdien évalue avec quelle rapidité l'hypophyse peut adapter la thyroïde. Par exemple, un patient ayant un index thyroïdien normal (sans tenir compte de fT4 ou de fT3 sérique) mais une TSH très basse (soit 0,1 mU/L) a une thyroïde qui est rapidement régulée par l'hypophyse, et il court le risque de sur-adapter l'activité de sa thyroïde par rapport au degré de sollicitation.

Considérons l'exemple du terrain d'un patient chez qui les effets de l'activité hormonale de la thyroïde sont optimaux à 150 %. L'index thyroïdien est à 8,25 (norme : 3,5-5,5). Lorsque la TSH stimule la glande thyroïde, celle-ci répond rapidement ce qui entraîne une inhibition rapide de la TSH à 2 (norme : 0,5-4,5 µIU/mL). Le rendement thyroïdien est de  $8,25/2 = 4,125$  (norme : 2-3). Ce qui est évalué est le rendement fonctionnel intracellulaire des hormones thyroïdiennes par rapport à l'efficacité de la réponse à la TSH. L'interprétation est que l'activité thyroïdienne est élevée et que la thyroïde est sensible à la stimulation et répond 2 à 3 fois trop vite. En d'autres termes, la valeur de la TSH actuelle est normale mais trop élevée pour ce patient. En dépit du fait que sa TSH sérique soit normale, une plante médicinale comme *Lycopus europaeus* qui ralentit la stimulation de la thyroïde par la TSH serait recommandée.

Considérons maintenant une situation où l'activité thyroïdienne est à 80 % de l'optimum avec un index thyroïdien à 2,8. Quand la TSH stimule la glande thyroïde, elle réagit également entraînant rapidement une TSH rapidement inhibée à 0,66. Le rendement thyroïdien est de  $2,8/0,66 = 4,125$ , et élevé comme dans l'exemple précédent. Ici, l'interprétation est que la glande thyroïde réagit rapidement à la stimulation mais qu'au niveau périphérique « quelque chose » nuit à une régulation optimale du métabolisme cellulaire, quelle que soit la quantité d'hormones thyroïdiennes produite par la thyroïde. Dans ce cas, alors que l'inhibition de la TSH avec *Lycopus*

*europaeus* est recommandée, la sensibilité périphérique aux hormones thyroïdiennes sera améliorée par une plante telle que *Zingiber officinale* (gingembre).

L'index de rendement thyroïdien peut offrir aux cliniciens de nouvelles perspectives sur la façon d'aborder les symptômes cliniques et les concilier avec les données de laboratoire. Cela ne dépend pas des taux sériques de T4 et T3, mais d'une évaluation fonctionnelle plus subtile, indépendamment de la production quantitative d'hormones thyroïdiennes.

**Index de remodelage osseux :** il exprime le niveau de remodelage osseux et le degré d'altération de l'os et du cartilage ; il témoigne également du niveau général du métabolisme et, en particulier, de son activité d'adaptation

= Index de turn-over/Ostéocalcine

= (TSH × Isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline)/Ostéocalcine

Comme discuté plus haut (voir enzymes osseuses du stroma), les os jouent un rôle important dans la régulation de l'énergie. Le taux de renouvellement osseux peut être considéré, selon la théorie de l'endobiogénie, comme le reflet du taux global de renouvellement cellulaire. Plus l'index de turn-over est élevé, plus le taux de renouvellement des cellules périphériques est faible dans l'organisme. Une TSH sérique élevée implique un manque d'activité thyroïdienne au niveau tissulaire, et peut indiquer qu'il existe une régulation thyroïdienne inefficace du taux métabolique de la cellule (voir rendement thyroïdien ci-dessus).

Un taux élevé des isoenzymes osseuses de la phosphatase alcaline est directement lié au degré du turn-over osseux de l'activité ostéoblastique [286]. Selon la théorie de l'endobiogénie, cela implique indirectement qu'il existe une demande accrue d'assistance par le stroma osseux pour soutenir la régulation des besoins énergétiques globaux de l'organisme [120-122].

L'ostéocalcine régule l'activité mitochondriale, la sensibilité aux œstrogènes et la sensibilité à l'insuline [121, 122, 275], ce qui peut augmenter la capacité énergétique et anabolique des cellules. L'ostéocalcine sérique est inversement liée à ces effets de l'ostéocalcine, d'où son rôle dans le dénominateur (voir index œstrogénique [Ostéocalcine] pour une discussion complète).

## Valeurs des index de structure et de fonction

Du fait que le terrain fonctionne sur des demandes à la fois basales et adaptatives, le Dr Duraffourd a développé une méthode pour distinguer les effets de l'activité métabolique fonctionnelle (adaptation) par rapport à celle structurelle (basale). Au début de la création de la biologie des fonctions, les valeurs de laboratoire et les résultats des index qu'il avait créés ne donnaient que les valeurs fonctionnelles. Il a été par la suite amené à utiliser l'index starter, qui évalue comment l'organisme s'adapte aux agressions, pour pouvoir à partir de ces valeurs de fonction extrapoler les valeurs de la structure. Certains index, comme l'index thyroïdien, n'ont pas de valeur de fonction. La plupart, cependant, ont une valeur de structure et une valeur de fonction. Ce fait est précieux car il permet à l'endobiogéniste d'évaluer les modalités de fonctionnement du sujet et de déterminer si l'origine du problème

est liée à l'entretien de la structure ou à des demandes d'adaptation fonctionnelle. Cela fournit également des indications plus précises quant aux conseils à donner au patient concernant son mode de vie : par exemple doit-il pratiquer de la méditation ou faire de l'exercice aérobie ?

On peut trouver des index dans lesquels les chiffres de l'index de structure sont hauts et ceux de l'index de fonction bas, ou *vice versa*. Deux questions se posent alors souvent : « quelle est la valeur 'correcte' ? » et « quelle valeur devrait être prise en compte pour le choix d'un traitement : la valeur élevée ou celle qui est diminuée ? ». Il faut d'abord être certain que l'entrée de données a été faite de façon juste et dans une variation raisonnable par rapport à la valeur normale (*voir ci-dessous*) et que les deux valeurs sont « correctes ». La différence reflète alors qu'il existe des divergences plus ou moins graves dans les capacités de l'organisme entre les réalisations structurelles et les réalisations fonctionnelles qu'il peut mettre en place. Le choix du traitement sera basé sur l'évaluation précise de la désadaptation : est-elle de nature structurale ou de nature fonctionnelle ? En cas de doute, utilisez des plantes adaptogènes.

## Comparaison entre l'historique des données fournies par le patient et celles apportées par l'examen clinique

Si le médecin endobiogéniste a effectué un historique détaillé et un examen clinique minutieux et a interprété correctement les informations ainsi fournies, ses conclusions seront très bien corrélées avec les données fournies par la biologie des fonctions. Cependant, il faut comprendre que chaque méthode d'évaluation étudie des paramètres différents et apporte divers niveaux d'information. Par conséquent, des divergences peuvent être observées. Pour l'endobiogéniste novice, chaque fois qu'il existe un doute entre les conclusions tirées de ces trois pratiques (historique, clinique et biologique), il doit traiter en fonction des conclusions fournies par la biologie des fonctions. Cette règle ne contredit ni ne diminue en rien la valeur ou la nécessité de l'anamnèse et de l'examen clinique. Idéalement, vis-à-vis de la biologie des fonctions, ces deux étapes de l'approche du patient aideront à contextualiser les résultats de la biologie des fonctions et permettront une sélection plus précise du traitement. Rappelez-vous que l'anamnèse et l'examen clinique apportent des informations uniques qui ne peuvent pas être dérivées de la biologie des fonctions, telles que l'historique du passé ou la fonction des émonctoires.

L'intégration optimale de l'anamnèse, de l'examen clinique et de la biologie des fonctions est illustrée dans deux cas d'hypothyroïdie. Deux femmes pré-ménopausées âgées de 48 ans présentent une thyroïdite de Hashimoto. La première l'a développée après une expérience traumatisante unique et violente : la mort de son mari bien-aimé. La durée et l'intensité du traitement seront relativement plus courtes jusqu'à ce qu'elle ait traversé le chagrin de la mort de son mari. La deuxième femme a développé sa thyroïdite après 18 ans de vie avec un père agressif en paroles et à l'issue du divorce avec son mari, verbalement abusif lui aussi pendant plus de 28 ans de vie commune. Dans ce cas, la sur-sollicitation thyroïdienne est beaucoup plus prolongée. Cette deuxième patiente nécessitera probablement un traitement plus long et plus intensif qui prendra en compte et traitera à la fois

des facteurs centraux et périphériques. Le rôle de la biologie des fonctions consiste à déterminer précisément les thérapeutiques les plus ciblées sur le terrain. Le rôle de l'anamnèse et de l'examen clinique sera de déterminer la durée du traitement et la capacité tampon de l'organisme.

## Quelques mots d'avertissement sur les valeurs des index

La biologie des fonctions est un *système de modélisation* qui caractérise des aspects particuliers de la gestion du terrain, à savoir la direction neuroendocrinienne. Elle ne mesure pas directement l'activité physiologique. Il y a beaucoup d'autres aspects de la vie biologique qu'elle ne mesure pas : électrochimique, électromagnétique, réseaux de communication, interactions de van der Waals, efficacité de liaison conformationnelle des protéines, etc.

La Biologie des Fonctions évalue et chiffre la gestion neuroendocrinienne sur la base de trois postulats très particuliers :

1. Le système endocrinien est le vrai gestionnaire du terrain et le système nerveux autonome module le système endocrinien
2. Les biomarqueurs reflètent la production métabolique en aval de la gestion assurée en amont par le gestionnaire neuroendocrinien du terrain<sup>5</sup>
3. Les valeurs des biomarqueurs introduites dans le système ne s'écartent pas significativement des valeurs de leurs normes

Ce troisième point est le plus crucial lorsque le patient a une TSH inférieure à 0,5  $\mu\text{IU/mL}$  ou supérieure à 5  $\mu\text{IU/mL}$ . Dans ces cas – rencontrés souvent en raison de doses iatrogènes des médicaments thyroïdiens – un pourcentage important d'index peut être précis dans un tableau général, mais pas précis par rapport à leur valeur numérique.

Par exemple, considérons l'index œstrogénique dont la formule est TSH/ostéocalcine (norme femme adulte : 0,2-0,4). Notez comment la TSH varie pour le même chiffre d'ostéocalcine<sup>6</sup> et les résultats s'écartent des valeurs normales (Tableau 15-IV).

Dans le cas particulier de l'index œstrogénique, il existe des formules qui permettent de calculer les aspects de l'activité des œstrogènes sans impliquer la TSH ou l'ostéocalcine. Parce que la biologie des fonctions est composée de formules, les données de sortie ne sont précises qu'en fonction de la précision des données d'entrée qui ont été introduites pour le calcul.

- Lorsque les valeurs de la TSH sont  $< 0,5 \mu\text{IU/mL}$ , entrez une valeur de 0,5
- Lorsque les valeurs de la TSH sont  $> 5 \mu\text{IU/mL}$ , entrez une valeur de 5
- Sur les études de suivi, pour l'évaluation préalable, entrez la TSH mesurée d'origine afin d'évaluer la valeur relative du changement du terrain. En effet, de nombreux autres biomarqueurs changeront également en fonction de l'évolution de la TSH

5. La seule exception à ce point est la TSH sérique. Elle a une activité à la fois en amont et en aval.

6. La valeur de l'ostéocalcine est la *valeur ajustée* basée sur une formule exclusive qui tient compte des variations de la valeur de l'ostéocalcine entre divers laboratoires

TABLEAU 15-IV. Évaluation de l'index œstrogénique avec des valeurs variables de la TSH et une valeur stable de l'ostéocalcine.				
TSH	Ostéocalcine	Index œstrogénique (0,2-0,4)		
		Élevé	Normal	Faible
7,5	5	1,5		
3	5	0,6		
1,5	5		0,3	
0,5	5			0,1
0,1	5			0,01

## Quelques conseils sur l'interprétation des index

La biologie des fonctions est un outil qui aide le médecin à évaluer le terrain et son évolution ou involution dans le temps en fonction des effets du temps lui-même, du traitement ou des deux. Il ne s'agit pas d'une méthode unique ou exclusive pour établir le diagnostic ou le traitement des patients. Ce n'est pas un système binaire où il suffit de voir le niveau des résultats : chiffres élevés, bas ou normaux. Lors de l'utilisation de la biologie des fonctions dans le cadre d'une évaluation endobiogénique, rappelez-vous toujours deux principes de base afin de ne pas nuire :

1. Toujours interpréter un index en relation à un ou à plusieurs autres index
2. En cas de doute sur la cause première de la maladie, traiter les symptômes

En ce qui concerne le point un, nous allons illustrer une évaluation de la fonction thyroïdienne. L'index d'activité métabolique thyroïdienne évalue l'impact métabolique des hormones thyroïdiennes périphériques ( $T_4$ ,  $T_3$ ). Quelle en est la signification si la valeur est dans la fourchette normale et quelles sont les implications thérapeutiques ? Il faut évaluer ce niveau de fonction hormonale thyroïdienne périphérique par rapport au rendement thyroïdien, comme vu plus haut.

*Avena sativa* (avoine sauvage) et *Zingiber officinalis* (gingembre) sont deux plantes qui peuvent améliorer le rendement de la thyroïde. Mais laquelle de ces deux est la plus ciblée pour ce patient ? On peut élargir l'évaluation et regarder la fonction génitale. Si l'index génito-thyroïdien est bas, *Avena sativa* est plus ciblée. En revanche, si les androgènes génitaux sont insuffisants, *Zingiber officinalis* est plus ajusté. Prenons l'exemple d'un index thyroïdien normal et vous souhaitez contextualiser sa signification à deux autres index : l'index de rendement thyroïdien et l'index génito-thyroïdien. Il existe neuf combinaisons possibles d'interprétation. Le tableau 15-V montre la méthode endobiogénique qui permet d'analyser trois index, en supposant que l'un est normal et que les deux autres varient entre plusieurs possibilités de valeur : élevée, normale ou basse.

L'évaluation peut être élargie pour examiner le rôle de la thyroïde dans l'activité métabolique générale par rapport à celle du cortex surrénal. Sur la base de cette évaluation, d'autres consi-

TABLEAU 15-V. Évaluation de trois index dont l'un (Index thyroïdien) est normal			
Index de rendement thyroïdien	Index génito-thyroïdien		
	Élevé	Normal	Faible
Élevé	<i>Lycopus europaeus</i>	<i>Lycopus europaeus</i>	<i>Zea mays</i>
Normal	Dépend d'autres facteurs	Aucun traitement indiqué	<i>Vitex agnus castus</i>
Faible	Dépend d'autres facteurs	<i>Avena sativa</i> , <i>Zingiber officinalis</i>	<i>Avena sativa</i> , <i>Zingiber officinalis</i>

dérations peuvent être prises pour évaluer l'état du terrain et le choix des traitements.

L'algorithme aboutira à une combinaison différente de choix thérapeutiques selon que l'index métabolique thyroïdien est bas ou élevé. Si nous considérons trois valeurs possibles pour chaque index (normal, haut, bas), alors une évaluation de trois index vis-à-vis l'un de l'autre offre 27 combinaisons possibles : 9 pour chaque permutation de l'index métabolique thyroïdien (bas, normal ou élevé). En raison de l'action polyvalente des plantes médicinales, il existe généralement moins de 27 combinaisons possibles de plantes médicinales. Par exemple, si l'index métabolique thyroïdien est normal *et* le rendement thyroïdien faible *et* l'activité du cortex surrénal insuffisante *et* les androgènes gonadiques insuffisants *et* qu'il y a des problèmes digestifs *et/ou* de l'inflammation, *Zingiber officinalis* utilisé seul serait très efficace pour traiter tous ces problèmes chez le même patient.

## Biologie des fonctions et thérapeutique

*La biologie des fonctions permet de déterminer les tendances pathogènes de l'organisme, le stade de l'évolution et le degré*



*éventuel de la pathologie. Elle permet de suivre l'évolution spontanée et l'évolution sous traitement et d'ajuster au mieux ce traitement.*

Christian Duraffourd et Jean-Claude Lapraz [16]

La finalité de chaque consultation est de déboucher sur une orientation médicale précise en ce qui concerne la thérapeutique, le style de vie, l'alimentation, le risque de maladie, le pronostic et la prévention des maladies. La biologie des fonctions permet une évaluation évolutive de tous ces facteurs, car elle précise le terrain de chaque individu dans ses activités structurales et fonctionnelles de base, en elles-mêmes et dans leurs relations. Avec l'anamnèse endobiogénique et l'examen clinique, la biologie des fonctions offre pour la première fois dans l'histoire de la médecine une approche du traitement précise et ciblée sur chaque individu au moment particulier de l'évaluation. Elle s'enracine dans une évaluation à la fois objective et qualitative du terrain et ne se limite plus à des considérations symptomatiques.

Examinons une affection aussi « simple » que l'acné. Bien qu'il y ait des éléments communs dans le terrain qui sous-tendent l'acné, il existe différentes raisons pour que ces facteurs structuraux d'initiation se produisent, et divers facteurs secondaires qui influencent l'emplacement et le type d'acné. Par exemple, le traitement de l'acné qui apparaît sur le front et le haut du dos chez un garçon de 16 ans sera différent de celui qui apparaît sur les sillons nasogéniens chez une femme de 40 ans. Dans les deux cas, il existe une congestion hépatobiliaire et colique et une insuffisance relative des androgènes gonadiques avec une réponse hyper-lutéale. Dans le cas du garçon, l'ACTH fait appel au cortex surrénalien pour permettre l'installation de la puberté en aromatisant la DHEA en androgènes gonadiques. L'apparition de l'acné sur le front et le haut du dos témoigne d'une expression excessive de l'ACTH pour atteindre cet objectif. Dans le cas de la femme, alors qu'elle subit un recyclage génital à 40 ans, son organisme a développé une insuffisance génitale relative, ce qui induit un appel de FSH pour relancer les œstrogènes. Les œstrogènes relancent alors la LH pour induire une réponse gonadique androgénique compensatoire qui, elle, ne se produit pas. Cela provoque alors une activité supplémentaire de la FSH pour deux raisons. La première afin d'augmenter davantage la production d'œstrogènes pour stimuler la LH, la seconde pour exercer une stimulation hypophysaire horizontale directe de la LH par la FSH. L'apparition de l'acné autour des plis nasolabiaux témoigne de cette activité de la FSH.

## Conclusion

*Il n'y a rien de nouveau dans la tendance à prendre des choses évidentes pour acquises et à repousser la pensée logique... Pendant de nombreux siècles, nous nous sommes contentés d'accepter la vie elle-même, sans nous interroger sur ses débuts, ses variations et ses potentialités. Maintenant, nous avons un désir de comprendre comment elle a commencé, comment elle se maintient et quelles sont ses limites.*

Manfred Sakel, MD [389]

Les mathématiques sont un langage universel qui fournit une description rationnelle et objective des événements. Elles ont été utilisées depuis l'Antiquité mais n'ont pas été appliquées

à la physiologie de l'homme jusqu'à l'époque contemporaine. L'utilisation de ratios apporte la possibilité d'une description qualitative pour ajouter plus de profondeur aux informations apportées par les données quantitatives. La biologie des fonctions est dérivée de la théorie de l'endobiogénie et de sa vision intégratrice de la physiologie. L'endobiogénie diffère des autres approches en biologie des systèmes dans trois domaines-clés. Tout d'abord, elle propose une vision globale de l'organisme *in toto*, plutôt qu'une approche qui se concentre exclusivement sur l'activité de ce dernier au niveau cellulaire ou subcellulaire. Ensuite, elle considère que le gestionnaire du corps est le système endocrinien plutôt que les gènes. Enfin, elle cherche à caractériser à la fois la raison et les mécanismes de la maladie, le pourquoi et le comment, plutôt que de se concentrer exclusivement sur les mécanismes.

La biologie des fonctions est un système de modélisation qui évalue les aspects quantitatifs et qualitatifs de la gestion du terrain en déduisant les acteurs qui agissent en amont des éléments apportés par le sang aux tissus situés en aval. Puisque le système neuroendocrinien est le gestionnaire effectif du terrain global, les éléments sélectionnés pour modéliser le fonctionnement du terrain sont les déterminants neuroendocriniens du métabolisme. La biologie des fonctions diffère des approches actuelles de la modélisation biologique de façon importante. Elle modélise mais ne mesure pas l'activité biologique réelle. Elle ne se concentre pas exclusivement sur l'activité cellulaire, elle intègre le fonctionnement cellulaire général dans la gestion globale du terrain. Elle n'évalue pas la génétique, mais l'activité phénotypique exprimée dans l'espace et le temps. Enfin, elle a été créée par des cliniciens avec un souci particulier de pertinence clinique. La relation entre les biomarqueurs en aval et les facteurs neuroendocriniens a été présentée de façon dispersée à travers la littérature médicale depuis près de 100 ans. L'absence d'une théorie complète, cohérente et pertinente en elle-même a amené des chercheurs et des cliniciens à intégrer ces informations pour créer un système tel que la biologie des fonctions. En fait, tout le monde a vu les perles, mais personne ne savait les enfiler ensemble, les unes avec les autres, avant la théorie de l'endobiogénie.

Il existe de nouvelles preuves cliniques de la robustesse des index de la biologie des fonctions dans la description d'états physiopathologiques bien caractérisés [322, 390-393]. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer les capacités prédictives et pronostiques du système. Dans la pratique clinique, quand un médecin bien formé à l'endobiogénie est capable d'établir un historique complet du patient et d'effectuer un examen clinique approfondi, la biologie des fonctions peut confirmer les deux premières étapes, et aussi offrir de nouvelles informations qui ne sont pas disponibles en utilisant toute autre méthode décrite et proposée de l'Antiquité à nos jours. La biologie des fonctions propose une nouvelle approche de la physiologie intégrative qui est complexe, dynamique et tout à fait pertinente pour la prise en charge clinique des patients<sup>7</sup>.

7. Adapté de Lapraz JC, Hedayat KM, Pauly P. Endobiogeny: a global approach to systems biology (part 2 of 2). Global advances in health and medicine : improving healthcare outcomes worldwide. 2013;2(2):32-44.

## Références

1. Chauvet GA. On the mathematical integration of the nervous tissue based on the S-propagator formalism: I. Theory. *J Integr Neurosci*. 2002;1(1):31-68.
2. Hippocrates AF. The Genuine Works of Hippocrates. New York: W. Wood and company; 1886.
3. Chauvet G. The Mathematical Nature of the Living World: the Power of Integration. Hackensack, NJ: World Scientific; 2004.
4. Boomershine CS. A comprehensive evaluation of standardized assessment tools in the diagnosis of fibromyalgia and in the assessment of fibromyalgia severity. *Pain Res Treat*. 2011;2012:653714.
5. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):2011-7.
6. Baek JH, Chung PW, Kim YB, et al. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocr J*. 2009;57(1):23-9.
7. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2979-83.
8. Sell MA, Schott M, Tharandt L, Cissewski K, Scherbaum WA, Willenberg HS. Functional central hypothyroidism in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20(3):207-10.
9. Tramonì E, Aubert-Khalifa S, Guye M, Ranjeva JP, Felician O, Ceccaldi M. Hypo-retrieval and hyper-suppression mechanisms in functional amnesia. *Neuropsychologia*. 2009;47(3):611-24.
10. Verslype C. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *Acta Clin Belg*. 2004;59(5):285-9.
11. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266-71.
12. Theal RM, Scott K. Evaluating asymptomatic patients with abnormal liver function test results. *Am Fam Physician*. 1996;53(6):2111-9.
13. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: sensitivity and specificity. *BMJ*. 1994;308(6943):1552.
14. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J*. 2005;98(2):185-91.
15. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
16. Duraffourd C, Lapraz JC. *Traité de Phytothérapie Clinique: Médecine et Endobiogénie*. Paris: Masson; 2002.
17. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
18. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
19. Cole M, Rutherford RB, Smith FO. Experimental ammonia encephalopathy in the primate. *Trans Am Neurol Assoc*. 1970;95:82-5.
20. Cole M, Rutherford RB, Smith FO. Experimental ammonia encephalopathy in the primate. *Arch Neurol*. 1972;26(2):130-6.
21. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1844-52.
22. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008;57(8):1156-65.
23. Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs Jr. DR. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative- stress-related markers in the U.S. population: results from the third National Health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect*. 2006;114(3):350-4.
24. Shi M, Gozal E, Choy HA, Forman HJ. Extracellular glutathione and gamma-glutamyl transpeptidase prevent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury by 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone. *Free Radic Biol Med*. 1993;15(1):57-67.
25. Lee DH, Jacobs Jr. DR. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and gamma glutamyltransferase: results from the National Health and examination survey 1999-2002. *Clin Chem*. 2006;52(9):1825-7.
26. Lee DH, Steffes MW, Jacobs Jr. DR. Can persistent organic pollutants explain the association between serum gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2008;51(3):402-7.
27. Lee DH, Silventoinen K, Jacobs Jr. DR, Jousilahti P, Tuomilehto J. Gamma-Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5410-4.
28. Nemes Z, Devreese B, Steinert PM, Van Beeumen J, Fesus L. Cross-linking of ubiquitin, HSP27, parkin, and alpha-synuclein by gamma-glutamyl-epsilon-lysine bonds in Alzheimer's neurofibrillary tangles. *FASEB J*. 2004;18(10):1135-7.
29. Yates CM, Butterworth J, Gordon A. Gamma-glutamyl transpeptidase in dementia. *Neurobiol Aging*. 1989;10(1):107-8.
30. Butterworth J, Yates CM, Reynolds GP. Distribution of phosphate-activated glutaminase, succinic dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase and gamma-glutamyl transpeptidase in post-mortem brain from Huntington's disease and agonal cases. *J Neurol Sci*. 1985;67(2):161-71.
31. Loomba R, Rao F, Zhang L, et al. Genetic covariance between gamma-glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins. *Gastroenterology*. 2010;139(3):836-45 [845 e831].
32. Bidet S, Silventoinen K, Hu G, Lee DH, Kaprio J, Tuomilehto J. Coffee consumption, serum gamma-glutamyltransferase and risk of type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(2):178-85.
33. Lee D, Jacobs DR, Gross M, et al. Gamma-Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem*. 2003;49(8):1358-66.
34. Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes – a 4 year follow-up study. *Diabetologia*. 2003;46(3):359-64.
35. Lee DH, Jacobs Jr. DR, Gross M, Steffes M. Serum gamma-glutamyltransferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension or diabetes: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem*. 2005;51(7):1185-91.
36. Lim JS, Lee DH, Park JY, Jin SH, Jacobs Jr. DR. A strong interaction between serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of prevalent type 2 diabetes: results from the third national health and nutrition examination survey. *Clin Chem*. 2007;53(6):1092-8.

37. Shin JY, Hwang JH, Jeong JY, et al. The association of central obesity with type 2 diabetes among Koreans according to the serum gamma-glutamyltransferase level: Korean genome and epidemiology study. *J Prev Med Public Health*. 2009;42(6):386-91.
38. Song SH, Kwak IS, Kim YJ, et al. Can gamma-glutamyltransferase be an additional marker of arterial stiffness? *Circ J*. 2007;71(11): 1715-20.
39. Targher G, Zoppini G, Lippi G, Guidi GC, Muggeo M. Effect of serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of dyslipidemia and poor glycemic control in type 2 diabetic patients: cross-sectional findings from the Verona diabetes study. *Clin Chem*. 2007;53(10):1867-9 [author reply 1869-1870].
40. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Otsuka N. Serum gamma-glutamyl transferase levels are associated with metabolic syndrome in community-dwelling individuals. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(4):355-62.
41. Hwang JH, Shin JY, Chun B, et al. Association between gamma-glutamyltransferase and hypertension incidence in rural prehypertensive adults. *J Prev Med Public Health*. 2010;43(1):18-25.
42. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs Jr. DR. Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure. A four year follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2002;12(2):90-6.
43. Lee DH, Ha MH, Kim KY, Jin DG, Jacobs Jr. DR. Gamma-glutamyltransferase: an effect modifier in the association between age and hypertension in a 4-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(11):803-7.
44. Kotani K, Shimohiro H, Adachi S, Sakane N. The association between an increased level of gamma-glutamyl transferase and systolic blood pressure in diabetic subjects. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214(4):321-5.
45. Kotani K, Shimohiro H, Adachi S, Sakane N. Changes in serum gamma-glutamyl transferase and blood pressure levels in subjects with normal blood pressure and prehypertension. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1-2):189-90.
46. Yamada Y, Ikai E, Tsuritani I, Ishizaki M, Honda R, Ishida M. The relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension: common in drinkers and nondrinkers. *Hypertens Res*. 1995;18(4):295-301.
47. Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens*. 1994;8(6):445-9.
48. Ikai E, Noborizaka Y, Tsuritani I, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension in non-drinkers: a possible role of fatty liver in the pathogenesis of obesity related hypertension. *Obes Res*. 1993;1(6):469-74.
49. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Alcohol, high blood pressure, and serum gamma-glutamyl transpeptidase level. *Hypertension*. 1991;18(6):819-26.
50. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H. Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity and blood pressure in middle-aged male and female non-drinkers. *J Hum Hypertens*. 1990;4(6):609-14.
51. Henningsen NC, Ohlsson O, Mattiasson I, Trell E, Kristensson H, Hood B. Hypertension, levels of serum gamma glutamyl transpeptidase and degree of blood pressure control in middle-aged males. *Acta Med Scand*. 1980;207(4):245-51.
52. Ablin RJ. Prostate-specific antigen: chronology of its identification. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12(7):1016.
53. Ablin RJ. A retrospective and prospective overview of prostate-specific antigen. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997;123(11-12):583-94.
54. Reisner Jr. EH. Tissue culture of bone marrow. II. Effect of steroid hormones on hematopoiesis in vitro. *Blood*. 1966;27(4):460-9.
55. Otto SJ, Moss SM, Maattanen L, et al. PSA levels and cancer detection rate by Centre in the European randomized study of screening for prostate Cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(17):3053-60.
56. Gupta S, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. *BMJ*. 1997;314(7097):1778-9.
57. Gura T. Chlamydia protein linked to heart disease. *Science*. 1999;283(5406):1238-9.
58. Mendall MA, Carrington D, Strachan D, et al. Chlamydia pneumoniae: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease. *J Infect*. 1995;30(2):121-8.
59. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Eur Heart J*. 1996;17(5):682-8.
60. Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, Matsushima T. An association of an antibody against chlamydia pneumoniae and coronary heart disease observed in Japan. *Eur Heart J*. 1998;19(6):971.
61. Naidu BR, Ngeow YF, Kannan P, et al. Evidence of chlamydia pneumoniae infection obtained by the polymerase chain reaction (PCR) in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease. *J Infect*. 1997;35(2):199-200.
62. Nieto FJ, Folsom AR, Sorlie PD, Grayston JT, Wang SP, Chambless LE. Chlamydia pneumoniae infection and incident coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(2):149-56.
63. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;2(8618):983-986.
64. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med*. 1992;116(4):273-8.
65. Taylor-Robinson D, Thomas BJ. Antibodies to cytomegalovirus or chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. *Lancet*. 1998;351(9096):142 [author reply 143].
66. Quinn TC. Does chlamydia pneumoniae cause coronary heart disease? *Curr Opin Infect Dis*. 1998;11(3):301-7.
67. Song Z, Brassard P, Brophy JM. A meta-analysis of antibiotic use for the secondary prevention of cardiovascular diseases. *Can J Cardiol*. 2008;24(5):391-5.
68. Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis. *Pharmacol Rep*. 2008;60(1):85-92.
69. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Shariati M. High sensitivity C-reactive protein and immunoglobulin G against chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein-60 in ischemic heart disease. *Iran J Immunol*. 2008;5(1):51-6.
70. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963-8.
71. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):40-4.

72. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
73. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):754-9.
74. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24(5):743-52.
75. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1297-310.
76. Silverander C. With a Little Help from our Friends From France. CMS Press; 2005.
77. Chen BS, Wang YC, Wu WS, Li WH. A new measure of the robustness of biochemical networks. *Bioinformatics*. 2005;21(11):2698-705.
78. Hwang D, Rust AG, Ramsey S, et al. A data integration methodology for systems biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(48):17296-301.
79. Hwang D, Smith JJ, Leslie DM, et al. A data integration methodology for systems biology: experimental verification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(48):17302-7.
80. Bain BJ, England JM. Normal haematological values: sex difference in neutrophil count. *Br Med J*. 1975;1(5953):306-9.
81. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003;102(7):2653-9.
82. Bain B, Seed M, Godsland I. Normal values for peripheral blood white cell counts in women of four different ethnic origins. *J Clin Pathol*. 1984;37(2):188-93.
83. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):664-6.
84. Chan PC, Hayes L, Bain BJ. A comparison of the white cell counts of cord blood from babies of different ethnic origins. *Ann Trop Paediatr*. 1985;5(3):153-5.
85. Daughaday WH, Williams RH, Daland GA. The effect of endocrinopathies on the blood. *Blood*. 1948;3(12):1342-66.
86. Carryer HM, Berkman JM, Mason HL. Relative lymphocytosis in anorexia nervosa. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1959;34:426-32.
87. Le Marquand HS, Tozer FH. Fragilitas Ossium in a family showing both thickening and rarefaction of bones, relative lymphocytosis and raised serum phosphatase with absence of blue Sclerotics and Otosclerosis. *Proc R Soc Med*. 1935;28(12):1640-1.
88. Menkin V. Relative lymphocytosis in hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1928;42:419.
89. Gardner FH, Pringle Jr. JC. Androgens and erythropoiesis. I. Preliminary clinical observations. *Arch Intern Med*. 1961;107:846-62.
90. Naets JP, Wittek M. The mechanism of action of androgens on erythropoiesis. *Minerva Nucl*. 1965;9(5):281-4.
91. Gardner FH, Nathan DG. Androgens and erythropoiesis. 3. Further evaluation of testosterone treatment of myelofibrosis. *N Engl J Med*. 1966;274(8):420-6.
92. Naets JP, Wittek M. Mechanism of action of androgens on erythropoiesis. *Am J Physiol*. 1966;210(2):315-20.
93. Fisher JW, Samuels AI, Malgor LA. Androgens and erythropoiesis. *Isr J Med Sci*. 1971;7(7):892-900.
94. Gardner FH, Gorshein D. Regulation of erythropoiesis by androgens. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1973;84:60-70.
95. Evens RP, Amerson AB. Androgens and erythropoiesis. *J Clin Pharmacol*. 1974;14(2):94-101.
96. Cruickshank JM, Morris R, Butt WR, Crooke AC. The relationship of total and differential leukocyte counts with urinary oestrogen and plasma cortisol levels. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970;77(7):634-9.
97. Cruickshank JM, Morris R, Butt WR, Corker CS. Inter-relationships between levels of plasma oestradiol, urinary total oestrogens and blood haemoglobin and neutrophil counts. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972;79(5):450-4.
98. Riedel-Baima B, Riedel A. Female pattern hair loss may be triggered by low oestrogen to androgen ratio. *Endocr Regul*. 2008;42(1):13-6.
99. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(2):397-408 [vii].
100. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(4):893-912.
101. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):624-9.
102. Fejes I, Koloszar S, Zavaczki Z, Daru J, Szollosi J, Pal A. Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Arch Androl*. 2006;52(2):97-102.
103. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*. 2001;153(1):1-10.
104. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354-63.
105. Shimomura K, Manda T, Mukumoto S, Kobayashi K, Nakano K, Mori J. Recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$ : thrombus formation is a cause of anti-tumor activity. *Int J Cancer*. 1988;41(2):243-7.
106. Yacoub D, Hachem A, Theoret JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2424-33.
107. Olmarker K, Rydevik B. Selective inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies of sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(8):863-9.
108. Ohtsu H. Progress in allergy signal research on mast cells: the role of histamine in immunological and cardiovascular disease and the transporting system of histamine in the cell. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):347-53.
109. Ozben B, Erdogan O. The role of inflammation and allergy in acute coronary syndromes. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008;7(3):136-44.
110. Tanimoto A, Sasaguri Y, Ohtsu H. Histamine network in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16(8):280-4.
111. D'Ascenzo S, Millimaggi D, Di Massimo C, et al. Detrimental effects of anabolic steroids on human endothelial cells. *Toxicol Lett*. 2007;169(2):129-36.



112. Dickerman RD, McConathy WJ, Zachariah NY. Testosterone, sex hormone-binding globulin, lipoproteins, and vascular disease risk. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5-6):363-6.
113. Dickerman RD, McConathy WJ, Schaller F, Zachariah NY. Cardiovascular complications and anabolic steroids. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1912.
114. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas*. 1996;24(3):147-55.
115. Halushka PV, Masuda A, Matsuda K. The Gordon Wilson lecture. Regulation of thromboxane A2 receptors by testosterone: implications for steroid abuse and cardiovascular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1994;105:95-103.
116. Noh JY, Lim KM, Bae ON, et al. Procoagulant and prothrombotic activation of human erythrocytes by phosphatidic acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(2):H347-H355.
117. Santos MT, Valles J, Lago A, et al. Residual platelet thromboxane A2 and prothrombotic effects of erythrocytes are important determinants of aspirin resistance in patients with vascular disease. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):615-21.
118. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*. 1998;97(4):350-5.
119. Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation*. 1997;95(1):63-8.
120. Eleftheriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):231-6.
121. Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):985-91.
122. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.
123. Palis J, Yoder MC. Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man. *Exp Hematol*. 2001;29(8):927-36.
124. Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol*. 1997;273(6 Pt 2):R1829-R1844.
125. Bleiberg I, Perah G, Feldman M. Effect of testosterone on the formation of erythroid spleen colonies from fetal liver precursor cells. *Blood*. 1973;41(2):285-91.
126. Congote LF. Regulation of fetal liver erythropoiesis. *J Steroid Biochem*. 1977;8(5):423-8.
127. Fisher DA. The unique endocrine milieu of the fetus. *J Clin Invest*. 1986;78(3):603-11.
128. Androgens and erythropoiesis. *Br Med J*. 1957;2(5058):1422-3.
129. Alexanian R. Erythropoietin and erythropoiesis in anemic man following androgens. *Blood*. 1969;33(4):564-72.
130. Gerbino PP. Actions of androgens on erythropoiesis. *Hosp Top*. 1974;52(8):28-55.
131. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3197-203.
132. Quaschnig T, Ruschitzka F, Stallmach T, et al. Erythropoietin induced excessive erythrocytosis activates the tissue endothelin system in mice. *FASEB J*. 2003;17(2):259-61.
133. Pavlovic-Kentera V, Basara N, Jerkic M, et al. Erythrocytosis in spontaneously hypertensive rats. *Exp Hematol*. 1988;16(11):950-3.
134. Sen S, Hoffman GC, Stowe NT, Smeby RR, Bumpus FM. Erythrocytosis in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1972;51(3):710-4.
135. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305-8.
136. Lopez-Bermejo A, Diaz M, Moran E, de Zegher F, Ibanez L. A single nucleotide polymorphism in STK11 influences insulin sensitivity and metformin efficacy in hyperinsulinemic girls with androgen excess. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1544-8.
137. Smith R, Mann N, Makelainen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(6): 718-26.
138. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 2000;21(11):890-4.
139. Jones RD, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: further supportive data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1403-4 [author reply 1404].
140. Hak AE, Wittman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3632-9.
141. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):843-50.
142. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
143. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
144. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288(7):872-81.
145. Jenkins JS. The voice of the castrato. *Lancet*. 1998;351(9119): 1877-80.
146. Paternostro G. Longevity and testosterone. *Nature*. 1994;368(6470):408.
147. Stenholm S, Metter EJ, Roth GS, et al. Relationship between plasma ghrelin, insulin, leptin, interleukin 6, adiponectin, testosterone and longevity in the Baltimore longitudinal study of aging. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(2):153-8.
148. Toulis KA, Goulis DG, Mintzioris G, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):741-60.

149. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56(1):27-39.
150. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 2000;74(3):547-52.
151. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):595-600.
152. Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, et al. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009.
153. Rasmuson S, Nasman B, Carlstrom K, Olsson T. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13(2):74-9.
154. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 2003;24(3):313-40.
155. Heinlein CA, Chang C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol.* 2002;16(10):2181-7.
156. Michels G, Hoppe UC. Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2):182-98.
157. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol.* 1985;121(3):531-51.
158. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):120-2.
159. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol.* 2003;176(3):293-304.
160. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab.* 2010;11(8):693-714.
161. Hammond CB, Soules M. Clinical significance of estrogen metabolism and physiology. *Contemp Ob Gyn.* 1978;11:41.
162. Gore AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones (Athens).* 2010;9(1):16-27.
163. Dickerson SM, Gore AC. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(2):143-59.
164. Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv.* 2003;3(5):281-92.
165. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta: an overview and update. *Nucl Recept Signal.* 2008;6:e003.
166. Hurvitz SA, Pietras RJ. Rational management of endocrine resistance in breast cancer: a comprehensive review of estrogen receptor biology, treatment options, and future directions. *Cancer.* 2008;113(9):2385-97.
167. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis.* 1998;19(1):1-27.
168. Pfeffer U, Fecarotta E, Vidali G. Coexpression of multiple estrogen receptor variant messenger RNAs in normal and neoplastic breast tissues and in MCF-7 cells. *Cancer Res.* 1995;55(10):2158-65.
169. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S116-S124.
170. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Pike MC, et al. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy. *Cancer Res.* 1999;59(16):3908-10.
171. al-Azzawi F, Wahab M. Estrogen and colon cancer: current issues. *Climacteric.* 2002;5(1):3-14.
172. Crandall CJ. Estrogen replacement therapy and colon cancer: a clinical review. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999;8(9):1155-66.
173. Xu X, Thomas ML. Biphasic actions of estrogen on colon cancer cell growth: possible mediation by high- and low-affinity estrogen binding sites. *Endocrine.* 1995;3(9):661-5.
174. Muti P. The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence. *Recent Results Cancer Res.* 2005;166:245-56.
175. Fuster JJ, Andres V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2006;99(11):1167-80.
176. Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:984013.
177. von Dadelszen P, Watson RW, Noorwali F, et al. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia, and normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(2):408-14.
178. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):173-82.
179. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg.* 2004;187(5A):11S-16S.
180. Hussein OA, El-Toukhy MA, El-Rahman HS. Neutrophil CD64 expression in inflammatory autoimmune diseases: its value in distinguishing infection from disease flare. *Immunol Invest.* 2010;39(7):699-712.
181. Nemeth T, Futosi K, Hably C, et al. Neutrophil functions and autoimmune arthritis in the absence of p190RhoGAP: generation and analysis of a novel null mutation in mice. *J Immunol.* 2010;185(5):3064-75.
182. Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, et al. A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1256-63.
183. Hofman PM. Pathobiology of the neutrophil-intestinal epithelial cell interaction: role in carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(46):5790-800.
184. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-45.
185. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18(1):3-10.
186. Borrello MG, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Inflammation and cancer: the oncogene-driven connection. *Cancer Lett.* 2008;267(2):262-70.
187. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108(3):389-97.
188. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 2008;173(3):600-9.
189. Pietrogrande L, Raimondo E, Fossali A, Zaolino C. Biological and pharmacological factors influencing the fracture healing. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(2 Suppl):65-8.

190. Campbell L, Emmerson E, Davies F, et al. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med*. 2010;207(9):1825-33.
191. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol*. 2008;9(5):R80.
192. Mills SJ, Ashworth JJ, Gilliver SC, Hardman MJ, Ashcroft GS. The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):1053-62.
193. Ashcroft GS, Mills SJ, Lei K, et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1309-18.
194. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol*. 1999;155(4):1137-46.
195. Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):60-5.
196. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:131-43 [discussion 144].
197. Crafts RG. The effects of estrogens on the bone marrow of adult female dogs. *Blood*. 1948;3(3):276-85.
198. Harkonen PL, Vaananen HK. Monocyte-macrophage system as a target for estrogen and selective estrogen receptor modulators. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:218-27.
199. Peng X, Mathai SK, Murray LA, et al. Local apoptosis promotes collagen production by monocyte-derived cells in transforming growth factor beta1-induced lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4(1):12.
200. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, et al. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(16):5788-92.
201. Ben-Hur H, Mor G, Insler V, et al. Menopause is associated with a significant increase in blood monocyte number and a relative decrease in the expression of estrogen receptors in human peripheral monocytes. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(6):363-9.
202. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;81(3):584-92.
203. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(5):355-64.
204. Sweeten TL, Posey DJ, McDougle CJ. High blood monocyte counts and neopterin levels in children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1691-3.
205. Rivier A, Pene J, Rabesandratana H, Chanez P, Bousquet J, Campbell AM. Blood monocytes of untreated asthmatics exhibit some features of tissue macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1995;100(2):314-8.
206. Fingerle G, Pforte A, Passlick B, Blumenstein M, Strobel M, Ziegler-Heitbrock HW. The novel subset of CD14+/CD16+ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood*. 1993;82(10):3170-6.
207. Seli E, Selam B, Mor G, Kayisli UA, Pehlivan T, Arici A. Estradiol regulates monocyte chemotactic protein-1 in human coronary artery smooth muscle cells: a mechanism for its antiatherogenic effect. *Menopause*. 2001;8(4):296-301.
208. Hong YJ, Jeong MH, Ahn Y, et al. Relationship between peripheral monocytosis and nonrecovery of left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction complicated with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2007;71(8):1219-24.
209. Beran M, Shen Y, Onida F, Wen S, Kantarjian H, Estey E. Prognostic significance of monocytosis in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(3):417-23.
210. Economopoulos T, Stathakis N, Maragoyannis Z, Gardikas E, Dervenoulas J. Myelodysplastic syndrome. Clinical and prognostic significance of monocyte count, degree of blastic infiltration, and ring sideroblasts. *Acta Haematol*. 1981;65(2):97-102.
211. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. *J Clin Oncol*. 1988;6(9):1417-24.
212. Jaworkowsky LI, Solovey DY, Rhausova LY, Udriş OY. Monocytosis as a sign of subsequent leukemia in patients with cytopenias (preleukemia). *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1983;110(3):395-401.
213. Owen G, Lewis IJ, Morgan M, Robinson A, Stevens RF. Prognostic factors in juvenile chronic granulocytic leukaemia. *Br J Cancer Suppl*. 1992;18:S68-S71.
214. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res*. 2007;31(6):751-7.
215. Simon JA. Safety of estrogen/androgen regimens. *J Reprod Med*. 2001;46(3 Suppl):281-90.
216. McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajor DS. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*. 1999;99(17):2317-22.
217. Thorn GW, Forsham PH, et al. A test for adrenal cortical insufficiency; the response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. *JAMA*. 1948;137(12):1005-9.
218. Gienbycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev*. 1999;51(2):213-340.
219. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):513-31.
220. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet*. 1999;353(9165):1675-6.
221. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*. 2000;55(7):603-3.
222. Sabag N, Castrillon MA, Tchernitchin A. Cortisol-induced migration of eosinophil leukocytes to lymphoid organs. *Experientia*. 1978;34(5):666-7.
223. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):555-8.
224. Garofalo R, Dorris A, Ahlstedt S, Welliver RC. Peripheral blood eosinophil counts and eosinophil cationic protein content of respiratory secretions in bronchiolitis: relationship to severity of disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(2):111-7.

225. Kim CK, Kim SW, Kim YK, et al. Bronchoalveolar lavage eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in acute asthma and acute bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):591-7.
226. Kim HH, Lee MH, Lee JS. Eosinophil cationic protein and chemokines in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and non-RSV bronchiolitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22(1):37-42.
227. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*. 2007;110(5):1578-86.
228. Priftis KN, Papadopoulou A, Liatsis E, Katsikas D, Nicolaidou P, Kanariou M. Serum eosinophil cationic protein and CD23 in acute RSV bronchiolitis. *Med Sci Monit*. 2005;11(10):CR493-7.
229. Rosenberg HF. RNase A ribonucleases and host defense: an evolving story. *J Leukoc Biol*. 2008;83(5):1079-87.
230. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, ribonucleases and host defense: solving the puzzle. *Immunol Res*. 1999;20(3):261-74.
231. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol*. 2001;70(5):691-8.
232. Thorne KJ, Richardson BA, Veith MC, Tai PC, Spry CJ, Butterworth AE. Partial purification and biological properties of an eosinophil-activating factor. *Eur J Immunol*. 1985;15(11):1083-91.
233. Mingomataj EC. Eosinophil-induced prognosis improvement of solid tumors could be enabled by their vesicle-mediated barrier permeability induction. *Med Hypotheses*. 2008;70(3):582-4.
234. Aguilera-Aguirre L, Bacsí A, Saavedra-Molina A, Kurosky A, Sur S, Boldogh I. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2009;183(8):5379-87.
235. Heidenfelder B, Johnson M, Hudgens E, et al. Increased plasma reactive oxidant levels and their relationship to blood cells, total IgE, and allergen-specific IgE levels in asthmatic children. *J Asthma*. 2009;46(7):687-91.
236. Kahn JE, Dutoit-Lefevre V, Duban-Deweert S, et al. Comparative proteomic analysis of blood eosinophils reveals redox signaling modifications in patients with FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -associated chronic eosinophilic leukemia. *J Proteome Res*. 2011;10(4):1468-80.
237. Kuo Chou TN, Li YS, Lue KH, et al. Genetic polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with childhood asthma. *J Asthma*. 2010;47(5):532-8.
238. Lee YA, Shin MH. Mitochondrial respiration is required for activation of ERK1/2 and caspase-3 in human eosinophils stimulated with hydrogen peroxide. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):188-94.
239. Tripathi P, Nair S, Singh BP, Arora N. Mutated glutathione S-transferase in combination with reduced glutathione shows a synergistic effect in ameliorating oxidative stress and airway inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(6):839-44.
240. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:174-87.
241. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune regulation by histamine. *Curr Opin Immunol*. 2002;14(6):735-40.
242. Ochensberger B, Daepf GC, Rihs S, Dahinden CA. Human blood basophils produce interleukin-13 in response to IgE receptor-dependent and -independent activation. *Blood*. 1996;88(8):3028-37.
243. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*. 1998;392(6671):90-3.
244. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood*. 2000;96(13):4028-38.
245. Fauci AS, Dale DC. The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest*. 1974;53(1):240-6.
246. Haynes BF, Fauci AS. The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. *J Clin Invest*. 1978;61(3):703-7.
247. Gatti G, Cavallo R, Sartori ML, et al. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity. *J Steroid Biochem*. 1987;26(1):49-58.
248. Masera R, Gatti G, Sartori ML, et al. Involvement of Ca<sup>2+</sup>-dependent pathways in the inhibition of human natural killer (NK) cell activity by cortisol. *Immunopharmacology*. 1989;18(1):11-22.
249. Mendelsohn J, Multer MM, Bernheim JL. Inhibition of human lymphocyte stimulation by steroid hormones: cytokinetic mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 1977;27(1):127-34.
250. Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):697-706 [quiz 707].
251. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1959-66.
252. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, Runnebaum B. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod Update*. 1998;4(3):301-9.
253. Hoermann R, Eckl W, Hoermann C, Larisch R. Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1123-9.
254. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2003;2(4):237-42.
255. Papic M, Stein-Streilein J, Zakarija M, McKenzie JM, Guffee J, Fletcher MA. Suppression of peripheral blood natural killer cell activity by excess thyroid hormone. *J Clin Invest*. 1987;79(2):404-8.
256. Bizzozero J. Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch*. 1882;90(2):261-332.
257. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulinlike growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartil*. 2006;14(5):403-12.
258. Tennant M, McGeachie JK. Platelet-derived growth factor and its role in atherogenesis: a brief review. *Aust N Z J Surg*. 1991;61(7):482-8.
259. Adelson E, Rheingold JJ, Crosby WH. The platelet as a sponge: a review. *Blood*. 1961;17:767-74.
260. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(Suppl 7):3-14.



261. Emiliano AB, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(5):833-46.
262. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1246-51.
263. Haney EM, Warden SJ. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from clinical studies. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008;8(2):133-45.
264. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol*. 2004;25(9):489-95.
265. Saxena SP, McNicol A, Brandes LJ, Becker AB, Gerrard JM. A role for intracellular histamine in collagen-induced platelet aggregation. *Blood*. 1990;75(2):407-14.
266. Eckardt KU. Managing a fateful alliance: anaemia and cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(suppl 6):vi16-20.
267. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2008;13(4):379-86.
268. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(suppl 3):14-8.
269. Glick G, Plauth Jr. WH, Braunwald E. Role of the autonomic nervous system in the circulatory response to acutely induced Anemia in Unanesthetized dogs. *J Clin Invest*. 1964;43:2112-24.
270. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J Pediatr*. 1975;86(4):542-7.
271. Wagner A, Fortier N, Giroux A, Lukes J, Snyder LM. Catecholamines in adult iron deficiency patients. *Experientia*. 1979;35(5):681-2.
272. Groeneveld D, Smeets HG, Kabra PM, Dallman PR. Urinary catecholamines in iron-deficient rats at rest and following surgical stress. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(2):263-9.
273. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(8):768-72.
274. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2008;396(1-2):66-9.
275. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009;24(5):785-91.
276. Munzer T, Rosen CJ, Harman SM, et al. Effects of GH and/or sex steroids on circulating IGF-I and IGF-BPs in healthy, aged women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E1006-E1013.
277. Kulak CA, Baz-Hecht M, Nieves J, Shen V, Lindsay R, Cosman F. Responses of urinary N-Telopeptide and renal calcium handling to PTH infusion after treatment with estrogen, Raloxifene, and tamoxifen. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(4):263-71.
278. Ernst M, Schmid C, Froesch ER. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(7):2307-10.
279. DiSilvio L, Jameson J, Gamie Z, Giannoudis PV, Tsiroidis E. In vitro evaluation of the direct effect of estradiol on human osteoblasts (HOB) and human mesenchymal stem cells (h-MSCs). *Injury*. 2006;37(Suppl 3):S33-S42.
280. Baqi L, Payer J, Killinger Z, et al. Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women. *Endocr Regul*. 2010;44(2):57-63.
281. Baqi L, Payer J, Killinger Z, et al. The level of TSH appeared favourable in maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *Endocr Regul*. 2010;44(1):9-15.
282. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(3):301-7.
283. Yeung F, Law WK, Yeh CH, et al. Regulation of human osteocalcin promoter in hormone-independent human prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2002;277(4):2468-76.
284. Tarle M. Plasma osteocalcin values and related hormonal parameters in patients subjected to a variety of prostate anticancer agents. *Urol Res*. 1991;19(1):39-44.
285. Moss DW. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem*. 1987;20(4):225-30.
286. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12.
287. Magnusson P, Degerblad M, Saaf M, Larsson L, Thoren M. Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res*. 1997;12(2):210-20.
288. Stepan J, Havranek T, Formankova J, Skrha J, Skrha F, Pacovsky V. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1980;105(1):75-81.
289. Aliev M, Guzun R, Karu-Varikmaa M, Kaambre T, Wallimann T, Saks V. Molecular system bioenergetics of the heart: experimental studies of metabolic compartmentation and energy fluxes versus computer modeling. *Int J Mol Sci*. 2011;12(12):9296-331.
290. Wallimann T, Hemmer W. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem*. 1994;133-134:193-220.
291. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(6):757-67.
292. Banfi G, Colombini A, Lombardi G, Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine. *Adv Clin Chem*. 2012;56:1-54.
293. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 2007;2(3):210-218.
294. Newsholme EA, Beis I, Leech AR, Zammit VA. The role of creatine kinase and arginine kinase in muscle. *Biochem J*. 1978;172(3):533-7.
295. Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH, Moghairi AA, Koronki HE. Blood cell counts and their correlation with creatine kinase and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5(1):50-5.
296. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am*. 2001;19(2):321-37.
297. Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G. Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med*. 1996;3(11):1034-41.
298. Paul GK, Sen B, Bari MA, et al. Correlation of platelet count and acute ST-elevation in myocardial infarction. *Mymensingh Med J*. 2010;19(3):469-73.

299. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med.* 2010;8:93.
300. Diaz-Olmos R, Nogueira AC, Penalva DQ, Lotufo PA, Bensenor IM. Frequency of subclinical thyroid dysfunction and risk factors for cardiovascular disease among women at a workplace. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(1):18-23.
301. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):329-41.
302. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-9.
303. Burnett JR, Crooke MJ, Delahunt JW, Feek CM. Serum enzymes in hypothyroidism. *N Z Med J.* 1994;107(985):355-6.
304. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(6):609-11.
305. Hekimsoy Z, Oktom IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2005;31(3):171-5.
306. Beyer IW, Karmali N, Demeester-Mirkine N, Cogan E, Fuss MJ. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 1998;8(11):1029-31.
307. Chazov EI, Smirnov VN, Zisko AP, Stark VM. Serum lactic dehydrogenase isoenzyme patterns in coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Res.* 1969;9(2):203-7.
308. Karacalioglu O, Arslan Z, Kilic S, Ozturk E, Ozguven M. Baseline serum levels of cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease. *Biomarkers.* 2007;12(5):533-40.
309. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol.* 2009;92(3):329-33.
310. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood.* 2006;107(6):2279-85.
311. Mansuroglu D, Omeroglu SN, Izgi A, et al. LDH levels and left atrial ultrastructural changes in patients with mitral paraprothetic regurgitation. *J Card Surg.* 2005;20(3):229-33.
312. Bien E, Balcerska A. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer. *Med Wieku Rozwoj.* 2004;8(4 Pt 2):1081-9.
313. Pui CH, Dodge RK, Dahl GV, et al. Serum lactic dehydrogenase level has prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1985;66(4):778-82.
314. Draoui N, Feron O. Lactate shuttles at a glance: from physiological paradigms to anti-cancer treatments. *Dis Model Mech.* 2010;4(6):727-32.
315. Dutton CM, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE, Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in adrenal, kidney and thymus. *Thyroid.* 1997;7(6):879-84.
316. Banu KS, Aruldas MM. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110(1):37-42.
317. Morley JE. Extrahypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) – its distribution and its functions. *Life Sci.* 1979;25(18):1539-50.
318. Mortimer CH, Besser GM, McNeilly AS, Tunbridge WM, Gomez-Pan A, Hall R. Interaction between secretion of the gonadotrophins, prolactin, growth hormone, thyrotrophin and corticosteroids in man: the effects of LH FSH-RH, TRH and hypoglycaemia alone and in combination. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1973;2(4):317-26.
319. Robbins RJ, Leidy Jr. JW, Landon RM. The effects of growth hormone, prolactin, corticotropin, and thyrotropin on the production and secretion of somatostatin by hypothalamic cells in vitro. *Endocrinology.* 1985;117(2):538-43.
320. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Kasper DL, Harrison TR, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005. 2 v. (xxvii, 2607, [2615, 2128] p.).
321. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000;130(4S Suppl):1007S-15S.
322. Caldwell JD, Suleman F, Chou SH, Shapiro RA, Herbert Z, Jirikowski GF. Emerging roles of steroid-binding globulins. *Horm Metab Res.* 2006;38(4):206-18.
323. Hedayat K, Schuff BM, Lapraz JC, et al. Genito-thyroid index: a global systems approach to the neutrophil-to-lymphocyte ratio according to the theory of Endobiogeny applied to ambulatory patients with chronic heart failure. *J Cardiol Clin Res.* 2017;5(1):1091-7.
324. Mills DC, Roberts GC. Effects of adrenaline on human blood platelets. *J Physiol.* 1967;193(2):443-53.
325. Born GV, Mills DC, Roberts GC. Potentiation of platelet aggregation by adrenaline. *J Physiol.* 1967;191(1):43P-44P.
326. Lanza F, Cazenave JP, Beretz A, Sutter-Bay A, Kretz JG, Kiény R. Potentiation by adrenaline of human platelet activation and the inhibition by the alpha-adrenergic antagonist nicergoline of platelet adhesion, secretion and aggregation. *Agents Actions.* 1986; 18(5-6):586-95.
327. Steen VM, Holmsen H, Aarbakke G. The platelet-stimulating effect of adrenaline through alpha 2-adrenergic receptors requires simultaneous activation by a true stimulatory platelet agonist. Evidence that adrenaline per se does not induce human platelet activation in vitro. *Thromb Haemost.* 1993;70(3):506-13.
328. Hilario S, Saldanha C, Martins e Silva J. An in vitro study of adrenaline effect on human erythrocyte properties in both gender. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;28(2):89-98.
329. Mardar GI. [Catecholamine deposition and erythrocyte structural transformation in functional disorders of the sympathetic adrenaline system]. *Fiziol Zh.* 2001;47(1):53-60.
330. Doneda G. [Influence of cortisone and adrenaline on erythrocyte utilization of NA 2 SO4-35 in experimental rats]. *Minerva Nucl.* 1965;9(6):465-71.
331. Bourikas D, Kaloyianni M, Bougoulia M, Zolota Z, Koliakos G. Modulation of the Na(+)-H(+) antiport activity by adrenaline on erythrocytes from normal and obese individuals. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;205(1-2):141-50.
332. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest.* 1991;87(2):571-80.
333. Steen VM, Holmsen H, Aarbakke G. The platelet-stimulating effect of adrenaline through alpha 2-adrenergic receptors requires simul-

- taneous activation by a true stimulatory platelet agonist. Evidence that adrenaline per se does not induce human platelet activation in vitro. *Thromb Haemost.* 1993;70(3):506-13.
334. Shah BH, Lashari I, Rana S, Saeed O, Rasheed H, Arshad Saeed S. Synergistic interaction of adrenaline and histamine in human platelet aggregation is mediated through activation of phospholipase, map kinase and cyclo-oxygenase pathways. *Pharmacol Res.* 2000;42(5):479-83.
  335. Erfurth EM, Ericsson UB. The role of estrogen in the TSH and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in postmenopausal as compared to premenopausal women. *Horm Metab Res.* 1992;24(11):528-31.
  336. Tahboub R, Arafah BM. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):769-80.
  337. Shiraki M, Orimo H. The effect of estrogen and, sex-steroids and thyroid hormone preparation on bone mineral density in senile osteoporosis – a comparative study of the effect of 1 alpha-hydroxycholecalciferol (1 alpha-OHD3) on senile osteoporosis. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1991;67(2):84-95.
  338. Sekulic M, Sosic-Jurjevic B, Filipovic B, Manojlovic-Stojanoski M, Milosevic V. Immunoreactive TSH cells in juvenile and peripubertal rats after estradiol and human chorionic gonadotropin treatment. *Acta Histochem.* 2006;108(2):117-23.
  339. McGrowder DA, Fraser YP, Gordon L, Crawford TV, Rawlins JM. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Niger J Clin Pract.* 2012;14(4):454-9.
  340. Capra F. *The Web of Life: A New Scientific Understanding of Living Systems.* 1st ed. New York: Anchor Books; 1996.
  341. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, Junker R, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):649-57.
  342. Scopacasa F, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Chatterton BE, Need AG. The relation between bone density, free androgen index, and estradiol in men 60 to 70 years old. *Bone.* 2000;27(1):145-9.
  343. McKenna TJ, Cunningham SK, Loughlin T. The adrenal cortex and virilization. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14(4):997-1020.
  344. Ghizzoni L, Mastorakos G, Endotext VA. Adrenal Androgens. <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal3/adrenalframe3.htm>; 2003. (Accessed January 1, 2012) [chapter 3].
  345. Ryan KJ. Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res.* 1982;42(8 Suppl):3342s-3344s.
  346. Angelis M, Yu M, Takanishi D, Hasaniya NW, Brown MR. Eosinophilia as a marker of adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg.* 1996;183(6):589-96.
  347. Meya DB, Katabira E, Otim M, et al. Functional adrenal insufficiency among critically ill patients with human immunodeficiency virus in a resource-limited setting. *Afr Health Sci.* 2007;7(2):101-7.
  348. Mouloudi E, Katsanoulas C, Vrochides D, Giasnetsova T, Papageorgiou C, Gritsi-Gerogianni N. Eosinophilia as a marker of adrenal insufficiency in critically ill patients with severe septic shock: 1-year prospective study. *Crit Care.* 2008;12(Suppl 5):P9.
  349. Quinn RE. Acute adrenal insufficiency and acute myocardial infarction; simultaneous occurrence associated with marked eosinophilia and recovery. *N Engl J Med.* 1956;254(23):1068-72.
  350. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1153:139-52.
  351. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit Care.* 2002;6(5):434-8.
  352. Basu Mallik KC, Bhattacharya DK. The role of histamine in tropical eosinophilia. *J Indian Med Assoc.* 1959;33:260-3.
  353. Bharadwaj TP, Gaitonde BB, Jhala HI. Histamine and tropical eosinophilia. *Indian J Med Res.* 1959;47:377-81.
  354. el-Hawey AM, Selim AS, Mousa AH. Plasma histamine level and its relation to blood eosinophilia in bilharzial cases. *J Egypt Med Assoc.* 1970;53(7):530-7.
  355. Ganatra RD, Gaitonde BB, Sheth UK. Blood levels of histamine in relation to eosinophilia. *Indian J Med Sci.* 1960;14:328-34.
  356. Hungerford GF. Role of histamine in producing the eosinophilia of magnesium deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;115:182-5.
  357. Josefsson B. Studies on eosinophil granulocytes. V Evidence against the role of histamine as a mediator of eosinophilia in the uterus of the rat. *Acta Endocrinol.* 1968;58(3):532-6.
  358. Litt M. Studies in experimental eosinophilia. X. Dissociation of histamine-induced vascular eosinophilia and antigen-induced tissue eosinophilia. *J Reticuloendothel Soc.* 1973;14(2):158-70.
  359. Litt M. Studies in experimental eosinophilia. XI Dependence of eosinophilia, apparently induced by histamine, on acidity. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1976;50(4):473-87.
  360. Smith MJ, Garrett RH. A heretofore undisclosed crux of eosinophilia-myalgia syndrome: compromised histamine degradation. *Inflamm Res.* 2005;54(11):435-50.
  361. Atkinson JB, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R. Association of eosinophils with cardiac rupture. *Hum Pathol.* 1985;16(6):562-8.
  362. Brivio F, Lissoni P, Barni S, et al. Effects of a preoperative course of interleukin-2 on surgical and immunobiological variables in patients with colorectal cancer: a phase 2 study. *Eur J Surg.* 1993;159(1):43-7.
  363. Capobianco A, Manfredi AA, Monno A, Rovere-Querini P, Rugarli C. Melanoma and lymphoma rejection associated with eosinophil infiltration upon intratumoral injection of dendritic and NK/LAK cells. *J Immunother.* 2008;31(5):458-65.
  364. Cuschieri A, Talbot IC, Weeden S. Influence of pathological tumour variables on long-term survival in resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(5):674-9.
  365. Fishel RS, Farnen JP, Hanson CA, Silver SM, Emerson SG. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(4):232-43.
  366. Gonzalez H, Maloum K, Remy F, Merle-Beral H, Lesty C. Cleaved lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: a detailed retrospective analysis of diagnostic features. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(3):555-64.
  367. Hagihara M, Miyachi H, Kobayashi H, Ogawa T. Bone marrow eosinophilia as a prognostic indicator in acute myelogenous leukemia with 8;21 translocation. *Int J Hematol.* 1992;55(2):173-7.
  368. Kong YY, Dai B, Kong JC, Lu HF, Shi DR. Neutrophil/eosinophil-rich type of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular study of nine cases. *Histopathology.* 2009;55(2):189-96.
  369. Leighton SE, Teo JG, Leung SF, Cheung AY, Lee JC, van Hasselt CA. Prevalence and prognostic significance of tumor-associated tissue eosinophilia in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1996;77(3):436-40.

370. MacDonald WC, Owen DA, Le N. Chronic advanced gastric cancer: clinicopathologic analysis of survival data. *Hum Pathol*. 2008;39(5):641-9.
371. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. An immunotherapy schedule in endocrine-dependent metastatic breast cancer: correlation between clinical course and immunologic parameters. *J Immunother*. 2005;28(3):276-9.
372. Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol*. 1999;189(4):487-95.
373. Romano F, Piacentini MG, Franciosi C, et al. Phase-II randomized study of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(60):1872-6.
374. Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: a blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res*. 2007;31(7):915-20.
375. von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, et al. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood*. 2000;95(4):1207-13.
376. Marshall PB. Effect of sex hormones on the excretion of free histamine by male and female rats. *Br J Pharmacol Chemother*. 1961;16:50-8.
377. Chen W, Beck I, Schober W, et al. Human mast cells express androgen receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents. *Exp Dermatol*. 2009;19(3):302-4.
378. Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(7):501-7.
379. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol*. 2000;14(7):947-55.
380. Tiede S, Bohm K, Meier N, Funk W, Paus R. Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: thyroid hormones stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair follicle epithelial stem cells in situ and in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2010;89(10):769-77.
381. Periyasamy-Thandavan S, Takhar S, Singer A, et al. Insulin-like growth factor 1 attenuates antiestrogen- and antiprogesterone-induced apoptosis in ER+ breast cancer cells by MEK1 regulation of the BH3-only pro-apoptotic protein Bim. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R52.
382. Song RX, Chen Y, Zhang Z, et al. Estrogen utilization of IGF-1-R and EGF-R to signal in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118(4-5):219-30.
383. Laurino L, Wang XX, de la Houssaye BA, et al. PI3K activation by IGF-1 is essential for the regulation of membrane expansion at the nerve growth cone. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 16):3653-62.
384. Graham HT, Lowry OH, Wheelwright F, Lenz MA, Parish Jr. HH. Distribution of histamine among leukocytes and platelets. *Blood*. 1955;10(5):467-81.
385. Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2357-61.
386. Gill DS, Barradas MA, Fonseca VA, Gracey L, Dandona P. Increased histamine content in leukocytes and platelets of patients with peripheral vascular disease. *Am J Clin Pathol*. 1988;89(5):622-6.
387. Dryden Jr. GW, Deaciuc I, Arteel G, McClain CJ. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(4):308-16.
388. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55(suppl 2):S9-S15.
389. Bonilla E, Tanji K, Hirano M, Vu TH, DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1410(2):171-82.
390. Atkinson SA. Vitamin D status and bone biomarkers in childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2 Suppl):479-82 [discussion 486].
391. Flemming GM, Petzold S, Meigen C, Korner A, Kiess W, Kratzsch J. Is circulating osteocalcin related to Adipokines and overweight/obesity in children and adolescents? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(7):383-7.
392. Celinski SA, Fisher WE, Amaya F, et al. Somatostatin receptor gene transfer inhibits established pancreatic cancer xenografts. *J Surg Res*. 2003;115(1):41-7.
393. Danila DC, Haidar JN, Zhang X, Katznelson L, Culler MD, Klibanski A. Somatostatin receptor-specific analogs: effects on cell proliferation and growth hormone secretion in human somatotroph tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):2976-81.
394. Frohman LA, Downs TR, Chomczynski P. Regulation of growth hormone secretion. *Front Neuroendocrinol*. 1992;13(4):344-405.
395. Frohman LA, Downs TR, Kelijman M, Clarke IJ, Thomas G. Somatostatin secretion and action in the regulation of growth hormone secretion. *Metabolism*. 1990;39(9 Suppl 2):43-5.
396. Hofland LJ. Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):199-205.
397. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):120-4.
398. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. *Endocrinology*. 1982;110(4):1147-54.
399. van der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ. The role of somatostatin analogs in Cushing's disease. *Pituitary*. 2004;7(4):257-64.
400. Sakel M. Insulin therapy in the future of psychiatry. *Can Med Assoc J*. 1938;39(2):178-9.
401. Buehning LJ, Hedayat KM, Sachdeva A, Golshan S, Lapraz JC. A novel use of biomarkers in the modeling of cancer activity based on the theory of endobiogeny. *Glob Adv Health Med*. 2014;3(4):55-60.
402. Hedayat K, Lapraz JC, Schuff BM, et al. A novel approach to modeling tissue-level activity of cortisol levels according to the theory of Endobiogeny, applied to chronic heart failure. *J Complex Health Sci*. 2018;1(1):3-8.
403. Lapraz JC, Hedayat KM. Endobiogeny: a global approach to systems biology (part 1 of 2). *Glob Adv Health Med*. 2013;2(1):64-78.
404. Lapraz JC, Hedayat KM, Pauly P. Endobiogeny: a global approach to systems biology (part 2 of 2). *Glob Adv Health Med*. 2013;2(2):32-44.



# Introduction à l'utilisation des plantes médicinales

*Selon la pensée contemporaine, pour résoudre une maladie, il suffit d'effacer le symptôme pour que le patient soit considéré comme guéri. Pour atteindre ce but, la recherche médicale a développé des médicaments chimiques à structure précisément identifiée et dont l'activité très pointue est ciblée de façon précise pour éliminer de manière spécifique le symptôme. C'est là que nous trouvons l'une des raisons qui ont abouti à l'abandon de l'usage de la plante médicinale en médecine.*

Dr Jean-Claude Lapraz [1]

## Introduction

Les animaux sélectionnent d'instinct des plantes qu'ils consomment à l'état brut (pré-galénique) [2]. Bien que non efficace, c'est efficace. Ce qui signifie que la consommation de plantes à des fins médicinales est bien plus ancienne que la civilisation humaine. C'est une tendance fondamentale instinctive chez les organismes qui ont une grande complexité structurale. Il existe un grand nombre d'arguments implicites et explicites contre l'utilisation des plantes médicinales. L'argument implicite consiste à dire que l'usage de la plante dans le passé découlait seulement du désespoir, du hasard, de la folie ou de l'incapacité à synthétiser des produits pharmaceutiques. Tout comme la saignée, la chirurgie sans anesthésie ou l'habitude de dormir avec les animaux de la ferme pour rester au chaud l'hiver, les plantes médicinales ont été reléguées aux oubliettes de l'histoire par les médicaments modernes, réputés meilleurs.

L'argument qui veut que les plantes médicinales soient peu sûres, voire carrément nocives est, lui, utilisé de façon explicite. Il suffit du compte rendu du cas occasionnel d'un patient qui, à la suite d'une automédication avec des plantes médicinales, se retrouve avec des lésions au foie, pour soutenir ce point de vue. Et cela, en dépit du grand nombre de cas sérieux – et rapportés sur une grande échelle – de morbidité et de mortalité associés à l'utilisation de produits pharmaceutiques. Certes, il y a des plantes qui ont un index thérapeutique étroit, par exemple la mandragore (*Mandragora ssp.*) la menthe pouliot (*Mentha pulegium*) et l'éphédra (*Ephedra sinica*) qui devraient être évitées ou conseillées seulement par des personnes compétentes formées à les utiliser. Cependant, on peut dire la même chose de certains médicaments. Paradoxalement, de nombreux médicaments qui ont une fenêtre thérapeutique étroite sont des principes actifs uniques extraits de plantes médicinales (voir extraits globaux ci-dessous). La digoxine, dérivée de la digitale pourprée, le taxol, dérivé de l'if du Pacifique, la vincristine, dérivée de la pervenche de Madagascar, en sont quelques exemples. Ces plantes médicinales en tant qu'extraits globaux ont une gamme d'effets beaucoup plus large.

Un autre argument contre les plantes médicinales vient du problème que peut poser la qualité de leur production ainsi que celui de la fidélité du produit réel à l'étiquetage. Par le passé, il y a eu des méthodes de production douteuses ainsi que des allégations sur le

caractère discutable de leur efficacité. Actuellement, aux États-Unis comme en France, les entreprises de production de plantes médicinales doivent suivre une filière de qualité dont les modalités pratiques figurent dans un guide des « bonnes pratiques de fabrication » (BPF) et être certifiées conformes aux normes en vigueur. Un autre argument encore veut que l'usage des plantes médicinales ne soit pas scientifique et que la plupart d'entre elles n'aient pas été testées. Il est vrai que pendant la plus grande partie de l'histoire de la médecine a régné un dogmatisme concernant l'utilisation des plantes médicinales. Pourtant, comme discuté dans la section sur l'épistémologie au chapitre 1, l'investigation scientifique rationnelle n'est pas le seul mode de connaissance. En fait, la majorité des produits pharmaceutiques sont dérivés de plantes médicinales. La sélection de ces plantes était fondée pour une part sur l'évaluation ethnobotanique et pharmacognosique de l'extrait global, et d'autre part sur l'usage traditionnel.

Au 1<sup>er</sup> siècle de notre ère, le médecin, pharmacologue et botaniste Pedanios Dioscoride a rassemblé dans son ouvrage (écrit en grec mais connu sous son titre latin *De Materia Medica*) la description de plus de 600 plantes et de presque 1000 remèdes dont les trois cinquièmes sont des végétaux. Cet important ouvrage fut traduit en plusieurs langues et se propagea en Europe et au Moyen-Orient tout au long de l'Antiquité et jusqu'au début du xv<sup>e</sup> siècle.

Depuis au moins le x<sup>e</sup> siècle après J.-C., le rôle des plantes médicinales a été évalué à la fois par des études expérimentales et par des observations empiriques. Par exemple, l'érudit polymathe Ibn Al-Haytham (Alhazen) écrit à propos des premiers principes de la méthode scientifique :

*Le devoir de l'homme qui se penche sur les écrits des scientifiques, si toutefois son but est la recherche de la vérité, est de se comporter en ennemi vis à vis de tout ce qu'il lit et de l'attaquer de toutes parts. Il devrait aussi se remettre en cause lui-même tandis qu'il se livre à cette étude critique afin d'éviter de tomber soit dans les préjugés soit dans la complaisance. [3]*

Ibn Sina (Avicenne) préférait, pour étudier les effets des plantes médicinales, l'observation empirique, la documentation et les études de cas à l'acceptation aveugle des maîtres du passé. Le terme de « médecin résident » vient peut-être de la pratique qu'il a instituée en demandant à ses étudiants de résider à proximité de l'hôpital pour qu'ils puissent suivre au plus près l'évolution de la maladie d'un patient et sa réponse au traitement par les plantes médicinales. Il a aussi pratiqué la vivisection pour observer l'action des plantes médicinales sur la physiologie animale. Pendant les 150 dernières années, des études *in vitro*, *in vivo* et cliniques ont été menées de façon systématique pour évaluer les effets de plantes médicinales.

Dans le monde de la « santé holistique » ainsi que chez les patients en tant que consommateurs de soins de santé, il y a aussi au sujet de l'utilisation des plantes médicinales un grand nombre

de présuppositions, aussi bien implicites qu'explicites, que nous ferions bien d'examiner. Une présupposition implicite veut que les plantes médicinales soient supérieures aux médicaments parce que ce qui est naturel est toujours « meilleur ». C'est un jugement de valeur qui ne tient pas compte des exigences relatives à l'état du patient et à sa probabilité de survie avec ou sans un certain type d'intervention. Un argument explicite contre l'usage des produits pharmaceutiques est qu'ils génèrent des effets secondaires, certains sérieux, certains pires que la maladie elle-même, et d'autres qui aboutissent à la mort. Cela est indéniable et est indiqué en clair dans la liste des informations figurant sur chaque produit.

Une troisième présupposition affirme que les médicaments de synthèse ne traitent que les symptômes et créent une quasi-dépendance parce qu'ils ne traitent pas la racine du mal. Si l'on excepte la thérapie génique et certaines interventions chirurgicales, cela est indiscutablement vrai aussi. Les traitements pharmaceutiques répondent aux déséquilibres physiologiques en aval, et leur efficacité est basée sur la réduction ou l'élimination des symptômes ou la modification des biomarqueurs, mais sans tenir compte des médiateurs en amont de la maladie. Autre argument encore : les entreprises de l'industrie pharmaceutique sont menées par l'appât du profit personnel et sont partie prenante dans la dissimulation d'informations sur les dommages causés par leurs produits [4]. La première partie de cette affirmation obéit à une logique trompeuse destinée à contester l'efficacité ou le rôle des produits pharmaceutiques et ne relève pas de la question de savoir si les plantes médicinales ont un rôle dans l'approche thérapeutique moderne du médecin. La seconde partie est pertinente et les pénalités sans précédent imposées à différentes entreprises pharmaceutiques par la Food and Drug Administration témoignent de comportements non éthiques [5].

Comment procéder face à cette dialectique ? Des deux côtés il y a des arguments valables. Pour des médecins endobiogénistes, l'utilisation des plantes médicinales n'a rien à voir avec le fait que les constituants thérapeutiques soient naturels ou synthétiques ni avec ce qu'est ou n'est pas le mobile de profit d'un laboratoire. L'utilisation des plantes médicinales est guidée par ce simple principe : *ne pas nuire*. À partir de ce principe, nous sommes amenés à nous poser à la fin de chaque consultation cette seule question : *Quel traitement est le plus efficace pour le terrain de ce patient en ce moment précis et lui fera le moins de mal ?* La réponse à cette question est la plupart du temps : les plantes médicinales. Même lorsque des interventions plus agressives sont nécessaires, le rôle des plantes médicinales pour traiter le terrain du patient n'est jamais inutile.

## Nature des plantes médicinales face aux médicaments de synthèse

*La capacité à donner un sens contextualisé à une information recueillie de l'extérieur est une condition essentielle à la survie, car c'est elle qui donne à l'organisme la possibilité de prendre des décisions en fonction du contexte. Par contexte, nous entendons tout ce qui est en rapport avec les états externes et internes de l'organisme et les connaissances ontogénétiques qu'ils ont générées en interne. L'interprétation contextualisée de l'information et la prise de décision qui en découle sont deux*

*fondamentaux de l'intelligence naturelle que chaque créature vivante doit posséder.*

E. Ben Jacob, PhD, et Yoash Shapira

Meaning-based natural intelligence vs Information-based artificial intelligence, p. 1

## Intelligence

Le meilleur traitement pour un organisme intelligent, complexe et dynamique est un traitement intelligent, complexe et dynamique. L'organisme humain est intelligent, complexe et dynamique. Selon la théorie de l'endobiogénie, les plantes médicinales réunissent les mêmes critères. C'est pour cette raison qu'elles occupent une place particulière dans l'approche thérapeutique. Si l'on prend comme critères pour définir l'intelligence les capacités rationnelles de la pensée abstraite, alors les plantes ne sont pas considérées comme intelligentes. Mais si l'intelligence est fondée sur les critères : conscience des états internes et externes, capacité à répondre, à s'adapter et à modifier son fonctionnement à partir de cette conscience, alors on doit considérer que les plantes sont intelligentes.

Les plantes ont une vie sociale et le sens de l'appartenance à leur propre espèce. Par exemple, elles sont capables d'avertir du danger venant de prédateurs par l'intermédiaire de petites molécules aériennes qui incitent les plantes voisines ou plus distantes à modifier leurs défenses physiques ou chimiques. Les plantes sont en lien avec les phénomènes cosmobiologiques, elles modifient leur fonctionnalité et leur composition chimique en fonction de facteurs liés aux rythmes circadiens et saisonniers. Les plantes fabriquent des composants pour se défendre ou attaquer en réponse à leur environnement, qu'il s'agisse de l'humidité, de la salinité, ou de plantes et de micro-organismes prédateurs. Ces mêmes composés fabriqués par les plantes pour leur propre bénéfice ont des effets similaires sur d'autres organismes lorsque ceux-ci consomment des plantes médicinales.

Les plantes possèdent une capacité d'adaptation, ce qui est l'essence-même de l'intelligence appliquée à la survie de l'individu et à la propagation de l'espèce. Par exemple, lorsque le romarin (*Rosmarinus officinalis*) pousse en altitude, il produit davantage d'oxydes (p. ex. le 1,8-cinéole) et d'alcools (p. ex. le bornéol), ce qui lui permet de s'adapter à l'altitude. Ces mêmes composants – et ce n'est pas une coïncidence – démontrent un tropisme particulier pour les problèmes pulmonaires chez l'homme. Quand il pousse à plus basse altitude, les cétones (p. ex. la verbénone) prédominent avec un tropisme pour la cognition. À noter, quelles que soient l'altitude et la composition chimique, que tous les chimiotypes du romarin ont un tropisme pour la digestion, la cognition, l'humeur et la fonction pulmonaire. C'est seulement le degré relatif de prédominance de ces activités qui change. En résumé, la plante est intelligente et adaptable.

## Complexité

La complexité est le deuxième critère de la valeur des plantes médicinales. Elle concerne non seulement le nombre de composés qu'elles contiennent, mais aussi la façon dont ils interagissent entre eux et sur d'autres organismes.

## Polyvalence

La valeur la plus importante des plantes médicinales en thérapeutique clinique est leur action polyvalente. La polyvalence fait référence à la diversité de leurs actions sur de nombreuses sphères d'activité. Les plantes sont des organismes vivants complexes – comme les êtres humains – qui fonctionnent avec de multiples demandes et réponses physiologiques. Elles ont leur propre signalisation hormonale, leur système immunitaire, leurs fonctions cellulaires, etc. Ainsi, l'utilisation de préparations médicinales d'extraits globaux permet d'introduire dans l'organisme les mêmes composés que ceux qui assurent l'adaptabilité de la plante dans sa quête de survie, de défense et de reproduction. Cela comprend une gamme de composés tels que les oxydes, les cétones, le mucilage, etc., mais aussi des vitamines et des minéraux provenant du sol dans lequel la plante a poussé.

Certaines plantes ont une polyvalence générale. Par exemple, la sauge officinale (*Salvia officinalis*) a des effets sur tous les axes endocriniens, le système nerveux autonome, le foie, la vésicule biliaire, le pancréas, l'activité cognitive et la fonction immunitaire (Figure 16-1) [2, 6]. Elle contient des traces de zinc qui soutiennent ses actions au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde. Elle contient des traces de nickel et de cobalt qui renforcent ses actions sur la fonction de l'insuline.

D'autres plantes ont une polyvalence plus ciblée et plus couplée qui traite de multiples éléments connexes du terrain liés à un type spécifique de dysfonctionnement. Par exemple, chez les enfants ayant une constitution lymphatique<sup>1</sup>, il existe une constellation spécifique de déséquilibres qui fait ressortir leur tendance aux infections récurrentes des oreilles, du nez et de la gorge. Notamment :

- Activité œstrogénique excessive par rapport à l'efficacité thyroïdienne

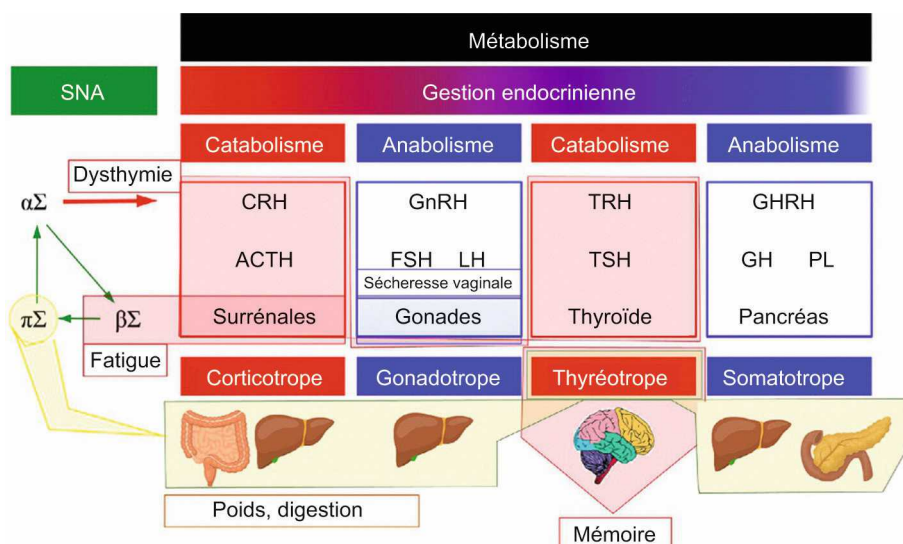
- Insuffisance thyroïdienne périphérique
- Activité élevée de la TSH avec suractivation pancréatique exocrine
- Alpha élevé avec congestion lymphatique

L'avoine sauvage (*Avena sativa*) à elle seule répond à tous les problèmes liés à ce terrain [6]. Un résumé partiel de ses actions est présenté ci-dessous :

**ENDOCRINIENNES : thyroérotrope** : stimule la thyroïde (T4, T3), réduit la TSH *via* la régulation par feed-back ; **gonadotrope** : stimule l'utérus en permettant la production d'œstrogènes et freine la FSH par la rétroaction classique, régule l'activité de la thyroïde en fonction des besoins en œstrogènes, stimule légèrement la LH, et de ce fait augmente un peu les androgènes génitaux ; **PANCRÉAS, exocrine** : activité substitutive en protéase et amylase ; **PANCRÉAS, lymphatique** : drainage lymphatique ; **SNA/NEURO : neurorégulateur** : dynamisante le matin, somnifère la nuit par le biais de sa réduction de l'activité alpha-sympathique requise pour stimuler la thyroïde.

## Extraits globaux ou composés isolés

Le premier niveau de complexité des plantes médicinales tient au nombre de composés actifs qu'elles contiennent : par exemple, on peut en identifier plus d'une centaine dans une seule plante. Au vu de notre expérience, cela constitue un réel avantage car leur nature polychimique permet une action polyvalente regroupée autour d'unités spécifiques de dysfonctionnement. L'exemple d'*Avena sativa* mentionné précédemment est représentatif. Du point de vue du réductionnisme, la principale critique repose sur le fait que les plantes médicinales sont considérées comme n'étant pas fiables pour un usage thérapeutique, car nous



**FIGURE 16-1.** Effets polyvalents de la sauge dalmate.

La sauge (*Salvia officinalis*) a des effets sur le système nerveux autonome (SNA), les quatre axes endocriniens ainsi que sur le système nerveux central (SNC). C'est un bon exemple des actions polyvalentes d'une seule plante. Cliniquement, elle peut être utilisée pour la dysthymie, la dépression, la fatigue, les infections, l'indigestion, la dysbiose, les lésions hépatiques. Elle peut aussi être prescrite pour assurer un drainage hépatique, pour ses effets œstrogéniques et thyroïdiens et son activité de type acétylcholine sur le cerveau en améliorant ainsi l'humeur et la mémoire, ainsi que pour son activité pancréatique exocrine et endocrine. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

1. Avec une constitution lymphatique, le patient se présente comme un sujet mou et lent, avec une infiltration diffuse et une congestion lymphatique.

ne pouvons pas savoir précisément parmi les multiples principes actifs qu'elles contiennent celui, unique, qui induit l'action thérapeutique. C'est pourquoi il est difficile de réglementer la plante en tant que médicament. En effet, pour qu'une telle allégation puisse être faite il faut que le produit testé contienne un seul principe actif, utilisé à un niveau de concentration constant et déterminé, auquel soit rattachée la capacité d'induire des changements dans la structure ou les fonctions de l'organisme.

Ces critiques sont basées sur des notions du XVII<sup>e</sup> siècle selon lesquelles les objets et les événements suivent un chemin déterministe linéaire, que le contrôle de ce chemin se fait par le pouvoir, qu'avoir le pouvoir c'est contrôler et que contrôler est synonyme de progrès. Depuis le XX<sup>e</sup> siècle les maladies sont considérées comme la conséquence de gènes uniques défectueux qui produisent des protéines et des récepteurs eux aussi défectueux et uniques. Cette façon actuelle de voir amène à décider que non seulement il est rationnel mais impératif d'utiliser un seul composé qui agisse à un seul niveau de dysfonctionnement. Or, le nombre d'effets secondaires liés à l'utilisation de composés pharmaceutiques provoquant des perturbations physiologiques en amont et en aval de leur activité témoigne de la réalité observée quotidiennement que plus la tentative de contrôle est grande, plus la perte de contrôle de la dynamique physiologique est importante.

### *Des extraits uniques qui conduisent à des dommages*

L'activité synergique des composés contenus dans une plante médicinale permet de comprendre pourquoi un extrait global fonctionne mieux que le principe actif isolé. Il existe trois conséquences générales provenant de l'utilisation d'extraits à composant unique de la plante entière : 1) préjudice, 2) contrôle physiologique réduit et spectre plus restreint d'activité, et 3) contrôle physiologique accru mais spectre plus restreint d'activité.

Dans le premier cas, envisagez l'extraction de l'eucalyptol de l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*). Typiquement, cette espèce d'eucalyptus contient environ 70 % d'eucalyptol (1,8-cinéole). À cette concentration, l'eucalyptus présente un tropisme respiratoire marqué qui se traduit par une amélioration de la mécanique pulmonaire, de l'oxygénation, de la mucolyse, de l'expectoration, et une augmentation de la production de surfactants pulmonaires [6-8]. Il a été par ailleurs rapporté que l'utilisation de la prise d'eucalyptol seul à 100 % a provoqué des spasmes laryngés chez des enfants de moins de 2 ans [9]. Nous avons vu plus haut que certains des produits pharmaceutiques à plus faible spectre d'avantages thérapeutiques sont des extraits de plantes médicinales à un seul composé.

### *Extraits uniques avec un contrôle accru de la physiologie mais à spectre restreint d'activité*

L'huile essentielle de santal (*Santalum aromaticum*) est un sympatholytique périphérique (baisse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle) mais un agoniste central entraînant une prise de conscience accrue. Son composant « actif », l' $\alpha$ -santolol, a des effets périphériques similaires mais réduit la conscience centrale [10]. Le même constat est fait pour l'huile essentielle de lavande par rapport à l'un de ses composés prédominants, l' $\alpha$ -linalol [11]. Alors que l'huile essentielle complète et l' $\alpha$ -linalol sont sympatholytiques, seul l'extrait global de lavande améliore la sensation de bien-être [12].

### *Antagonisme partiel*

En plus de leur activité synergique polyvalente, les plantes médicinales contiennent des substances partiellement antagonistes à leur

action principale ce qui permet de la réguler. À l'heure actuelle, ce concept n'existe pas dans l'industrie pharmaceutique. S'il existait, cela reviendrait à mettre sur le marché un médicament qui contiendrait à la fois de l'acétaminophène (le paracétamol, à fort potentiel toxique pour le foie) en combinaison avec la n-acétyl cystéine qui est un antidote de la toxicité hépatique. Un autre exemple serait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens soient vendus avec du sulfate de bismuth pour protéger la muqueuse gastrique. Au contraire, les effets secondaires d'un médicament engendrent la prescription d'un second médicament, ce qui est considéré comme la meilleure pratique, selon les règles en vigueur. Par exemple, en cas d'utilisation chronique d'ibuprofène pour la douleur articulaire, on prescrit simplement de la ranitidine pour l'irritation gastrique secondaire à sa prise [13]. Quand, vingt ans plus tard, on constatera une ostéopénie induite par l'utilisation chronique de cet inhibiteur de l'acidité [14], on devra tout simplement prescrire un produit contre la résorption osseuse...

### *Extraits globaux contre extraits standardisés*

Une autre conséquence de la complexité des plantes médicinales est que le pourcentage spécifique de leurs divers composants ne permet pas de présumer des effets de l'extrait végétal entier. Ainsi, selon la théorie de l'endobiogénie, il n'est pas nécessaire et, en réalité, il peut être même indésirable de créer des extraits standardisés. Voici deux exemples. Le premier concerne le concept selon lequel le composé le plus prédominant est responsable de l'effet le plus caractéristique de celui obtenu par l'extrait global. Par exemple, la camomille allemande (*Matricaria recutita*) contient un composant, le chamazulène, présent à des concentrations généralement inférieures à 1 % [15-22]. En dépit de cette faible concentration, elle possède plusieurs actions physiologiques intéressantes et incontestables. Comment alors considérer un composant comme le composant actif lorsque, quantitativement, il est présent à une concentration négligeable, et que la plante entière possède même des actions encore plus diverses ? [6, 23-26]

Deuxième exemple : après de nombreuses études ethnobotaniques, pharmacognostiques et pharmacologiques *in vitro*, un extrait normalisé de millepertuis (*Hypericum perforatum*) a été réalisé en s'appuyant sur l'hypothèse que l'hypericine était le composant « actif » pour traiter la dépression. Alors que l'extrait végétal global a une affinité pour les récepteurs NMDA, GABA récepteurs a et b, MAO et 5-HT, l'hypericine, elle, n'est active que sur les récepteurs NMDA [27, 28]. Les essais cliniques sur la dépression ont été ambigus lorsque la dose standardisée était utilisée [29]. La valeur de l'utilisation d'*Hypericum perforatum* ne vient pas de la concentration en hypericine, mais des effets multi-niveaux de l'extrait global sur le terrain. Cette plante unique est utile dans le traitement de plusieurs maladies neuropsychiatriques et métaboliques similaires qui se manifestent souvent comme des comorbidités les unes des autres. Celles-ci comprennent la dépression (MAO, activité du récepteur 5-HT), l'anxiété et l'insomnie (activité du récepteur GABA), la résistance à l'insuline (activité du récepteur 5-HT), et les difficultés d'apprentissage ainsi que les déficits de la mémoire (activité du récepteur NMDA). En conséquence, l'extrait global a une efficacité thérapeutique plus large que l'extrait standardisé.

## **Parties de la plante**

Diverses parties de la plante peuvent être utilisées dans la préparation de substances médicinales. Bien qu'il ne soit pas nécessaire que l'endobiogéniste clinique maîtrise totalement



l'ethnobotanique ou la pharmacognosie, il est important de savoir quelle partie de la plante est utilisée et quel type de forme galénique (méthode d'extraction) a été utilisé pour obtenir le matériel. Le tableau 16-I énumère les parties des plantes qui peuvent être utilisées et présente un ou deux exemples de plantes.

Certaines plantes ont des propriétés et des applications cliniques différentes en fonction de la partie utilisée. L'ortie dioïque (*Urtica dioica*) est un bon exemple. La feuille est utilisée pour les allergies et pour la reminéralisation [30, 31], alors que la racine est utilisée comme dépuratif et pour traiter les troubles liés à l'excès d'androgènes, tels que l'adénome prostatique [31a].

## Formes galéniques

L'expression « forme galénique » fait référence au grand médecin helléniste de l'Antiquité, Galien. L'utilisation la plus ancienne des plantes se faisait sous une forme « pré-galénique » : la consommation de matière végétale non transformée. De nos jours, cette pratique est généralement réservée aux plantes alimentaires, par exemple manger des pommes ou du céleri, ou consommer de la menthe poivrée ou de l'origan comme épice. Cette forme de consommation possède des effets physiologiques et une valeur médicinale indéniables [32-36]. En outre, ses avantages sont à la fois le maintien d'une bonne santé,

la prévention et le traitement de la maladie. Par exemple, il a été démontré que la consommation de pommes améliorait les scores VEMS1 chez les asthmatiques [37]. Cependant, si l'on classe les composants thérapeutiques du moins au plus concentré, on comprend mieux la valeur des préparations galéniques des plantes. La menthe poivrée (*Mentha piperita*) est un bon exemple :

Feuille crue → Tisane → Hydrolat →  
Extrait hydroéthanolique → Huile essentielle

Manger quelques feuilles ou boire une tasse de thé à la menthe est souvent efficace contre la dyspepsie légère et occasionnelle. Pour résoudre les problèmes de dysbiose intestinale ou de spasmes musculaires chroniques, l'utilisation de l'hydrolat ou de l'huile essentielle sera la méthode préférée. La concentration en composés hydrocarbonés présents (par exemple le menthol) dans 50 µL (1 goutte) d'huile essentielle équivaut à boire 20 tasses de thé ou à consommer 300 g de feuilles crues. Ces calculs, bien qu'approximatifs, reposent sur le fait que la menthe poivrée est une plante à haut rendement<sup>2</sup>. Pour une plante à bas rendement<sup>3</sup> telle que la camomille romaine (*Anthemis nobilis*), les comparaisons sont plus stupéfiantes. Généralement, 1 goutte de l'huile essentielle équivaut à environ 300 tasses de thé de la plante. Le thé a une certaine valeur thérapeutique en soi [38-41] mais à un niveau différent de celui de l'huile essentielle [6, 42, 43]. Ainsi, les préparations galéniques amènent les plantes d'un statut essentiellement alimentaire à celui largement médical, et les préparations galéniques variées permettent différentes applications basées sur l'intensité de la maladie, l'âge du patient, le stade de sa maladie, l'efficacité des émonctoires, etc.

N.B. : La discussion en cours n'est pas une présentation complète de toutes les formes galéniques et des diverses options de composition, mais seulement de celles plus couramment disponibles et plus fréquemment utilisées en pratique clinique endobiogénique. Pour plus de détails, voir *Traité de phytothérapie clinique*, par Duraffourd et Lapraz [2].

## Extraits hydrauliques

Les extraits hydrauliques sont des extraits faits avec de l'eau sous forme liquide ou de vapeur. Ils contiennent principalement les composés hydrosolubles des plantes. Le rôle de l'eau est de ramollir les tissus et les structures cellulaires de la plante afin de permettre l'extraction de ses composés dissous tels quels dans l'eau. Il existe trois formes d'extraits aqueux : les tisanes, les décoctions et les hydrolats.

## Tisanes

**Définition.** Une tisane est un extrait fait en utilisant de l'eau chaude mais non bouillante. Il est communément appelé tisane et constitue peut-être la plus ancienne forme galénique.

**TABEAU 16-I. Exemples de plantes médicinales et de parties utilisées.**

Partie	Nom commun	Nom latin
Racine	Gingembre Bardane	<i>Zingiber officinalis</i> <i>Arctium lappa</i>
Radicelle	Amande Seigle	<i>Prunus amygdalus</i> <i>Secale cereale</i>
Graine	Carvi Fenouil	<i>Carum carvi</i> <i>Foeniculum vulgare</i>
Feuille et tige	Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>
Bourgeon	Cornouiller sanguin Peuplier noir	<i>Cornus sanguinea</i> <i>Populus nigra</i>
Fleur	Mélilot jaune Passiflore	<i>Melilotus officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i>
Sommités fleuries	Millepertuis Lavande	<i>Hypericum perforatum</i> <i>Lavandula angustifolia</i>
Plante entière	Grémil officinal Agripaume	<i>Lithospermum officinale</i> <i>Leonurus cardiaca</i>
Aiguille	Pin Sapin	<i>Pinus sylvestris</i> <i>Abies pectinata</i>
Écorce	Prunier africain Cannelle	<i>Pygeum africanum</i> <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
Aubier	Tilleul	<i>Tilia sylvestris</i>

2. Un rendement élevé se réfère à un rendement de 40 % à 60 % d'huile essentielle à partir de matériel végétal. Par exemple, 40 à 60 kg d'huile essentielle peuvent être produits à partir de 100 kg de matière végétale.

3. Ici, le faible rendement est un rendement de 2 % à 5 %. Par exemple, seulement 2 kg d'huile essentielle seront produits à partir de 100 kg de fleurs de camomille.