

FIGURE 8-4. Relation quadratique de la TRH avec d’autres facteurs centraux. Flèche rouge : stimule ; flèche rouge en pointillés : régule le taux de fonctionnement ; flèche bleue : inhibe.

ΑΣ : alpha-sympathique ; CRH : hormone de libération de la corticotrophine ; DA : dopamine ; GHRH : hormone de libération de l'hormone de croissance ; GnRH : hormone de libération des gonadotrophines ; TRH : hormone de libération des thyrotrophines.
© Systems Biology Research Group.)

physiologique à une agression (Figure 8-4). Lorsque cette relation fonctionne bien, cela permet à l'organisme d'apporter une réponse à la fois rationnelle, et pourtant créative, à une agression et qui apporte un bénéfice à la personne dans l'exercice de ses activités mentales et physiologiques.

Pathophysiologie : la dérégulation de cette relation quadratique peut jouer un rôle dans de nombreuses maladies d'adaptation. Par exemple, l'installation d'un état d'adaptation chronique avec consommation de la capacité tampon peut rendre une personne sensible à une multitude de troubles en permettant aux états pathologiques précritiques d'entrer dans la phase liminaire d'expression. Cela peut conduire à des états d'adaptabilité (par exemple : thyroïdite auto-immune) aux troubles chronobiologiques de la dépression saisonnière, à la bronchite hivernale ou à la survenue de métastases cancéreuses au début du printemps.

Activité : intensité de la vigilance, augmente la pensée créative

Emplacement : tronc cérébral.

Physiologie : la formation réticulée (FR) est située au sein du tronc cérébral. Elle joue un rôle important dans les variations diurnes de la conscience. La TRH aide à réguler cette activité via la FR [31]. La TRH augmente la conscience ordinaire pendant la journée et la conscience non ordinaire au cours de la nuit, d'où l'intensité et la luminosité des rêves. Du point de vue de l'adaptation et de la survie de l'organisme, il s'agit là d'une distinction absolument vitale entre les survivants et les non-survivants à des agressions majeures. Le cerveau est un système de stimulus-réponse qui utilise le principe appelé le postulat de Hebb. Hebb a déclaré que les excitations répétitives des synapses permettent d'apprendre par association et par apprentissage en miroir. Il en est ainsi lorsqu'une personne s'engage dans un mode de réflexion copiant ce qui est exprimé ou fait dans son environnement. Plus les événements sont fréquemment associés entre eux, plus ils sont

souvent associés dans l'avenir. Cependant, parce que l'état de base de l'être humain doit être réactif, répétitif et catégorique, une fois que celui-ci a appris selon un modèle particulier, l'organisme a tendance à répéter sur le même mode ce qu'il a fait les fois précédentes. Gordon Allport, un théoricien éminent de la personnalité, formule cette idée ainsi :

« Si les entrées d'un système provoquent le même type d'activité à plusieurs reprises, alors l'ensemble d'éléments actifs constituant ce type d'activité sera de plus en plus étroitement associé. Ainsi, chaque élément activé aura tendance à activer chaque autre élément et (a contrario) à inactiver les éléments qui ne font pas partie de cette configuration. Autrement dit, le type de comportement dans son ensemble deviendra “auto-associé”. Nous pouvons appeler un type de comportement appris (auto-associé) un engramme. » [32].

Le point de départ de la plasticité neuronale, de l'introspection, de l'auto-développement et de la nouveauté est la TRH. C'est la TRH qui facilite la réflexion tangentielle et la juxtaposition des variables pour offrir de nouveaux modes de réponse. Au cours du syndrome général d'adaptation, lorsque l'organisme fait face à une agression inconnue, le locus coeruleus (alpha) stimule directement la TRH, en plus de son action comme déclencheur de l'axe corticotrope. Bien sûr, l'implication de cette relance de la TRH est plus qu'une simple considération de possibilités ; elle inclut une réadaptation de l'axe thyrotrope et de la production d'énergie cellulaire. Cependant, toute l'énergie cellulaire du monde ne sert à rien si on meurt à cause d'un manque de plasticité dans la réponse d'adaptation brute à une agression. Pour reformuler Darwin, les avantages évolutifs ne sont pas caractérisés par la « survie du plus fort », mais par la « survie du créatif ».

Pathophysiologie : la surstimulation de la FR par la TRH la nuit peut interrompre le sommeil ou favoriser des cauchemars ou des terreurs nocturnes. Elle relance également la βMSH trop tôt dans la nuit, favorisant une libération directe de cortisol par le cortex surrénal et un réveil nocturne. La sous-stimulation durant la journée peut conduire à des états de torpeur mentale et émotionnelle ou à une diminution des capacités d'apprentissage. La sous-stimulation pendant la nuit peut émousser la capacité synaptique des neurones, l'évaluation des événements de la journée, et la possibilité de croissance personnelle.

Activité : relance du para-alpha-bêta central, sérotonine-dopamine-TRH

Emplacement : diffus.

Physiologie : les noyaux du raphé sont les principaux sites de production de la sérotonine [33]. On retrouve la TRH et des récepteurs à la TRH partout dans ces noyaux, avec la substance P [34]. Les noyaux du raphé sont distribués de la région caudale à la région rostrale du tronc cérébral. Les parties caudales se projettent dans les régions sous-corticales et corticales *dans les mêmes zones que la dopamine*. La TRH relie, déclenche et met en action séquentielle la relation entre la dopamine et la sérotonine (Figure 8-5).

Les activités que la TRH affecte par ses interactions avec la sérotonine et la dopamine sont les suivantes :

1. Cortex

- a. Éveil physiologique, agitation
- b. Motivation, anticipation de la récompense

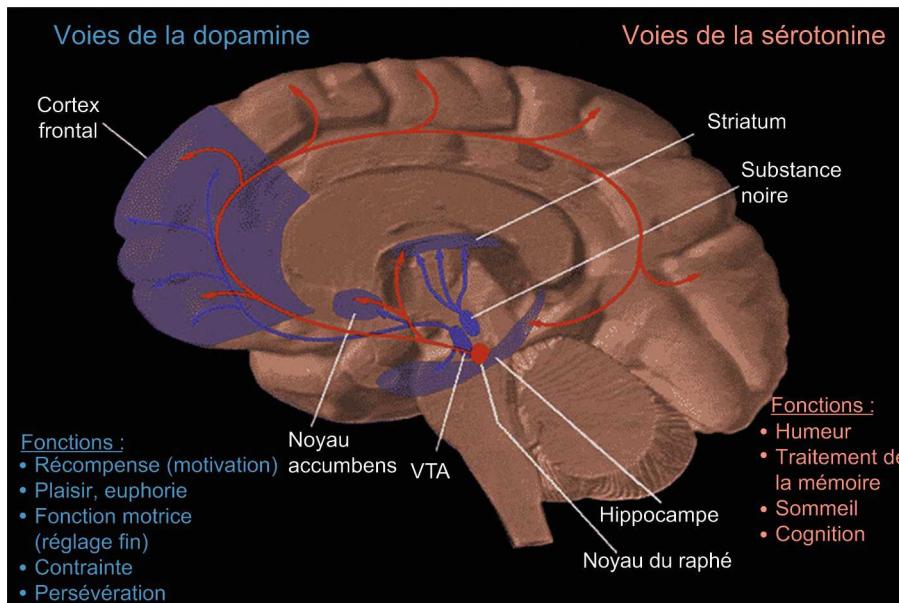


FIGURE 8-5. Projections de la TRH dans le cortex cérébral. (Avec l'aimable autorisation des National Institutes of Health, domaine public.)

- c. Douleur et plaisir
 - d. Régulation de l'humeur, labilité émotionnelle
 - e. Taux de traitement sensoriel
 - f. État électrique du cerveau
2. Thalamus
 - a. Mouvement
 3. Hypothalamus
 - a. Fonction endocrinienne
 4. Locus cœruleus
 - a. $\alpha\Sigma$ central et périphérique
 - b. Adaptation
 - c. Sommeil
 5. Tronc cérébral
 - a. Fonction neurovégétative :
 - i. rythmicité cardiaque
 - ii. fréquence respiratoire
 - iii. sécrétions gastriques

Pathophysiologie : les implications de l'influence de la TRH sur l'interaction sérotonine-dopamine sont très importantes. Comme indiqué plus haut, la TRH est impliquée dans l'installation et la prolongation des états adaptatifs et de divers troubles. La TRH est également impliquée dans la qualité, le seuil d'apparition et la gravité des migraines, de la dépression, du suicide, de la narcolepsie, du traitement de la douleur, des dysrhythmies et de l'hyperacidité gastrique [35, 36].

Périphérique

En plus de ses effets centraux, la TRH affecte de nombreux domaines de la physiologie périphérique, largement à l'appui de ses implications centrales et des conceptions philosophiques de l'individu (voir tableau 8-IV).

Activité : tonus postural

Emplacement : colonne vertébrale.

Physiologie : la partie rostrale des noyaux du raphé (où la sérotonine est produite) se projette également dans la substance grise de la moelle épinière (lamina II et IX). La TRH et ses récepteurs sont co-localisés dans ces mêmes zones, ainsi qu'à proximité des α -motoneurones dans la corne ventrale [6]. Les motoneurones α innervent les muscles squelettiques à contraction lente qui jouent un rôle dans le tonus musculaire, la contraction et la posture de l'organisme.

Pathophysiologie : la TRH est impliquée dans le séquençage périphérique « π -muscle- $\alpha\Sigma$ - $\beta\Sigma$ » du tonus musculaire au repos, du seuil de la force, de la durée de la contraction et du taux général de dépolarisation et de coordination des contractions. Selon la théorie de l'endobiogénie, des niveaux croissants d'activité de la TRH sont impliqués proportionnellement dans la rapidité des réflexes tendineux profonds, du clonus, des tremblements, de la fasciculation et de l'hypertonie du tonus musculaire au repos. La TRH est impliquée dans diverses maladies neuromusculaires, telles que la paralysie cérébrale hypertonique et la maladie de Parkinson. L'insuffisance de la TRH est impliquée dans les troubles ataxiques et le traitement par la TRH exogène chez des modèles animaux permet de soulager les symptômes [6].

Action : endocrine

Emplacement : axe thyréotrope.

Physiologie : la TRH gère la progression générale des deux boucles de la fonction thyroïdienne. Dans la première boucle, elle stimule la TSH, son activité classique *feed-forward* endocrine verticale. Dans la deuxième boucle, elle stimule la conversion de T4 en T3 [37] et la libération de calcitonine. La TRH stimulate la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3, principalement dans le foie et l'hypothalamus. À son tour, la T3 inhibe la transcription de TRH dans l'hypothalamus [38].

Pathophysiologie : les implications sont vastes et concernent les troubles thyroïdiens intrinsèques et ceux liés à l' entraînement gonadotrope et somatotrope. Les troubles intrinsèques

comprennent l'hypo- et l'hyperthyroïdie, l'adénose (amygdales, prostate, seins), les amyloses (maladie d'Alzheimer, le diabète, l'athérosclérose), les kystes, le cancer de la thyroïde, etc.

Action : endocrine

Emplacement : axe thyréo-somatotrope.

Physiologie : la TRH est le stimulant hypothalamique de la prolactine – hormone somatotrope – créant ainsi un axe thyréo-somatotrope [3]. Les effets de la prolactine sont discutés au chapitre 9 (Axe somatotrope). L'insuline et le pancréas endocrine sont impliqués de deux manières. Tout d'abord, la prolactine stimule la libération d'insuline [39]. Ensuite, la TRH déclenche une augmentation réflexe de l'excration d'insuline en raison de ses effets sur le glucagon (*voir ci-dessous*) [5].

Pathophysiologie : troubles de l'adaptabilité avec adaptation implosive et hyperprolactinisme, infertilité, schizophrénie (relation de la prolactine avec la dopamine), troubles menstruels, cancer du pancréas, métastases de tumeurs solides et accélération générale des excroissances aberrantes (telles que croissances adénoïdienne et amyloïdienne), et éventuellement un temps de survie plus court chez les patients cancéreux en fonction de la réactivité modifiée à la stimulation par la TRH [40-45].

Action : métabolisme du glucose

Emplacement : hypothalamo-pancréatique.

Physiologie : la TRH augmente le taux de métabolisme général, en particulier dans le cerveau. C'est une fonction générale. Le rôle de la TRH dans la pensée créatrice, ainsi que par ses actions sur la sérotonine, la dopamine, la région limbique, etc., sont évoquées dans la figure 8-6. Une augmentation du métabolisme nécessite une utilisation accrue du glucose. La TRH répond à ce besoin également par son interaction avec la périphérie qui est toujours au service du

système nerveux central. Indépendamment du métabolisme périphérique, la TRH stimulate la sécrétion de glucagon par le pancréas endocrine, ce qui stimule la glycogénolyse dans le foie pour augmenter les taux de glucose en circulation [5]. Cela provoque une libération réflexe d'insuline, qui répartit le glucose de manière plus régulée entre la périphérie et le métabolisme central afin d'empêcher un excès de glucose dans le cerveau qui ne peut stocker ni le glucose ni ses métabolites. La TRH刺激 également directement la libération d'insuline à partir des cellules β des îlots pancréatiques [46]. La périphérie doit faire face à une glycémie souvent indésirable qui a impliqué la TRH dans un certain nombre de troubles périphériques (Figure 8-7). Rappelez-vous que le cerveau représente 2 % du poids corporel total mais reçoit 25 % du flux sanguin total. Ainsi, il reçoit 25 % de tout le glucose en circulation (et de tous les autres nutriments présents), une part du lion pour un organe aussi léger. En tant qu'organe vital, le cerveau ne dispose pas d'un mécanisme de résistance à l'insuline. Son besoin en glucose est constant. Ainsi, le cerveau a la relation la plus privilégiée avec le glucose. C'est la TRH qui assure ce privilège.

Pathophysiologie : tous les troubles liés à une réponse TRH adaptative et à une hyperglycémie seront rattachés à ce mécanisme : dépression avec rumination traumatique, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, poussées auto-immunes, croissance de tissus aberrants (croissance adénoïdienne et amyloïdienne, par exemple), etc.

Activité : diverse

Emplacement : cellules.

Physiologie : métabolisme nucléaire : alors que les œstrogènes sollicitent le noyau pour la transcription de l'ADN,

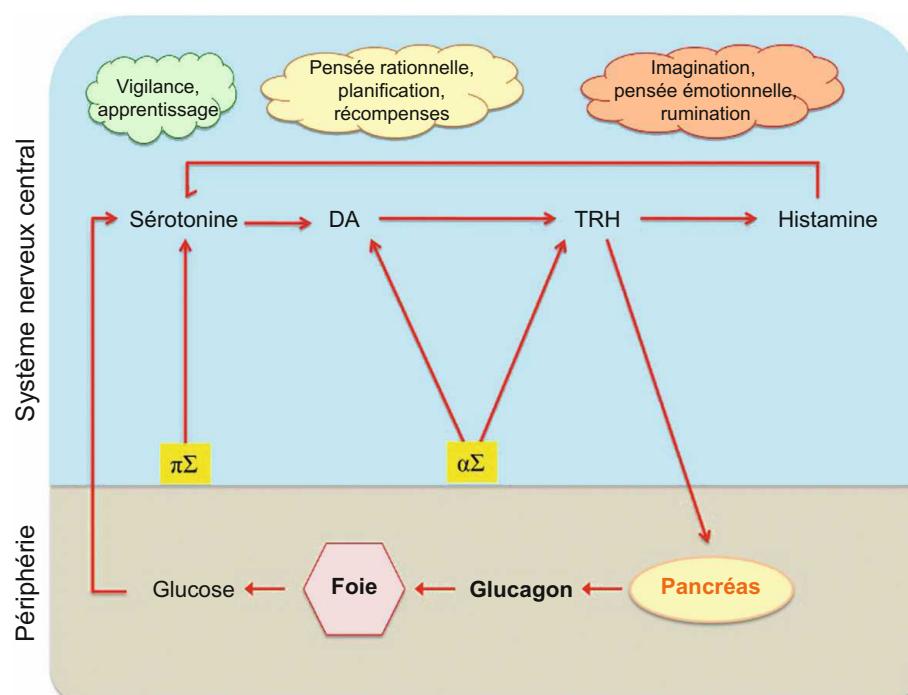


FIGURE 8-6. La TRH et les neurotransmetteurs influençant le type de pensée et l'adaptation. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

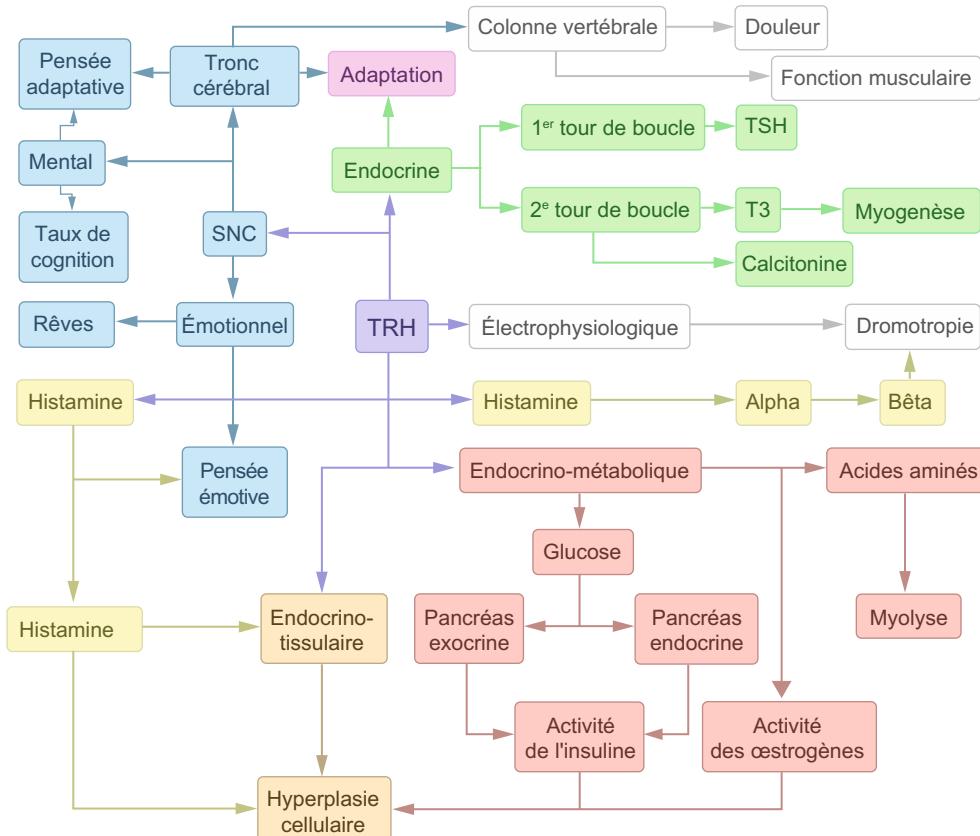


FIGURE 8-7. Résumé des effets de la TRH. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

c'est la TRH qui accélère le taux général de transcription. Cela peut favoriser la fragmentation de l'ADN, l'accumulation de toxines biologiques avec le risque cytoplasmique d'oncogénèse [48, 49] particulièrement dans les cancers du sein [50].

Activité : diverse

Emplacement : tissus.

Acides aminés : la TRH刺激 la myolyse [51, 52] et la libération des acides aminés. En physiologie normale, la stimulation de la T₃ favorise la restauration du muscle. La physiopathologie comprend les troubles neuromusculaires dus à la fonte musculaire.

Adénose : la TRH favorise l'hyperplasie : augmentation du nombre de cellules dans une glande, appelée aussi adénose. Les activités susmentionnées, ainsi que son couplage latéral avec les axes gonadotrope et somatotrope, introduisent tous les éléments d'anabolisme nécessaires à l'hyperplasie physiologique, ainsi qu'à une croissance dérégulée [49].

Rythmicité : la TRH est dromotrope : elle accélère la vitesse de transmission des impulsions électriques dans le cœur [53, 54]. Elle stimulate également la libération d'histamine qui prolonge l'activité alpha-sympathique, ce qui entraîne une expression plus prononcée du βΣ qui augmente également la dromotropie et le risque d'arythmie. La physiopathologie favorise les arythmies.

La somme de l'ensemble des effets de la TRH sur la physiologie centrale et périphérique est résumée dans la figure 8-7.

TSH : hormone de stimulation de la thyroïde

Emplacement : anté-hypophyse, cellules thyroïtropes.

Composition : glycoprotéine, de même famille que la FSH, la LH.

Régulation (Figure 8-8) :

- Stimulation :
 - TRH
 - FSH
 - LH
 - œstrogènes [5, 55, 56].
- Inhibition :
 - somatostatine [57]
 - iode
 - T₄
 - progestérone.

Objectif : la finalité de la TSH est de promouvoir la structuration et la réalisation de la structure. La TSH est impliquée dans chaque étape de la fonction cellulaire : formation de la structure, fonction de la structure, adaptation, réplication et restauration. La logique de la TSH exige qu'elle soit impliquée non seulement dans la régulation de la glande thyroïde mais aussi au travers des axes anaboliques.

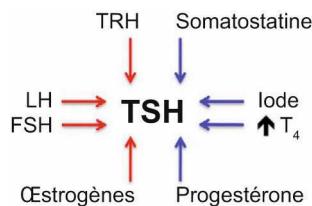


FIGURE 8-8. Régulation de la TSH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Mécanismes et actions

Actions endocrine, endocrino-métabolique

Il existe deux actions classiques de la TSH : la sécrétion (endocrino-métabolique) et l'excration (endocrine) des hormones thyroïdiennes (Figure 8-9) [58]. L'absorption d'iode est l'étape limitante de la formation des hormones thyroïdiennes. La TSH régule la consommation d'iode pour la formation des hormones thyroïdiennes. La TSH se lie à son récepteur transmembranaire, stimulant les messagers intracellulaires qui régulent positivement les transporteurs d'iode de sodium. Plus le taux d'absorption d'iode est élevé, plus le taux de production d'hormones thyroïdiennes sera élevé dans les follicules thyroïdiens. La TSH stimule également la libération des hormones thyroïdiennes déjà formées.

Le mécanisme spécifique d'action est complexe. L'iode est absorbé par l'intestin grêle et transporté sous sa forme réduite,

l'iode. Les follicules thyroïdiens prennent l'iode et le sodium comme indiqué ci-dessus. La thyroperoxydase (TPO) catalyse une réaction d'oxydation entre le peroxyde d'hydrogène et l'iode pour former de l'iode biologiquement actif. Une fois oxydé, l'iode est absorbé par la thyroglobuline, où la TPO catalyse sa fixation sur les résidus dérivés de la tyrosine. La TPO fusionne aussi deux complexes iode-tyrosine pour former la di-iodotyrosine (DIT). La fusion de deux molécules de DIT forme la thyroxine, aussi nommée T_4 car elle contient 4 molécules d'iode. Une mono-iodotyrosine (MIT) peut fusionner avec la DIT pour former de la T_3 : tri-iodothyronine. Le complexe thyroglobuline/hormone thyroïdienne est stocké dans la colloïde, puis libéré par un événement dépendant de la TPO, à cause de la sollicitation par la TSH [60]. Selon la théorie de l'endobiogénie, les anticorps anti-thyroglobuline représentent une tentative de l'organisme pour ralentir la production de T_4 à cause de la sollicitation excessive par la TSH de la thyroïde, des œstrogènes ou des deux. La présence d'anticorps anti-TPO est due à une sollicitation excessive de la thyroïde pour la production de T_3 .

En médecine classique, la TSH est considérée strictement dans son activité inter-thyroïdienne de stimulation de la thyroxine (T_4) et de la tri-iodothyronine (T_3), c'est-à-dire simplement comme un baromètre de la fonction thyroïdienne. Par exemple, l'euthyroïdie est définie comme une fonction thyroïdienne normale qui se produit avec des taux sériques normaux de TSH et de T_4 . On a supposé que les niveaux de TSH et les niveaux sériques de T_4 ont une relation linéaire inverse basée sur les boucles de rétroaction classiques, et que cette relation est un indicateur fiable d'un état correct de la régulation thyroïtrophe du métabolisme.

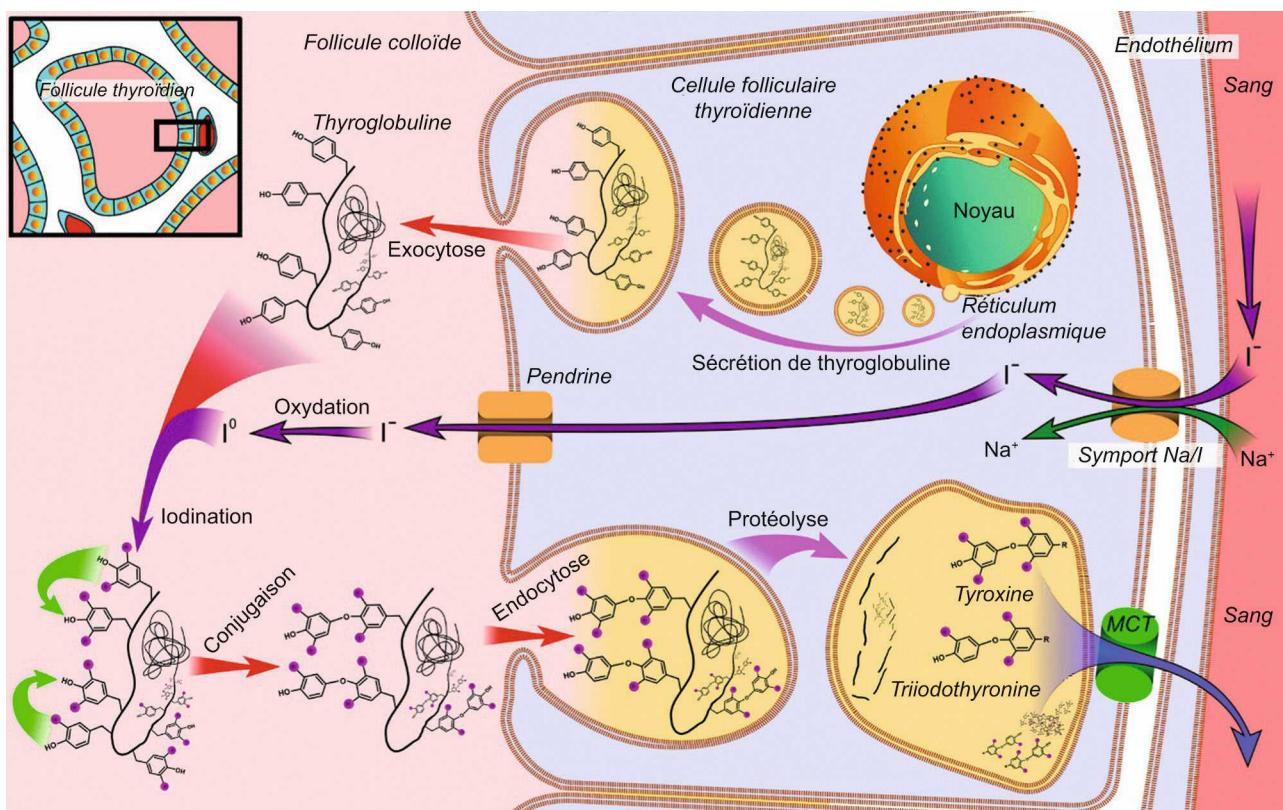


FIGURE 8-9. Production d'hormones thyroïdiennes dans les cellules folliculaires de la glande thyroïde. Voir le texte pour plus de détails. (Illustration de Mikael Häggström [CC0] de Wikimedia Commons.)

Or, il existe un nombre suffisant d'anomalies dans cette hypothèse qui soulèvent des questions sur sa validité. Par exemple, le syndrome euthyroïdien (*euthyroid sick syndrome*) est défini comme un état clinique avec une fonction thyroïdienne normale et un taux de TSH normal, mais un *taux sérique faible* de T_4 et de T_3 [61]. L'hypothyroïdie subclinique est une condition dans laquelle il existe un état hypothyroïdien fonctionnel basé sur un taux de TSH sérique élevé, mais un taux de T_4 sérique *normal* [62, 63]. L'hyperthyroïdie subclinique est un état hyperthyroïdien fonctionnel basé sur une valeur de TSH sérique inférieure à la limite normale, mais un taux de T_4 sérique normal [63]. Enfin, les patients présentant des taux sériques normaux de TSH, T_4 ou T_3 peuvent présenter des symptômes compatibles avec l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie, mais ils seront considérés comme euthyroïdiens et donc ne seront pas traités. De plus, des patients sous traitement substitutif avec une TSH normale peuvent rester symptomatiques [64]. Des études plus récentes démontrent que la TSH sérique n'a pas de relation logarithmique linéaire avec la production thyroïdienne de T_4 libre (fT_4) et de T_3 libre (fT_3). Dans leur évaluation de 3 223 patients non traités soumis à des tests thyroïdiens, Hoermann *et al.* ont trouvé une faible corrélation ($R^2 = 0,236$) entre la TSH et la fT_4 . Par exemple, une TSH sérique de 1,0 mU/L (0,4-4,1 mU/L) était associée à une fT_4 entre 4-28 pmol/L (9,5-25/L). Inversement, un niveau de T_4 libre de 14,5 pmol/L a été associé à une TSH sérique entre 0,1 et 100 mU/L [65]. Selon une revue d'études publiées jusqu'en 2009, l'utilisation de la TSH en tant que test diagnostique de l'hypothyroïdie s'est avérée être sans fondement selon les critères scientifiques standard de la précision du diagnostic : 1) normes des critères, 2) détermination de l'intervalle de référence indépendamment des sujets testés et 3) évaluation du test dans une population cible valide [66].

Du point de vue endobiogénique, les taux sériques de la TSH ne reflètent que la réactivité de la thyroïde à la stimulation sans déterminer le degré final d'efficacité métabolique de la T_4 ou de la T_3 . Or, l'efficacité métabolique doit être comprise comme l'effet fonctionnel final des hormones thyroïdiennes. Le modèle médical actuel commet une importante et permanente erreur en soutenant l'hypothèse qu'il existe une corrélation linéaire entre les taux sériques de T_4 libre et de T_3 libre et leurs effets métaboliques. En effet, l'existence de mécanismes cellulaires activateurs et inhibiteurs de l'activité des hormones thyroïdiennes à l'intérieur des cellules, et le rôle de la T_3 libre dans la promotion des activateurs, plaident fermement contre cette hypothèse [67]. De plus, le degré auquel l'activité catabolique thyroïdienne s'est adaptée aux demandes anaboliques des œstrogènes et en prévision des facteurs de croissance somatotropes doit être pris en compte lors de l'évaluation de la totalité de l'intégration thyréotrope.

Mécanismes non classiques

La TSH a un certain nombre de relations et de fonctions extra-thyroïdiennes indépendantes de la T_4 ou de la T_3 . Les récepteurs à la TSH se trouvent dans des tissus différents à travers l'organisme, des glandes surrénales au thymus [59, 68].

Une contribution importante du Dr Duraffourd a été de percevoir et de conceptualiser que les principales actions physiologiques de la TSH sont extra-thyréotropes, enracinées dans la régulation de la croissance et de la mort des cellules. Ainsi, des conditions et des troubles pathophysiologiques peuvent-ils également être

liés à la disproportion de l'action de la TSH du fait de la participation d'autres facteurs endocriniens et cellulaires. Comme nous l'avons discuté au chapitre 7 dans la section sur la FSH, il existe des limites méthodologiques dans la recherche pour lesquelles certaines observations faites par le Dr Duraffourd ne peuvent être définitivement prouvées et restent donc pour l'instant des considérations conceptuelles ou théoriques.

Cellulaire

Physiologie : la TSH favorise la formation et la croissance des cellules. *Plus la TSH sérique est élevée, plus elle favorise la croissance.* La clé de cette idée, formulée dans la théorie de l'endobiogénie, se trouve dans un appel accru aux œstrogènes pour augmenter la production de TSH par l'hypophyse. Cet accroissement des œstrogènes entraîne un taux sérique plus élevé de TSH. Cela semble être médié par la substance P [69]. Rappelons que les œstrogènes favorisent l'activité du noyau et la construction de structures cellulaires telles que les organites [70-71]. À son tour, la TSH complète l'activité œstrogénique en adaptant ou en modifiant l'intensité des facteurs de croissance cellulaire, tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline et le facteur de croissance endothéliale vasculaire [72-73]. De cette manière, les effets des œstrogènes sont ajustés, amplifiés et mis en synergie. Bien que cet effet ait été principalement étudié dans le cancer de la thyroïde [74], nous extrapolons de l'observation de la présence de récepteurs à la TSH sur presque tous les types de cellules et tissus du corps pour en déduire que la TSH est dotée d'une action constitutive générale sur la croissance. Tout cela reflète l'activité de la « première boucle » qui pose les bases de la croissance dans la deuxième boucle. En coopération avec d'autres facteurs, la TSH influence un certain nombre d'aspects clés de la vie cellulaire.

Selon la théorie de l'endobiogénie, et comme nous l'avons observé dans la pratique clinique en utilisant la biologie des fonctions (chapitre 15), nous avons conclu que la TSH influence, avec d'autres facteurs, les suivants :

- Apoptose
- Nécrose
- Production de radicaux libres
- Oxydation
- Réduction
- Sensibilité aux œstrogènes
- Disponibilité du calcium
- Catabolisme cellulaire

Parce que la TSH favorise l'activité anabolique avant le moment de l'entrée du glucose, elle sollicite la production intracellulaire et l'utilisation de protéines amyloïdes, de façon proportionnelle à son degré d'expression et d'activité [75-76]. Elle sert d'énergie de « pont » entre les effets rapides du glucose et ceux prolongés des lipides. Selon une proposition avancée par le Dr Duraffourd, la TSH sollicite l'excrétion pancréatique exocrine des enzymes protéolytiques qui décomposent les protéines amyloïdes et les excrète des cellules dans un temps retardé [77].

Pathophysiologie : l'accumulation de protéines amyloïdes due à une production excessive ou à une protéolyse insuffisante expose le patient à un risque de troubles d'amyloïdose. En raison de cela et de son activité pro-anabolique générale, la TSH est

impliquée (mais jamais en tant qu'agent exclusif) dans un grand nombre de pathologies. Pour plus de clarté nous en avons retenu quelques-unes :

- Formation de kystes [78]
- Congestion muqueuse, p. ex. l'appendicite
- Amyloïdose :
 - maladie d'Alzheimer : protéine amyloïde $\beta\Sigma$
 - maladie de Parkinson : protéine $\alpha\Sigma$ -synucléine
 - maladie de Huntington : protéine Huntingtine
 - pancréas, diabète de type 2 : protéine amyline
 - athérosclérose : protéine apolipoprotéine A1
 - polyarthrite rhumatoïde : protéine sérique amyloïde A
 - myélome multiple des os (amyloïdose systémique à chaînes légères)

En utilisant la biologie des fonctions, nous avons pu identifier par nos travaux qu'une TSH sérique élevée favorise les troubles hypertrophiques et qu'une faible TSH sérique favorise les états inflammatoires chroniques, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et le brouillard cérébral.

Tissus

En général, la TSH facilite la croissance de tous les tissus. La TSH est particulièrement influente dans les tissus riches en récepteurs aux œstrogènes, tels que les muscles et les os [79-81]. Elle influence également le taux de fibrose des tissus.

En résumé, la TSH a des effets constitutifs au-delà de son rôle dans la stimulation de la thyroïde. D'un certain point de vue, nous pouvons considérer que la stimulation de la thyroïde est simplement une activité nécessaire pour soutenir l'activité pro-anabolique de la TSH, qui est sa fonction globale. Après tout, la structure moléculaire de la TSH en tant que glycoprotéine a une homologie de 50 % avec la FSH et la LH [59], et une homologie de 0 % avec la TRH, la T_4 , la T_3 , la PTH ou la calcitonine.

Introduction aux glandes périphériques de l'axe thyréotrope

Les glandes périphériques de l'axe thyréotrope comprennent la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, le thymus, la peau, le foie et les reins. Le tableau 8-V résume leur activité. Les hormones de la première boucle sont catabolisantes et celles de la deuxième

boucle sont pro-anabolisantes, de finalité semblable à celles de l'axe corticotrope.

Le but général de l'ensemble des hormones périphériques est de garantir l'énergie cellulaire et la mobilisation, la distribution et l'utilisation des lipides et du calcium à partir de sources exogènes et de sources endogènes.

Introduction à la glande thyroïde

Le rôle de la thyroïde consiste à fournir à l'organisme tout entier l'énergie dont il a besoin. Cette énergie est une énergie fonctionnelle de structure, dédiée aux activités endocrino-métabolique et endocrino-tissulaire. Ce n'est pas une énergie fonctionnelle de mouvement.

La thyroïde produit trois hormones : la T_4 , la T_3 et la calcitonine [58]. Le rapport de la production inter-thyroïdienne de la T_4 à la T_3 est de 10/1 [82]. Les hormones thyroïdiennes ont une affinité élevée pour leurs protéines de liaison. La plupart sont liées à la thyroglobuline (70 %) avec une portion liée à la transthyréotide (15 %) ou à l'albumine (15 %). La plupart de la T_3 est produite à l'extérieur de la glande thyroïde par l'élimination d'une molécule d'iode de la T_4 . Ce processus est stimulé par la TRH principalement dans le foie, mais aussi dans l'hypothalamus et dans l'hypophyse pour maintenir une rétroaction négative sur les hormones centrales. Plus de 99 % des hormones thyroïdiennes circulent sous forme liée. Parmi les hormones libres, le rapport T_4/T_3 est de 5/1. De plus, les cellules sont 10 fois plus sensibles à la T_3 qu'à la T_4 [67]. Comme indiqué dans l'introduction, l'axe thyréotrope présente un tropisme particulier pour le tissu ectodermique, et en particulier pour le développement neuronal. Il est excessivement réducteur d'attribuer cette régulation complexe du développement et de la croissance du SNC à une seule hormone à l'intérieur de l'axe, car c'est l'ensemble des hormones qui initient, soutiennent et finalisent la croissance ectodermique.

T_4 : thyroxine

Composition : polypeptide iodé.

Régulation (Figure 8-10) :

- Stimulation :
 - œstrogènes
 - TSH.
- Régulation : progestérone (retarde, puis favorise la libération).

TABLEAU 8-V. Aperçu général de l'origine et de l'activité des hormones thyroïdiennes périphériques.

Glande/Organe	1 ^e boucle	2 ^e boucle	Général
Thyroïde	Thyroxine (T_4)	Triiodothyronine (T_3) Calcitonine	
Peau, foie, rein	Vitamine D	Vitamine D	
Glande parathyroïde	Parathormone		
Thymus			Maturation des lymphocytes T

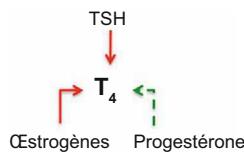


FIGURE 8-10. Régulation de la production de T_4 . Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche verte en pointillés : régule. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Objectif : la T_4 est l'hormone catabolisante primaire de l'axe thyréotrope et elle fonctionne principalement pendant la première boucle. Elle affecte à la fois l'énergie de la structure et de la fonction (adrénaline).

Mécanismes et actions

L'effet total de la T_4 est l'augmentation du taux métabolique basal de l'organisme par sensibilisation des amines centrales et périphériques : dopamine, noradrénaline et adrénaline [83] et la logique de l'utilisation des bêtabloquants dans la thyrotoxicose [84]. La thyroxine stimule également la libération d'acides gras libres [85-86] et de calcium [87-88]. Les effets nets sur l'adaptation et le fonctionnement de l'organisme peuvent être résumés comme suit :

1. Sensibilisation des catécholamines :
 - a. Motricité de tous les organes et muscles creux
 - b. Glucides : hyperglycémie par glycogénolyse.
2. Lipolyse : acides gras libres pour une production durable d'énergie ATP.
3. Ostéoclastie : calcémie pour catalyser la fonction des enzymes cellulaires.

Quelques conséquences cliniques des effets de la T_4 sont énumérées dans le tableau 8-VI.

TABLEAU 8-VI. Implications cliniques de l'activité de T_4 .

Effet	Général	Augmentation	Baisse
Thermogène	Régulation thermique entre l'intérieur et l'extérieur	Intolérance à la chaleur	Intolérance au froid
Croissance capillaire	Croissance et densité de la distribution	Augmentation de la croissance des cheveux Augmentation de la densité des cheveux	Désépaisseissement des poils (en particulier sourcils). Taux de croissance réduit
Cordes vocales	Timbre de la voix	Clair	Gazouillis

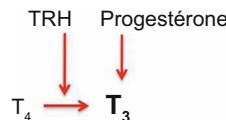


FIGURE 8-11. Production de T_3 . Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

T_3 : tri-iodothyronine

Composition : peptide iodé.

Régulation (Figure 8-11) :

- Stimulation :
 - progestérone
 - TRH : conversion de la T_4 .

Objectif : la finalité de la T_3 est de faciliter le métabolisme oxydatif de la cellule, et donc l'énergie fonctionnelle générale de la structure.

Actions et mécanismes : la majorité de la T_3 est convertie en dehors de la thyroïde à partir de la T_4 circulante [89]. La T_3 joue un rôle important dans la détermination des effets généraux de la T_4 et de la T_3 dans les cellules grâce à la modulation du corégulateur (répresseurs et activateurs) des actions intracellulaires secondaires [67]. La T_3 exerce des effets génomiques et des effets non génomiques qui régulent divers aspects du métabolisme oxydatif qui est le mode de production le plus efficace d'ATP [90].

1. Glucides :
 - a. Augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline et de l'entrée du glucose
 - b. Augmentation de la fluidité membranaire (par thermogénèse) et de la diffusion passive des glucides
2. Oxydation des hydrates de carbone :
 - a. Augmentation du nombre des enzymes liées à l'oxydation du glucose
 - b. Augmentation du taux global d'oxydation du glucose
3. Oxygène :
 - a. Augmentation de l'apport d'oxygène
 - b. Augmentation de la consommation d'oxygène
4. Respiration cellulaire :
 - a. Augmentation de la vitesse de phosphorylation oxydative dans les mitochondries et par conséquent du taux de production d'ATP.

Un excès de T_3 entraîne une sensibilité au froid parce que la chaleur du corps est intérieurisée. Une insuffisance de T_3 favorise les états faiblement oxydatifs, les infections récurrentes et d'autres troubles connexes.

PTH : hormone parathyroïdienne

Emplacement : glande parathyroïde.

Composition : polypeptide.

Régulation :

- Stimulation :
 - diminution du taux sérique de calcium
 - TSH.
- Inhibition :
 - TRH
 - T_3
 - vitamine D₃.

Finalité : la PTH est une hormone de la première boucle qui contribue à la préparation de l'anabolisme, en augmentant les taux sériques de calcium.

Actions et mécanisme : les actions de la PTH complètent celles de la T_4 et sont antagonistes à celles de la T_3 et de la calcitonine. Cependant, pour être plus précis, son antagonisme à la calcitonine ne signifie pas que la PTH s'oppose à elle de toutes les manières. Par exemple, toutes les deux abaissent le phosphore sérique (Tableau 8-VII). En résumé, la PTH possède quatre qualités [91] :

1. **Anti-anabolisante** : bloque les ostéoblastes, empêchant le dépôt de calcium dans les os
2. **Pro-catabolisante** : *indirecte* : inhibe l'ostéoblastie, stimule l'ostéoclastie
3. **Pro-absorption** : *indirecte* : stimule la conversion de la vitamine D sous sa forme active dans le rein, → absorption du calcium par les intestins
4. **Pro-résorption** : augmente la résorption urinaire du calcium (et du magnésium) dans le rein et l'excration urinaire du phosphore, ce qui permet une absorption et une circulation plus efficaces du calcium

Calcitonine

Localisation : thyroïde, cellules parafolliculaires.

Composition : polypeptide.

Régulation :

- Stimulation :
 - TRH
 - augmentation du calcium sérique.

Finalité : la calcitonine régule le stockage et l'utilisation du calcium.

Actions et mécanisme : la calcitonine est une hormone de la deuxième boucle. Elle complète l'activité de la T_3 en fournissant l'énergie pour l'anabolisme (en particulier, pour les os). Elle s'oppose à l'activité

ostéolytique de la T_4 et de la PTH. L'effet net de la calcitonine est la diminution du calcium sérique, obtenue de quatre façons [91] :

1. **Anabolisme/stockage** : stimule les ostéoblastes, ce qui préserve le calcium comme élément tampon en réserve
2. **Anti-catabolisme** : inhibe les ostéoclastes
3. **Anti-absorption** : bloque l'absorption du calcium dans les intestins
4. **Anti-résorption** : bloque la résorption du calcium dans le rein, et favorise son excréion avec le phosphore

Calcitriol (vitamine D₃)

Composition : stéroïde.

La vitamine D est une hormone dérivée du cholestérol. Elle subit une série de conversions d'abord dans la peau, puis dans le foie, et ensuite dans le rein, où elle devient la 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ (D₃). La majorité de la D₃ (80-90 %) est dérivée de l'exposition cutanée à la lumière ultraviolette [92], ce qui fait du soleil un élément nutritif pour l'organisme et relie la D₃ aux rythmes circadiens, y compris à la mélatonine et à la TRH. Cela témoigne du lien permanent de l'activité cosmobiologique pour la vie de l'organisme. Le reste de la vitamine D est obtenu par le régime alimentaire, principalement à partir de champignons [93] et de poissons gras des eaux froides [94]. Les petites contributions sont faites à partir de fromage cottage gras et de viande [95].

Régulation :

- Stimulation :
 - diminution du taux sérique de calcium
 - TRH
 - PTH (stimule la conversion de la forme inactive en forme active)
 - prolactine.
- Inhibition :
 - cortisol
 - TSH
 - T_4
 - calcitonine.

Finalité : la D₃ est un régulateur constitutionnel de l'adaptation parce qu'elle complète les effets des hormones thyroïdiennes. C'est pourquoi elle fonctionne dans les deux boucles ainsi que dans l'activité métabolique

TABLEAU 8-VII. Résumé des effets de l'hormone thyroïdienne périphérique sur l'écologie minérale.

	Ca sérique	Phos sérique	Mg sérique	Résorption intestinale	Résorption rénale	Vit. D production	Ostéoclastie	Ostéoblastie
PTH	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Vitamine D	↑	↑		↑	↑	-		↑
Calcitonine	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↑

basale. Elle agit dans trois grands domaines de régulation : la croissance, l'immunité et la gestion du calcium.

Actions et mécanismes : comme les autres hormones stéroïdiennes, la D₃ est fortement liée à sa protéine de liaison, la protéine liant la vitamine D (DPB) avec une affinité de 99,96 %. Le récepteur de la vitamine D (VDR) est réparti de façon diffuse dans l'ensemble du corps, non seulement dans les zones qui régulent l'absorption et l'utilisation du calcium (le rein, les intestins, les os) mais aussi sur les cellules immunitaires, dans la moelle osseuse, sur les adipocytes et sur le muscle squelettique [96].

La D₃ a une série d'actions génomiques liées à chacun des trois domaines qu'elle régule par un récepteur rétinoïde et divers éléments de gestion. Ses actions peuvent stimuler ou supprimer l'expression de gènes liés à la croissance et/ou à la régulation du calcium. Par exemple, en ce qui concerne cette régulation, elle accroît la production de la protéine de liaison du calcium, ce qui permet d'absorber et de transporter plus de calcium depuis les intestins [96]. L'effet non génomique primaire de la D₃ est d'augmenter la disponibilité cellulaire immédiate du calcium grâce à un flux rapide de calcium par le canal membranaire, ou par libération du calcium intracellulaire stocké. Un examen sommaire des effets de la D₃ est énuméré avec l'hormone qu'elle complète.

Croissance : TRH, TSH

La D₃ stimule le pancréas pour produire davantage d'insuline, ce qui complète les actions de la TRH sur le pancréas endocrine et sur l'hyperplasie cellulaire. Le principal effet génomique de la D₃ est la production d'ostéopontine, qui agit comme médiateur principal de la croissance cellulaire indépendante du mécanisme de fixation. Des études épidémiologiques suggèrent qu'un taux sérique élevé par rapport à la norme de vitamine D₃ a une relation inverse avec le développement du cancer du sein, mais ceci est peu concluant pour le cancer de la prostate et le cancer colorectal. En fait, certaines études suggèrent que des niveaux élevés de D₃ favorisent des formes plus agressives de cancer de la prostate [96]. La relation bénéfique entre la vitamine D sérique et le cancer peut être due à l'exposition au soleil plutôt qu'à la vitamine D, et à la tendance à avoir des régimes alimentaires plus sains et une plus grande fréquence d'exercice dans les régions avec une exposition annuelle à la lumière du soleil plus élevée. Des études *in vitro* indiquent des effets qui dépendent des tissus, avec la D₃ favorisant la croissance de certaines cellules (ostéopontine) et réduisant la croissance d'autres cellules. Ce dernier effet est induit par l'E-cadherine au moyen d'actions non génomiques de la D₃ [96]. En tant que stéroïde, la D₃ a des effets permisifs sur divers aspects de la fonction gonadique pendant le cycle de fertilité chez l'homme et chez la femme [92]. Il s'agit notamment de la stéroidogénèse des hormones gonadiques chez l'homme comme chez la femme, de la folliculogénèse chez la femme et de la spermatogénèse chez l'homme, de l'implantation d'un ovule fécondé et de l'influence sur la production endocrinienne placentaire.

Immunité : TRH, TSH, T₃, thymus

La D₃ stimule les lymphocytes, les monocytes et l'immunité innée, ce qui facilite les effets de l'axe thyréotrope sur l'immunité. Elle inhibe l'immunité adaptative [96].

Régulation du calcium

En ce qui concerne la régulation du calcium et les hormones thyréotropes périphériques, la D₃ joue un rôle analogue à celui de la progestérone dans l'axe gonadotrope. Elle a des actions agonistes, antagonistes et uniques vis-à-vis de la PTH et de la calcitonine. La D₃ complète les actions de la PTH en ce qui concerne l'augmentation du calcium sérique, mais s'oppose à son activité ostéolytique. La PTH stimule la production de la D₃ et la D₃ inhibe la PTH. Elle complète les actions de la calcitonine en ce qui concerne la production osseuse et le stockage du calcium, mais s'y oppose de toutes les façons. Finalement, la D₃ s'oppose à la fois à la PTH et à la calcitonine dans son augmentation des taux sériques de phosphate. Un résumé de ces actions est dans le tableau 8-VII.

Selon la théorie de l'endobiogénie, la D₃ est une hormone dont la supplémentation exogène doit être proposée après un examen attentif de tous les domaines de fonction qu'elle gère : croissance, immunité et régulation du calcium. Les niveaux sériques de D₃ ne sont pas indicatifs d'un besoin de complémentation sans une évaluation complète du terrain endobiogénique de l'individu au cours des saisons, dans les conditions métaboliques basales et adaptatives (Figure 8-12). Les principales interactions neuroendocriniennes impliquées dans la régulation adaptative du métabolisme et du calcium sont résumées dans la figure 8-13.

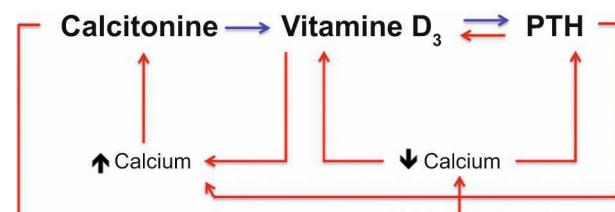


FIGURE 8-12. Régulation basale du calcium par les hormones thyréotropes. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

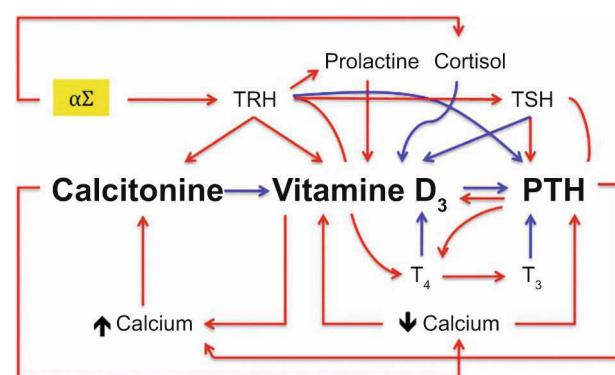


FIGURE 8-13. Régulation adaptative du calcium. Outre les hormones thyréotropes périphériques telles que la calcitonine, la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH), des facteurs essentiels interviennent car ils surviennent pendant les syndromes d'adaptation. L'alpha stimule la TRH, ce qui stimule l'augmentation du taux de calcium sérique dans la première boucle avec la vitamine D et la PTH, ainsi qu'une restauration du calcium en os avec la calcitonine. Flèche rouge : stimule, flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Thymus

Composition : organe contenant des lymphocytes T.

Régulation (Figure 8-14) :

- Stimulation :
 - $\alpha\Sigma$: métabolisme général
 - ACTH : maturation des lymphocytes
 - TSH : excrétion des lymphocytes.
- Bloque la sécrétion. : supra-physiologique $\alpha\Sigma$.
- Inhibition : cortisol.

Finalité : le thymus est le carrefour de l'identité : l'intégrité et l'intégration du soi intangible (la conscience) avec le soi physique et la différenciation de ce soi par rapport au non-soi. Le thymus intègre l'immunité adaptative, l'activité neurovégétative et l'activité endocrinienne à tous les niveaux et dans chaque axe, que ce soit hypothalamique, hypophysaire (antérieur *et* postérieur) et tous les organes endocriniens périphériques. Ainsi, le thymus peut être considéré comme un gage du degré d'intégrité de la capacité d'adaptation de l'organisme contre les agressions internes et externes. Il reflète également la capacité de l'organisme à connaître le soi et à le soutenir sans l'attaquer et sans le nier (c'est-à-dire l'auto-immunité), sans le dévaloriser et sans échouer à le défendre (c'est-à-dire l'hypo-immunité, la dépression, etc.).

Mécanisme : les effets de l'axe thyréotrope sont complexes en ce qui concerne l'immunité ; ils sont présentés à la fin de cette discussion dans le contexte du thymus. Il est capital de comprendre que l'axe thyréotrope joue un rôle fondamental dans la formation et la sollicitation du système immunitaire et joue ainsi un rôle dans les allergies, l'auto-immunité et le cancer.

Cet axe régule les lymphocytes et les tissus lymphoïdes. Les lymphocytes sont générés dans la moelle osseuse mais mûrissent dans le thymus [97]. On les trouve dans la circulation ainsi que dans les tissus lymphoïdes. La majorité des tissus lymphoïdes (80 %) sont répartis dans les intestins [98, 99]. Il existe trois sous-ensembles de lymphocytes : les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules T et les cellules B. Les cellules NK font partie du système immunitaire inné. Elles examinent et attaquent directement les virus et les tumeurs. Les cellules T et les cellules B comprennent le système immunitaire adaptatif. Les cellules T

gèrent l'immunité cellulaire par la sécrétion de cytokines ; elles régulent l'activité d'autres cellules immunitaires et lysent les cellules infectées par les virus. Les lymphocytes T jouent également un rôle dans l'immunorégulation. Les cellules B forment des anticorps spécifiques à un agresseur unique et conservent une mémoire de l'agresseur en cas d'agression future. Les lymphocytes jouent un rôle dans la surveillance du cancer, l'immunité et l'auto-immunité [100]. En général, l'axe thyréotrope joue un rôle dans la construction *et* la sollicitation d'éléments immunitaires, y compris les IgE :

1. TRH
 - a. En central : relance l'histamine
 - b. En périphérie :
 - i. produite localement par des cellules immunitaires, qui stimulent les lymphocytes T qui, eux, stimulent la cellule B qui à son tour stimule l'IgE ce qui déclenche des allergies
 - ii. stimule le pancréas endocrine
2. TSH
 - a. Adapte, améliore indirectement l'action du cortex surrénal : augmentation des lymphocytes
 - b. Stimule l'activité des lymphocytes
 - c. Stimule le pancréas exocrine pour la fabrication de produits protéiques
 - d. Stimulation des lymphocytes B et T, des monocytes et des cellules NK
 - e. Les monocytes et les lymphocytes synthétisent la TSH, qui stimule la production de l'IL-2, et ainsi l'activité phagocytaire
 - f. La moelle osseuse répond à la TSH, ce qui conduit à une augmentation de la production de cytokines
3. T_3
 - a. Affecte directement les lymphocytes et les monocytes par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires
 - b. Lymphocytes : conversion de T_4 en T_3
 - c. Augmentation de la capacité d'explosion oxydative, destruction d'organismes pathogènes après opsonisation

En raison de son rôle dans la maturation des lymphocytes T, le thymus se trouve à l'intérieur de l'axe thyréotrope et est donc lié en permanence aux syndromes d'adaptation dans lesquels l'axe est impliqué. La libération de lymphocytes est stimulée par l'ACTH pour défendre l'organisme, et elle est diminuée par le cortisol (voir l'axe corticotrope) pour prévenir une réponse immunitaire dérégulée. En raison de l'influence de la D_3 sur l'immunité, et sur les lymphocytes en particulier, la D_3 est également impliquée dans le fonctionnement du thymus.

Intégration de l'axe thyréotrope

Dans son propre fonctionnement vertical, l'axe thyréotrope est catabolisant dans la première boucle et pro-anabolisant dans la deuxième boucle. Le fonctionnement général est résumé dans la figure 8-15.

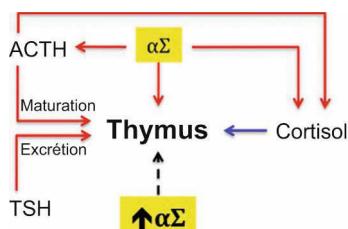


FIGURE 8-14. Régulation du thymus. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimulate ; flèche bleue : inhibe ; flèche noire en pointillés : bloque la libération. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

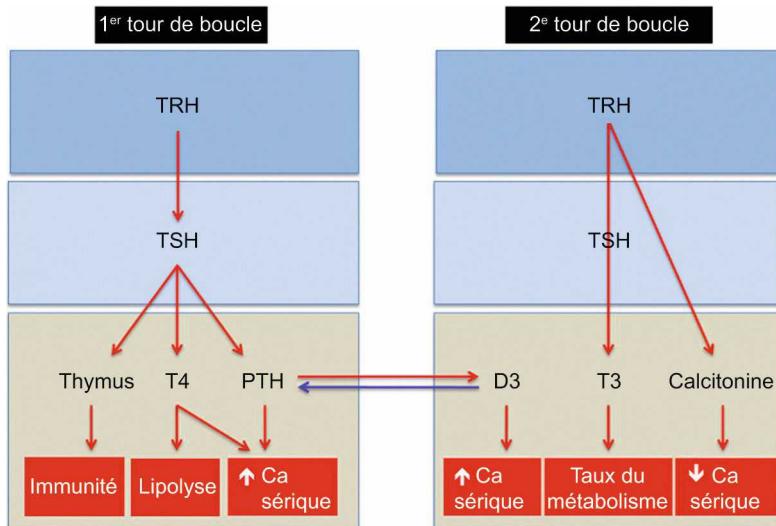


FIGURE 8-15. Régulation de l'axe thyréotrope. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Première boucle :

1. En central :
 - a. La TRH stimule la TSH
 - b. La TSH stimule la thyroïde, les parathyroïdes et le thymus
2. En périphérie :
 - a. Thyroïde : la T₄ stimule la production et la libération :
 - i. par lipolyse, des acides gras libres comme source d'énergie durable à partir des lipides
 - ii. par ostéoclastie, du calcium à partir des os comme catalyseur du métabolisme
 - b. Parathyroïde : la PTH
 - i. augmente le calcium sérique.
 - ii. stimule la vitamine D pour commencer à s'opposer à la déperdition osseuse provoquée par la T₄ et par la PTH
 - c. Thymus : maturation des T-lymphocytes (excrétion par l'ACTH)

Deuxième boucle :

1. En central, TRH :
 - a. T₃ : en convertissant la T₄, principalement dans le foie
 - b. Calcitonine
2. En périphérie :
 - a. T₃ *pré-anabolisante* : augmente le taux de production d'ATP pour augmenter le métabolisme pour la restauration anabolique suite au catabolisme
 - b. Calcitonine *pro-anabolisante* : restaure les réserves de calcium dans les os, favorise l'ostéoblaste
 - c. Vitamine D :
 - i. Régulateur métabolique :
 1. restaure les stocks de calcium *et* de phosphore
 2. a des fonctions anti- et pro-anabolisantes en matière de croissance
 - ii. L'immunité :
 1. soutien de la fonction immunitaire initiée dans la première boucle par la TSH et le thymus

Conclusion

L'axe thyréotrope est un axe principalement catabolique qui favorise l'anabolisme avec la TSH et les hormones de la deuxième boucle périphérique. La clé pour comprendre cet axe est la relation entre la TRH et la TSH, qui est la relation entre adénose et amylose, entre imagination et planification, ou potentiel et possibilité. L'objectif général de cet axe est de gérer la création de structures neurologiques et d'étalonner leur fonction au service de l'adaptation. L'axe concerne les trois types de métabolites et de nombreux minéraux liés à l'adaptation et à la production d'énergie.

Références

1. Bolender DL, Kaplan S. Basic embryology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, eds. Fetal and Neonatal Physiology. 1st ed. Elsevier; 2017:23-39.e22. vol. 1 [chapter 3].
2. Lerner AB. Metabolism of phenylalanine and tyrosine. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1953;14:73-128.
3. Galas L, Raoult E, Tonon MC, et al. TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. Gen Comp Endocrinol. 2009;164(1):40-50.
4. Yamada M, Monden T, Satoh T, et al. Pituitary adenomas of patients with acromegaly express thyrotropin-releasing hormone receptor messenger RNA: cloning and functional expression of the human thyrotropin-releasing hormone receptor gene. Biochem Biophys Res Commun. 1993;195(2):737-45.
5. Morely JE. Extrahypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) – its distribution and its functions. Life Sci. 1979;25(18):1539-50.
6. Gary KA, Sevarino KA, Yarbrough GG, Prange Jr AJ, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(2):410-6.
7. Sharif NA. Thyrotropin-releasing hormone: analogs and receptors. In: Conn PM, ed. Methods in Neurosciences. Elsevier; 1993:199-219. vol. 13 [chapter 13].

8. Winokur A. Thyrotropin Releasing Hormone (TRH). 2013;12/19/2013:inhn.org. Accessed 4 January 2016.
9. Kim MS, Small CJ, Russell SH, et al. Effects of melanocortin receptor ligands on thyrotropin-releasing hormone release: evidence for the differential roles of melanocortin 3 and 4 receptors. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(4):276-82.
10. Frohlich E, Wahl R. The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: metabolic functions and medical applications. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:29-43.
11. van der Vis-Melsen MJ, Weiner JD. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet.* 1972;2(7792):1415.
12. Kastin AJ, Ehrensing RH, Schalch DS, Anderson MS. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet.* 1972;2(7780):740-2.
13. Stanton TL, Winokur A, Beckman AL. Seasonal variation in thyrotropin-releasing hormone (TRH) content of different brain regions and the pineal in the mammalian hibernator, *Citellus lateralis*. *Regul Pept.* 1982;3(2):135-44.
14. Eguchi Y. Clinical studies of long-acting thyroid stimulator. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1970;46(8):939-52.
15. Horster FA, Schleusener H, Schimmelpfennig K. New findings on the pathogenesis of Basedow's disease. Experimental and clinical studies on the differentiation of thyrotropic hormone (TSH), long-acting thyroid stimulator (LATS) and exophthalmos-producing factor (EPF). *Dtsch Med Wochenschr.* 1967;92(14):661-6.
16. Noguchi A, Kurihara H, Sato S. Clinical studies on the long-acting thyroid stimulator. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:160-5.
17. Werner SC, Tierney J, Tallberg T. Thyrotropic and « long-acting thyroid stimulator » effects from certain polypeptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:339-46.
18. Hou TD, Du JZ. Beta-endorphin suppresses release of thyrotropin-releasing hormone in rat hypothalamus during acute hypoxia exposure. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(10):878-81.
19. Doi SA, Issac D, Abalkhail S, Al-Qudhaiby MM, Hafez MF, Al-Shoumer KA. TRH stimulation when basal TSH is within the normal range: is there « sub-biochemical » hypothyroidism? *Clin Med Res.* 2007;5(3):145-8.
20. Glimcher PW. Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(suppl 3):15647-54.
21. Han DH, Yoon SJ, Sung YH, et al. A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Compr Psychiatry.* 2008;49(4):387-92.
22. Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, et al. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(1):70-6.
23. Lyons DJ, Horjales-Araujo E, Broberger C. Synchronized network oscillations in rat tuberoinfundibular dopamine neurons: switch to tonic discharge by thyrotropin-releasing hormone. *Neuron.* 2010;65(2):217-29.
24. Verster GC. Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry.* 2009;12(1):42-6.
25. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry.* 2014;5:47.
26. Seeman MV, Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:155-60.
27. Sun Y, Zupan B, Raaka BM, Toth M, Gershengorn MC. TRH-receptor-type-2-deficient mice are euthyroid and exhibit increased depression and reduced anxiety phenotypes. *Neuropharmacology.* 2009;56(6):1601-8.
28. Sun Y, Lu X, Gershengorn MC. Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences. *J Mol Endocrinol.* 2003;30(2):87-97.
29. Itil TM, Patterson CD, Polvan N, Bigelow A, Bergey B. Clinical and CNS effects of oral and I.V. Thyrotropin-releasing hormone in depressed patients. *Dis Nerv Syst.* 1975;36(9):529-36.
30. Fliers E, Unmehopa UA, Alkemade A. Functional neuroanatomy of thyroid hormone feedback in the human hypothalamus and pituitary gland. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;251(1-2):1-8.
31. Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1997;35(10):686-9.
32. Newman SP, Epstein R. Current Perspectives in Dysphasia. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 1985.
33. Malison RT, Price LH, Berman R, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry.* 1998;44(11):1090-8.
34. Johnson H, Ulshaker B, Dagerlind A, Bennett GW, Fone KC, Hokfelt T. The serotonergic bulbospinal system and brainstemspinal cord content of serotonin-, TRH-, and substance P-like immunoreactivity in the aged rat with special reference to the spinal cord motor nucleus. *Synapse.* 1993;15(1):63-89.
35. Ogawa N, Kabuto H, Hirose Y, Nukina I, Mori A. Up-regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptors in rat spinal cord after codepletion of serotonin and TRH. *Regul Pept.* 1985;10(2-3):85-90.
36. Sharif NA, Burt DR, Towle AC, Mueller RA, Breese GR. Codepletion of serotonin and TRH induces apparent supersensitivity of spinal TRH receptors. *Eur J Pharmacol.* 1983;95(3-4):301-4.
37. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res.* 2006;153:209-35.
38. Cyr NE, Toorie AM, Steger JS, et al. Mechanisms by which the orexin NPY regulates anorexigenic alpha-MSH and TRH. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(6):E640-E650.
39. Foa PP, Galansino G, Costa E. Prolactin and the secretion of insulin and glucagon by the pancreas. *Am J Phys.* 1955;182(3):493-6.
40. Kamijo K, Kawasaki K, Sato M, Yachi A, Bannai S, Takanashi N. Effect of thyrotropin releasing hormone injection on blood growth hormone (GH), TSH and growth hormone releasing hormone (GHRH) concentrations in cancer patients. *Endocrinol Jpn.* 1988;35(6):827-31.
41. Barni S, Lissoni P, Tancini G, et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in early and advanced human breast cancer. *Tumori.* 1986;72(4):399-403.
42. Kamijo K, Saito A, Yachi A, Wada T. Growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in cancer patients. *Endocrinol Jpn.* 1980;27(4):451-5.
43. Ohgo S, Kato Y, Chihara K, Imura H. Plasma prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with breast cancer. *Cancer.* 1976;37(3):1412-6.

44. Aldinger KA, Schultz PN, Blumenschein GR, Samaan NA. Thyroid-stimulating hormone and prolactin levels in breast cancer. *Arch Intern Med.* 1978;138(11):1638-41.
45. Trokoudes KM, Sugeno A, Hazani E, Row VV, Volpe R. Thyroid-stimulating hormone (TSH) binding to extrathyroidal human tissues: TSH binding to extrathyroidal human tissues: TSH and thyroid-stimulating immunoglobulin effects on adenosine 3',5'-monophosphate in testicular and adrenal tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(6):919-23.
46. Marubashi S, Kunii Y, Tominaga M, Sasaki H. Modulation of plasma glucose levels by thyrotropin-releasing hormone administered intracerebroventricularly in the rat. *Neuroendocrinology.* 1988;48(6):640-4.
47. Kowalski GM, Bruce CR. The regulation of glucose metabolism: implications and considerations for the assessment of glucose homeostasis in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(10):E859-E871.
48. Potter E, Nicolaisen AK, Ong ES, Evans RM, Rosenfeld MG. Thyrotropin-releasing hormone exerts rapid nuclear effects to increase production of the primary prolactin mRNA transcript. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(11):6662-6.
49. Schonbrunn A, Krasnoff M, Westendorf JM, Tashjian Jr AH. Epidermal growth factor and thyrotropin-releasing hormone act similarly on a clonal pituitary cell strain. Modulation of hormone production and inhibition of cell proliferation. *J Cell Biol.* 1980;85(3):786-97.
50. Ghilchik MW, Tobaruela M, del Rio-Garcia J, Smyth DG. Characterization of neutral TRH-like peptides in mammary gland, mammary tumors and milk. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1475(1):55-60.
51. Pekary AE. TRH. In: Kastin AJ, ed. *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition).* Academic Press; 2013:951-6. [chapter 126].
52. Liu XG, Tan LJ, Lei SF, et al. Genome-wide association and replication studies identified TRHR as an important gene for lean body mass. *Am J Hum Genet.* 2009;84(3):418-23.
53. Mikhailova SD, Storozhakov GI, Popov MA, Semushkina TM, Bebyakova NA. Effect of thyrotropin-releasing hormone on the development of cardiac arrhythmias during stimulation of sensorimotor cortex in cats. *Bull Exp Biol Med.* 2002;134(5):430-1.
54. Sobel RJ, Ariad S. Adverse cardiovascular responses to thyrotropin-releasing hormone (200 micrograms) in cardiac patients. *Isr J Med Sci.* 1987;23(11):1107-9.
55. 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.
56. 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.* 1973;2(4):317-26.
57. 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.
58. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID, Larsen PR. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier; 2016:334-68. [chapter 11].
59. Sarapura VD, Samuel MH. Thyroid stimulating hormone. In: Melmed S, ed. *The Pituitary.* 4th ed. Academic Press; 2017:163-201. [chapter 6].
60. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An Integrated Approach.* Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001.
61. McMahon GT. Sick euthyroid syndrome. In: Mushlin SB, Green IIHL, eds. *Decision Making in Medicine.* 3rd ed. Mosby; 2010:148-9.
62. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54.
63. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228-38.
64. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with « euthyroidism » in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4964-73.
65. 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.
66. Wheatland R. Should the TSH test be utilized in the diagnostic confirmation of suspected hypothyroidism? *Med Hypotheses.* 2010;75(5):458-63.
67. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-45.
68. Dutton CM, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE, Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in adrenal, kidney, and thymus. *Thyroid.* 1997;7(6):879-84.
69. Arisawa M, Makino T, McCann SM, Iizuka R. Effect of estrogen on the response of thyroid stimulating hormone to substance P in rats. *Endocrinol Jpn.* 1989;36(6):899-903.
70. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):197-209.
71. Eyster KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. *Methods Mol Biol.* 2016;1366:1-10.
72. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, et al. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6139-45.
73. Krieger CC, Morgan SJ, Neumann S, Gershengorn MC. Thyroid stimulating hormone (TSH)/insulin-like growth factor 1 (IGF1) receptor cross-talk in human cells. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2018;2:29-33.
74. Duh QY, Grossman RF. Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes. *Surg Clin North Am.* 1995;75(3):421-37.
75. Pietrzik CU, Hoffmann J, Stober K, et al. From differentiation to proliferation: the secretory amyloid precursor protein as a local mediator of growth in thyroid epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(4):1770-5.
76. Graeber KS, Popp GM, Kehle T, Herzog V. Regulated O-glycosylation of the Alzheimer beta-A4 amyloid precursor protein in thyrocytes. *Eur J Cell Biol.* 1995;66(1):39-46.
77. Graeber KS, Lemansky P, Kehle T, Herzog V. Localization and regulated release of Alzheimer amyloid precursor-like protein in thyrocytes. *Lab Investig.* 1995;72(5):513-23.

78. Benetti-Pinto CL, Piccolo VB, Yela DA, Garmes H. Thyroidstimulating hormone and insulin resistance: their association with polycystic ovary syndrome without overt hypothyroidism. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017.
79. Agrawal M, Zhu G, Sun L, Zaidi M, Iqbal J. The role of FSH and TSH in bone loss and its clinical relevance. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(4):205-11.
80. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study. *Thyroid.* 2008;18(11):1147-55.
81. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2006;64(1):86-90.
82. Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Phys.* 1990;258 (4 Pt 1):E715-E726.
83. Engstrom G, Svensson TH, Waldeck B. Thyroxine and brain catecholamines: increased transmitter synthesis and increased receptor sensitivity. *Brain Res.* 1974;77(3):471-83.
84. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med.* 2012;51(17):2285-90.
85. Swierczek J. Interrelationship between thyroxine and adrenaline in stimulation of lipolysis in the rat. *Acta Physiol Pol.* 1974;25(5):453-60.
86. Mosinger B. Regulation of lipolysis in adipose tissue homogenate: activating effect of catecholamines, thyroxine, serotonin, EDTA, pyrophosphate and other factors in unsupplemented homogenate. *Arch Int Physiol Biochim.* 1972;80(1):79-95.
87. Milhaud G, Tsien-Ming L, Moukhtar MS. Synergism and antagonism of thyroxine, parathormone and thyrocalcitonin on calcemia and phosphatemia. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D.* 1967;264(6):846-9.
88. High WB, Capen CC, Black HE. The effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol, parathyroid hormone, and thyroxine on trabecular bone remodeling in adult dogs. A histomorphometric study. *Am J Pathol.* 1981;105(3):279-87.
89. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89.
90. Dorsa KK, Santos MV, Silva MR. Enhancing T3 and cAMP responsive gene participation in the thermogenic regulation of fuel oxidation pathways. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(4):381-9.
91. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 2016:489-555. Elsevier. [chapter 28].
92. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):765-78.
93. Keegan RJ, Lu Z, Bogusz JM, Williams JE, Holick MF. Photo-biology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):165-76.
94. Loznjak P, Jakobsen J. Stability of vitamin D3 and vitamin D2 in oil, fish and mushrooms after household cooking. *Food Chem.* 2018;254:144-9.
95. McDonnell SL, French CB, Heaney RP. Quantifying the food sources of basal vitamin D input. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(Pt A):149-51.
96. Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(1):1-9.
97. Moticka EJ. The thymus in lymphocyte maturation. In: Moticka EJ, ed. *A Historical Perspective on Evidence-Based Immunology.* 2016:69-74. [chapter 9].
98. Mowat AM, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev.* 1997;156:145-66.
99. Banerjee M, Sanderson JD, Spencer J, Dunn-Walters DK. Immunohistochemical analysis of ageing human B and T cell populations reveals an age-related decline of CD8 T cells in spleen but not gut-associated lymphoid tissue (GALT). *Mech Ageing Dev.* 2000;115(1-2):85-99.
100. Actor JK. T-lymphocytes: ringleaders of adaptive immune function. In: Actor JK, ed. *Introductory Immunology.* 2nd ed. Academic Press; 2019:45-62. [chapter 4].

Chapitre 9

Axe somatotrope

Introduction

L'axe somatotrope est le quatrième et dernier axe endocrinien. C'est un axe anabolique à deux fonctions cataboliques. Il gère les nutriments et la structure et joue un rôle dans l'énergie et l'adaptation :

- **Nutriments** : extraction, traitement, disponibilité, distribution et moment de leur entrée
- **Stockage** : hydrates de carbone et lipides
- **Architecture** : façonne les cellules en une structure tridimensionnelle cohérente
- **Énergie** : mobilise le glucose et les lipides pour la production d'ATP
- **Adaptation** : assure la rotation et termine les boucles du syndrome d'adaptation générale de l'endobiogénie

L'axe somatotrope est lié à l'endoderme embryonnaire, à l'origine de tout le tube digestif (sauf la bouche et l'anus), du foie, de la vésicule biliaire, de l'estomac et du pancréas. Il comprend également les cellules folliculaires de la thyroïde où sont produites la T₄ et la T₃, ainsi que les poumons [1]. Les hormones somatotropes hypophysaires entretiennent une relation structuro-fonctionnelle et fonctionnelle constante avec le foie et le pancréas, site principal de leur activité endocrinienne. Dans le plan général de croissance, l'axe somatotrope participe au développement endocrino-tissulaire de tous les tissus et organes, et pas seulement de ceux d'origine endodermique.

L'axe somatotrope a un certain nombre de caractéristiques uniques par rapport aux autres axes :

1. Deux hormones hypothalamiques et deux hormones hypophysaires
2. La majorité de l'hypophyse antérieure est dédiée aux somatotropines : hormone de croissance et prolactine
3. Seul axe où son hormone hypophysaire (prolactine) est inhibée par son homologue hypothalamique (somatostatine) et stimulée par une hormone extra-axiale (TRH thyrotrope)
4. Seul axe qui gère la répartition et l'entrée des éléments nutritifs (Figure 9-1)
5. Seul axe anabolique avec une fonction directement catabolique
6. Plus grand nombre d'hormones périphériques
7. Détermine l'apparence finale et l'intégrité de la structure
8. Assure l'énergie de démarrage pour initier l'adaptation
9. Assure la progression et l'accomplissement de l'adaptation

Il existe dix principales hormones somatotropes, dont sept seront au centre de ce chapitre. Elles jouent les rôles les plus

fondamentaux et systémiques en physiologie globale. N'oubliez pas qu'il existe de nombreuses hormones liées à la digestion produites localement dans le tractus gastro-intestinal.

1. Central

- a. Hypothalamique
 - i. GHRH : hormone de libération de l'hormone de croissance
 - ii. SS : somatostatine
- b. Hypophyse
 - i. GH : hormone de croissance
 - ii. PL : prolactine

2. Périphérique

- a. Pancréas endocrine
 - i. glucagon
 - ii. insuline
- b. Foie
 - i. somatomédine C (IGF-1)
 - ii. somatomédine A (IGF-2) (non discuté ici)
- c. Estomac/Intestin grêle : ghréline (non discuté ici)
- d. Adipocytes : leptine (non discuté ici)

Introduction aux hormones hypothalamiques

Les hormones hypothalamiques de l'axe somatotrope sont au nombre de deux, ce qui est unique parmi les axes endocriniens. Ce sont l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) et la somatostatine (SS). L'objectif général des hormones hypothalamiques est d'initier et de mettre fin à la fonction somatotrope, ainsi qu'à toutes les fonctions endocriniennes générales en finalisant l'anabolisme. Comme on le verra plus loin, l'organisme a mis en place beaucoup plus de mécanismes d'inhibition que de stimulation de la GHRH afin de prévenir une croissance cellulaire anormale et le risque d'une mort due au développement de phénomènes expansifs.

GHRH : hormone de libération de l'hormone de croissance

Emplacement : noyau arqué de l'hypothalamus.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-2) :

- Stimulation : TRH

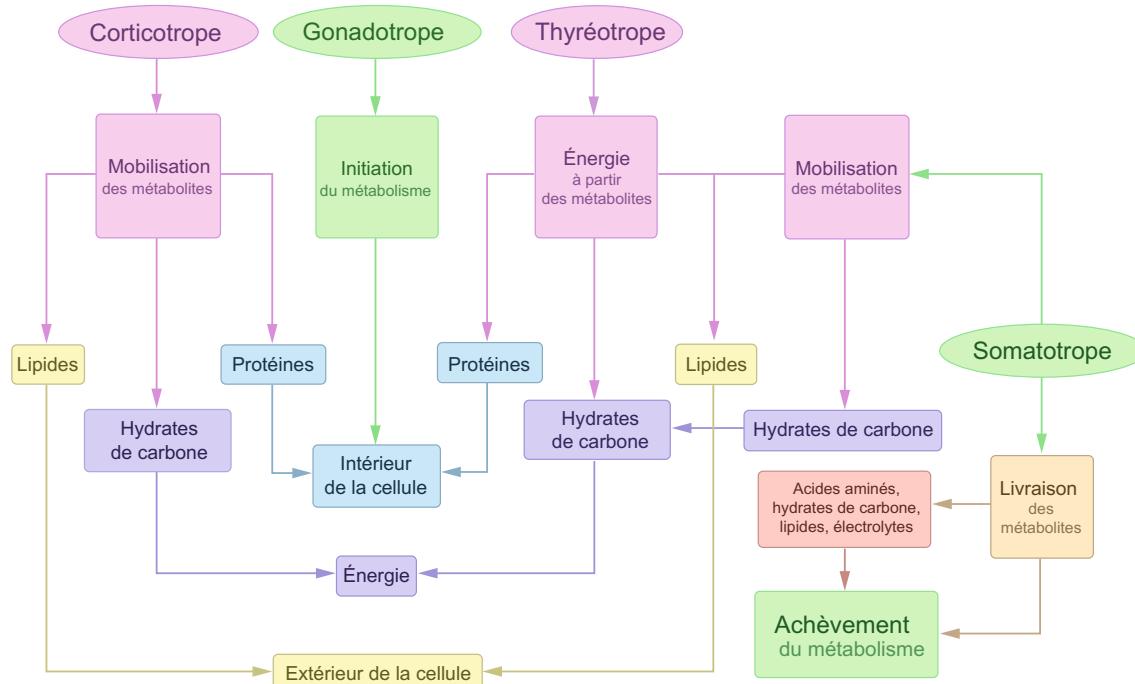


FIGURE 9-1. Rôle de l'axe somatotrope dans la gestion des nutriments. L'axe somatotrope complète ce que les axes corticotrope et thyréotrope cataboliques ont mobilisé et l'axe gonadotrope anabolique initié dans l'anabolisme. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

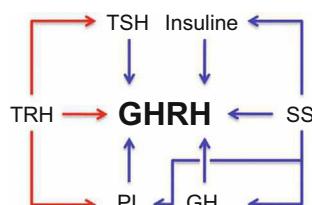


FIGURE 9-2. Régulation de GHRH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- Inhibition :
 - TSH
 - somatostatine (SS)
 - GH
 - prolactine (PL)
 - insuline

Objectif : la GHRH régule de façon rythmique l'abattage et la construction. Cela se produit à la fois dans le métabolisme central et périphérique et implique les organes viscéraux.

Mécanismes et actions : la GHRH est une hormone de la première boucle. Elle fonctionne de manière rythmique pour stimuler l'hormone de croissance (GH) afin d'initier la répartition périphérique, la synchronisation et l'entrée des nutriments pour la croissance [2, 3]. La GHRH stimule à la fois la sécrétion et l'excrétion par exocytose de la GH depuis l'hypophyse [3].

Dans la physiologie centrale, la méthode GHRH de destruction et de construction consiste à permettre l'installation du sommeil non-REM dans la première moitié de la nuit pendant la pause en somatostatine (SS) [4, 5]. La physiologie nocturne est la période prédominante de l'anabolisme et la GHRH aide à installer cette condition pour favoriser l'anabolisme général du terrain. La stimulation de

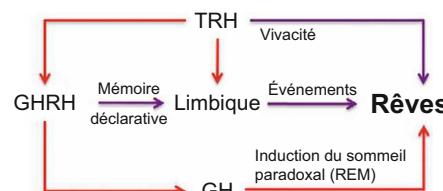


FIGURE 9-3. Rôle du GHRH, de la GH et de la TRH dans la mémoire et les rêves. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule; flèche violette : facilite. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

l'hormone de croissance va privilégier le sommeil paradoxal (REM) pendant le milieu de l'activité de la GHRH [4]. La GHRH consolide dans l'hippocampe les souvenirs qui dépendent de la mémoire déclarative, mémoire à long terme des faits et des connaissances [6]. Ainsi, la GHRH et la GH créent un espace dans lequel les souvenirs peuvent être revus et réévalués pendant le sommeil paradoxal (c'est-à-dire l'état de rêve), puis consolidés pour un accès et une récupération à long terme. Comme noté ci-dessus, la TRH est le régulateur principal de la GHRH et contribue ainsi à l'expression de la GH. Dans le métabolisme central, le couplage thyro-somatotrope ajoute deux dimensions à la vie des rêves : la vivacité évanescante et l'efficacité à long terme dans l'élaboration des connaissances. L'intensité et le réalisme que la TRH apporte à un rêve fournit la charge émotionnelle qui favorise le rappel conscient de ce qui a été rêvé et donc appris (Figure 9-3).

SS : somatostatine

Emplacement : la somatostatine possède à la fois des sites de production périphériques locaux et centraux [7] :

- Central : hypothalamus, noyau ventromédian

- Périphérique : organes digestifs :
- Estomac, intestins, pancréas endocrine : les cellules δ dans les îlots de Langerhans.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-4) :

- Stimulation :
 - GH
 - IGF-1
 - prolactine (PL)
 - insuline
- Inhibition :
 - cortisol.

Objectif : la somatostatine protège l'organisme de l'auto-consommation par une croissance non régulée. Elle inhibe toute activité thyro-somatotrope et donc l'activité gonadotrope pendant la deuxième boucle [8].

Mécanismes et actions

Centraux

La somatostatine est libérée dans l'antéhypophyse où elle inhibe trois hormones : la TSH, l'hormone de croissance (elle bloque la stimulation de la GHRH) et la prolactine (PL) [9]. L'inhibition de la PL a deux conséquences : l'achèvement indirect de la deuxième boucle de l'activité gonadotrope (*voir* la prolactine, ci-dessous) et la clôture directe du cycle de croissance en interrompant l'excrétion de l'insuline.

Périphériques

En périphérie, la somatostatine a des effets paracrinés locaux. Elle inhibe certaines hormones dans les viscères suivants [7] :

- Estomac : gastrine
- Intestins : cholycystokinine (CCK), sécrétine, motilin, peptide vasoactif intestinal (VIP), peptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP), entéroglucagon
- Pancréas exocrine : excrétion des enzymes digestives
- Pancréas endocrine : glucagon, insuline

L'effet net de la somatostatine en périphérie est de diminuer l'absorption de nutriments des sources exogènes qui exigeraient la perpétuation de la première et de la deuxième boucle des hormones somatotrophines. En résumé, alors que la Somatostatine est une hormone inhibitrice, elle est finalement *pro-anabolisante* parce qu'en fermant le temps d'entrée des nutriments, elle permet aux cellules d'anaboliser ce qui a été fourni à l'intérieur.

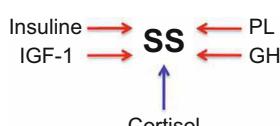


FIGURE 9-4. Régulation de la somatostatine (SS). Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimulate ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Introduction aux hormones pituitaires

Les vrais gérants de l'activité somatotrope périphérique sont les hormones hypophysaires : l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (PL). La GH et la PL sont directement impliquées dans la croissance des cellules et le stockage des nutriments et stimulent les organes périphériques qui, en outre, gèrent ces fonctions. Elles ont une fonction agoniste-antagoniste qui est de nature compétitive et additive. La relation chronologique entre la GH et la PL est la clé de la régulation de la fonction somatotrope et de la progression endocrinienne à travers les deux tours de boucle.

Il existe un certain nombre de caractéristiques uniques propres aux hormones somatotropes hypophysaires. Alors qu'elles sont au nombre de deux comme les hormones gonadotropes (FSH, LH), la GH et la PL ont leurs propres secteurs de l'hypophyse qui les stimulent : somatotropines et lactotropines. Elles appartiennent également à une classe d'hormones différente de celle de la FSH et de la LH (qui sont dans la même classe que la TSH et la hCG). Enfin, la PL est la seule hormone qui n'est pas stimulée par une hormone hypothalamique inter-axiale telle que la GHRH ou la SS. C'est aussi la seule hormone qui a une hormone hypothalamique *intra-axiale* qui ne la stimule pas mais qui seulement l'inhibe (somatostatine).

GH : hormone de croissance

Emplacement : région somatotrope de l'antéhypophyse.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 9-5) [9] :

- Stimulation :
 - αΣ
 - GHRH
 - ghréline
 - œstrogènes
 - testostérone
 - TSH
 - hypoglycémie
 - jeûne
 - exercice aérobique intense.
- Inhibition :
 - somatomédine C (IGF-1)
 - insuline
 - somatostatine
 - sérotonine
 - cortisol
 - hyperglycémie
 - acides gras libres.
- Régulation :
 - PL
 - ACTH (étalonne l'excrétion).

Objectif : la GH est une hormone de la première boucle qui assure la disponibilité, la quantité et la synchronisation adéquates des nutriments pour l'anabolisme, et leur utilisation pour la croissance des cellules et des tissus.

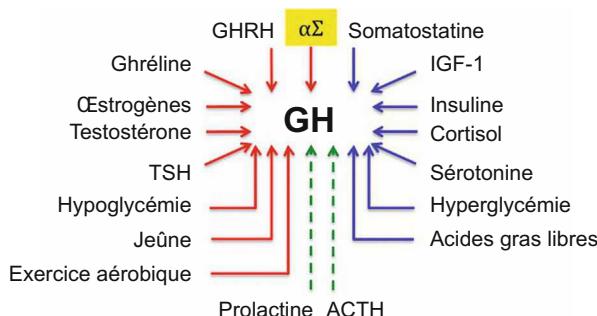


FIGURE 9-5. Régulation de l'hormone de croissance (GH). Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche verte en pointillés : régule. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Mécanismes et actions

La GH joue un rôle déterminant dans la régulation de l'organisme. Une GH bien régulée participe à la bonne marche de l'ensemble de l'axe somatotrope, en assurant le rôle propre de l'axe dans la réalisation structurelle et l'efficacité de l'adaptation dans ses divers syndromes. Ce rôle crucial de la GH se reflète dans le fait que les somatotropines de l'antéhypophyse qui produisent et stockent la GH représentent près de 50 % de la taille de l'hypophyse adulte [9].

La GH a un profil de libération pulsatile avec 6 pics d'activité circadienne, basé sur la somme des effets de l'agonisme de la GHRH et de l'antagonisme de la somatostatine (Figure 9-6) [10]. Dans un sens plus large, sa pulsatilité est indirectement le résultat de tous les facteurs régulateurs énumérés précédemment. La ghréline modifie les effets de la GHRH sur la production et la libération de GH d'une manière proche de celle de l' α -MSH

pour l'ACTH sur le cortex surrénal. La demi-vie de la GH n'est que de 20 minutes, ce qui reflète deux aspects importants du rôle de la GH dans la physiologie. D'abord, ce rôle est relativement court car il met en mouvement ce qui est long (c'est-à-dire l'activité de l'IGF). Ensuite, le point précédent souligne à la fois l'importance de la chronologie des pics dans le cycle endocrinien et celle de leur amplitude et de leur durée à des moments précis de la journée. Les pics sont les plus élevés la nuit, période au cours de laquelle s'effectue la majorité de l'anabolisme, et vers la mi-journée après le déjeuner.

L'hormone de croissance est impliquée dans un grand nombre de fonctions périphériques et centrales liées à la croissance. Cependant, il est important de noter que la GH et l'IGF ne sont ni les initiateurs ni les garants finals de la croissance. Elles facilitent la confection et l'allongement de ce qui a été initié par l'axe gonadotrope et soutenu par l'ensemble des hormones. Cette observation a deux implications immédiates. Tout d'abord, il ne faut pas attacher trop d'importance aux études animales utilisant des souris « knock-out » ou à des essais cliniques dans lesquels la GH non pulsatile est testée, car ces travaux ne reflètent pas la véritable activité dynamique chronobiologique multi-endocrinienne de l'organisme dans la régulation de la santé et de la longévité. Par ailleurs, des études chez des personnes nées avec des déficiences de production de GH ou d'IGF, ou même en état d'anencéphalie, font preuve d'une croissance fœtale normale et d'une taille adulte variable (et, pour l'IGF, seulement chez les sujets non anencéphales) [9]. Ensuite, lorsqu'on évalue des taux de croissance retardés ou insuffisants chez les enfants, il faut adopter une approche systémique globale. Il existe *au minimum* 6 niveaux d'évaluation, selon la théorie de l'endobiogénie :

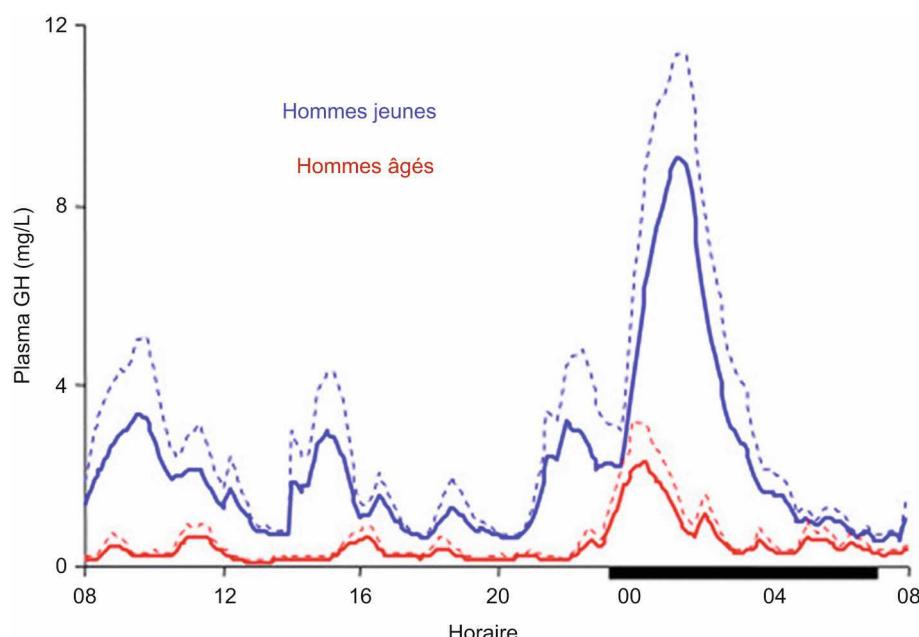


FIGURE 9-6. Excrétion d'hormone de croissance (GH) pulsatile. L'amplitude de la GH, le soutien et le *timing* circadien diminuent avec l'âge (hommes jeunes : ligne bleue, ligne rouge du vieil homme). Les lignes en pointillés indiquent les niveaux supérieurs que peuvent atteindre les courbes du sujet jeune comme du sujet âgé, le trait plein devant correspondre à la moyenne. (Reproduit de Copinschi G, Caufriez A. Rythmes circadiens hormonaux et sommeil dans le vieillissement. Encyclopédie des maladies endocriniennes, 2^e édition, Academic Press, p. 675-689. © 2019 Elsevier Inc.)

1. Activité fonctionnelle des hormones centrales et périphériques sur tous les axes
2. Taux quantitatif du métabolisme
3. Taux quantitatifs et relatifs du catabolisme et de l'anabolisme
4. Efficacité de la digestion, de l'absorption des nutriments et de leur traitement
5. Efficacité de la distribution endocrinienne des nutriments
6. Facteurs secondaires qui nuisent aux niveaux 1 à 5, c'est-à-dire les maladies chroniques, les perturbateurs endocriniens, etc.

Un déficit quantitatif absolu en GH n'est pas aussi fréquemment observé dans le retard de croissance des enfants qu'une excretion relativement faible de GH ou une pulsatilité modifiée. Il faut également considérer les stéroïdes anabolisants de l'axe gonadotrope qui fonctionnent avec des facteurs somatotropes pour la croissance [11]. À savoir, la mesure sérique quantitative de la GH en tant qu'indicateur de la fonction GH présente plusieurs lacunes, tout comme nous l'avons déjà noté avec d'autres hormones hypophysaires telles que la FSH. Seulement, la complexité est plus grande avec la GH. La GH a de nombreuses isoformes, divers points isoélectriques et divers degrés de fixation à sa protéine de liaison. En outre, il existe deux types de récepteurs avec plusieurs voies sous-cellulaires de traduction génétique [9]. Il existe différents degrés de production d'IGF-1 et de liaison à sa protéine circulante que la GH stimule également. Finalement, l'*efficacité de l'activité de la GH* nécessite une fonction gonadotrope, une fonction thyroïdienne et une fonction somatotrope générale appropriées. La GH ne fonctionne pas dans le vide pour produire une croissance linéaire !

À noter, l'hormone de croissance sérique a des niveaux d'expression quantitatifs variables tout au long de l'enfance, et qui atteignent un sommet dans la période de l'adolescence (Figure 9-7) [9]. Cependant, d'après la perspective endobiogénique, l'effet total de l'axe somatotrope est relativement constant et significativement élevé tout au long de l'enfance par rapport à l'âge adulte, malgré les changements dans les niveaux quantitatifs. Rappelons que l'axe pris dans son ensemble a des effets endocrino-métaboliques, endocrino-tissulaires métaboliques.

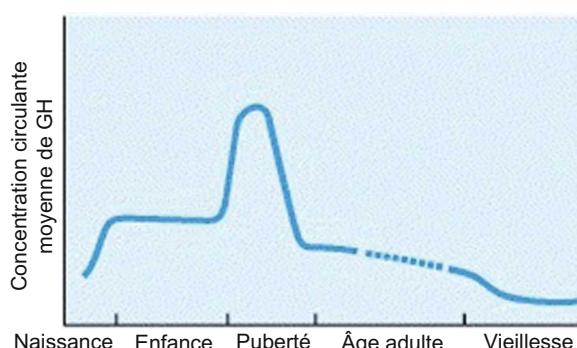


FIGURE 9-7. Taux circulatoire moyen de l'Hormone de croissance pendant les phases de la vie. La mesure quantitative du serum montre que l'hormone de croissance atteint son apogée pendant la puberté puis diminue progressivement par la suite. (Reproduit de Nussey SS, Whitehead SA. Chapter 7 : The Pituitary Gland, in Endocrinology : An Integrated Approach. 1st ed., BIOS Scientific Publishers, 2001. © 2001.)

Il gère la demande, la distribution et le minutage d'utilisation des nutriments pour façonner les tissus et les organes, ainsi que pour l'adaptation. La somme de ces effets se reflète dans l'index de la biologie des fonctions « score de croissance de l'hormone de croissance », défini ainsi :

« *Il exprime le niveau résultant d'activité endocrino-métabolique de l'hormone de croissance. Par extension, il évalue la partie relative de l'axe somatotrope dans le syndrome d'adaptation général. Par extension, il évalue la partie relative de l'axe somatotrope dans le recrutement et la répartition de l'énergie qu'elle soit structurelle ou fonctionnelle. Par extension, il évalue la partie relative de l'hormone de croissance qu'elle soit architecturale, évolutive ou de maintenance, qu'elle soit chronologique, fonctionnelle ou d'adaptation dans la répartition de l'énergie métabolique.* »

Christian Duraffourd, non publié.

Ainsi, l'index est par nature qualitatif et relatif. Il ne mesure pas l'expression quantitative de l'hormone de croissance à un moment donné de la journée. Il exprime plutôt la participation générale de l'hormone de croissance et tous ses facteurs régulateurs et, par extension, le rôle global de l'axe somatotrope entier dans la distribution des éléments qui contribuent à la formation des cellules, des tissus et des glandes, et l'énergie requise pour leur croissance. La figure 9-8 montre des données non publiées issues de l'évaluation d'enfants de différents âges ayant des schémas de croissance normaux, étude menée en 2009 en collaboration avec le professeur M. Ringdahl de l'Université d'Uppsala, en Suède.

Actions en périphérie

Action endocrinienne

La GH stimule la production de facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF) principalement dans le foie [9]. Les IGF gèrent de nombreux effets classiques attribués à la GH en ce qui concerne la croissance de l'os, du cartilage et du muscle.

Action endocrino-métabolique

La GH installe la résistance à l'insuline (RI) [12]. La RI n'est pas une hormone, mais un phénomène intracellulaire où les récepteurs membranaires de l'insuline sont bloqués dans leur capacité de liaison aux récepteurs à l'insuline. De cette façon, la GH peut assurer ses effets métaboliques. Le bon *timing* d'installation et de cessation de la RI optimise les activités décrites ci-dessous.

Glucose : gluconéogenèse

La GH stimule la gluconéogenèse et bloque l'absorption hépatique du glucose [13], pour à la fois augmenter et préserver les niveaux de glucose dans le sang.

Lipides : lipolyse

La GH stimule la lipolyse des adipocytes, ce qui augmente le taux sérique des acides gras libres [13]. C'est la première des deux fonctions catabolisantes de l'axe somatotrope et ainsi la

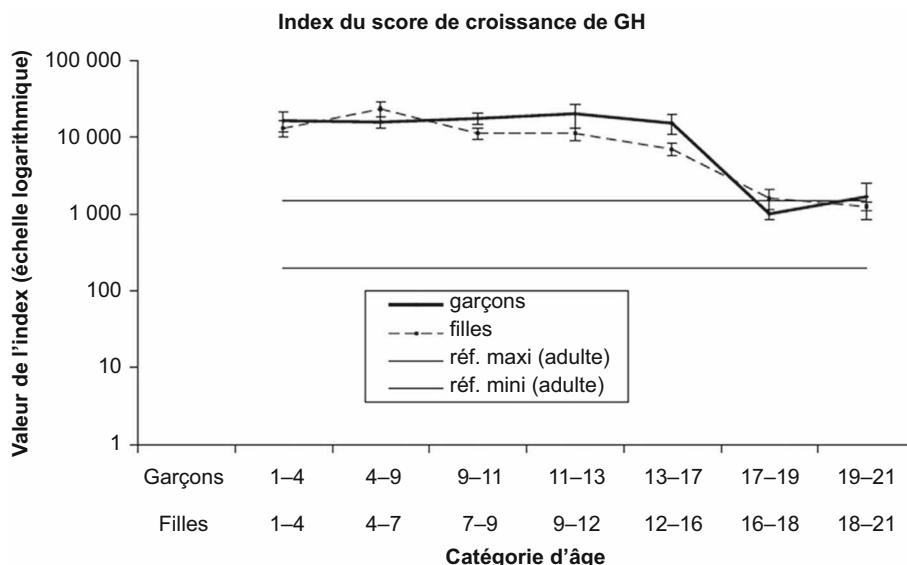


FIGURE 9-8. Score de croissance de l'hormone de croissance (GH) en endobiogénie. L'index évalue le rôle effectif de la GH dans la distribution des nutriments pour la croissance et l'énergie cellulaires (texte complet pour une définition complète). Il n'est pas lié aux taux sériques de GH qui sont faibles pendant l'enfance et qui culminent à la puberté. Le score de croissance de la GH est en corrélation avec la prédominance générale de la croissance pendant l'enfance et la puberté. Ceci suggère que d'autres facteurs (facteurs de croissance analogues à l'insuline, facteurs anti-croissance et effets métaboliques de la GH) contribuent au maintien de l'efficacité constante de la GH tout au long de l'enfance en amplifiant ses effets dans l'enfance et en la modérant à l'adolescence. N.B. : L'échelle est logarithmique et la valeur n'a pas d'unités. Les valeurs adultes du score de croissance de la GH sont de 200-1500 contre 9000-15 000 pour les enfants. (Utilisé avec la permission des auteurs vivants, manuscrit non publié.)

GH est la seule hormone hypophysaire dans un axe anabolisant à fonction catabolisante.

Acides aminés

La GH stimule l'absorption cellulaire des acides aminés dans toutes les cellules, avec un tropisme spécial pour la synthèse des muscles [13]. Dans le contexte d'un exercice vigoureux, elle favorise la production d'énergie pour la construction des muscles à partir des acides gras libres libérés lors de la lipolyse.

Électrolytes

La GH aide à calibrer la quantité des divers électrolytes mobilisés par les axes corticotrope et thyrotrope (par exemple, le calcium, le phosphore et le sodium) en fonction des besoins relatifs de chaque cellule, tissu ou organe.

Action endocrino-tissulaire

La GH régule la croissance de tous les organes et tissus en général. En particulier, elle régule la croissance verticale : l'allongement des muscles, des os et du cartilage [13]. Comme mentionné dans la discussion générale de l'axe, la GH a aussi un tropisme particulier pour l'intégrité et la fonction du foie et du pancréas endocrine.

La GH régule la réplication cellulaire, en particulier des chondrocytes et des ostéocytes [13]. Cette action se produit de façon directe et indirecte à travers sa régulation de la production d'IGF.

Action métabolique

Les effets strictement métaboliques de la GH sont liés à la restauration et à la réparation des éléments cellulaires de toutes les structures et de toutes classes, c'est-à-dire les glycolipides, les protéoglycans, la membrane cellulaire, l'intégrité de l'ADN, etc.

Les principaux effets périphériques de la GH et de l'IGF et leurs effets régulateurs sur l'excrétion de GH sont résumés sur la figure 9-9.

Central

La GH favorise le sommeil paradoxal et certains aspects de l'apprentissage et de la mémoire (*voir* GHRH, ci-dessus).

En résumé, la GH favorise directement ou indirectement tous les aspects de la mobilisation et de l'entrée des nutriments et de leur incorporation dans les cellules pour leur maintien, leur évolution, leur restauration, leur réparation et leur croissance.

PL : prolactine

Emplacement : cellules lactotropes, anté-hypophyse.

Composition : glycoprotéine.

Régulation (Figure 9-10) :

- Stimulation :
 - $\alpha\Sigma$
 - œstrogènes
 - TSH (sécrétion)
 - TRH (excrétion)
 - allaitement (femme péri-partum seulement)

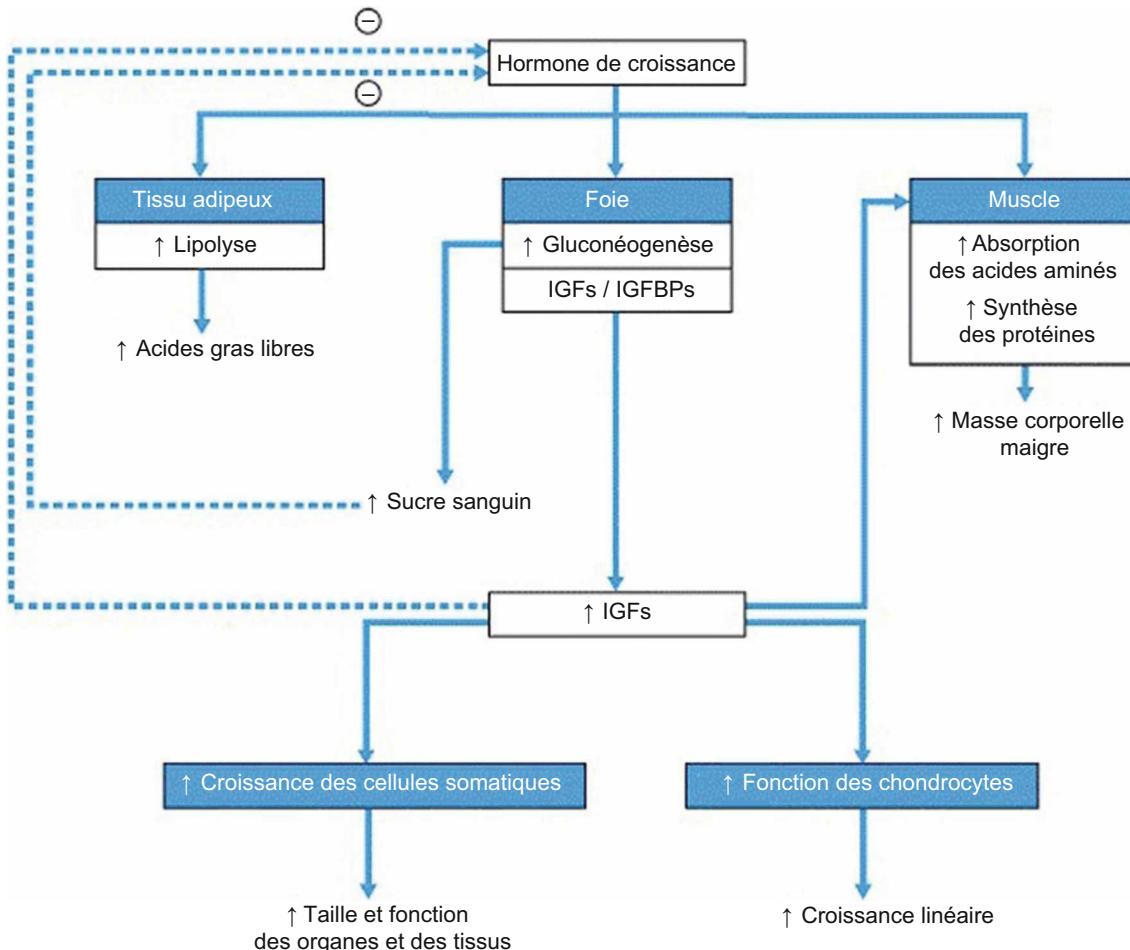


FIGURE 9-9. Effets de l'hormone de croissance (GH) et des facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF). (Reproduit de Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology : Une approche intégrée, 1^{re} édition, BIOS Scientific Publishers © 2001.)

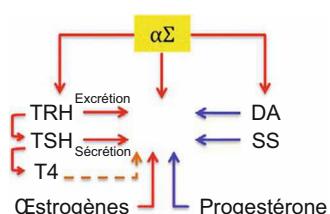


FIGURE 9-10. Régulation de la prolactine (PL). Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimulus; flèche bleue : inhibe; flèche orange en pointillés : ralentit la libération. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

- Inhibition :
 - SS
 - dopamine
 - progestérone
 - T₄ (ralentit sa libération).

Objectif : la prolactine régule le rythme de fonctionnement du système endocrinien pour permettre d'assurer à l'organisme la plénitude de son autoprotection, et de répondre à ses besoins habituels, à ses exigences de soutien et à sa perpétuation.

L'autoprotection fait référence au cycle rotatoire des boucles dans la réponse d'adaptation générale de l'endobiogénie. Cela nécessite une activité catabolique diurne. Les actions restantes nécessitent un anabolisme et se produisent principalement la nuit. La rythmicité reste essentielle (Figure 9-11 : voir figure 9-6, et chapitre 6, figure 6-13 : rythmicité du cortisol).

Mécanismes et actions

La prolactine est peut-être l'une des hormones les plus fondamentales et l'une des plus diverses dans ses actions chez les eucaryotes multicellulaires [14]. À savoir, la PL est la seule hormone hypothalamique dont l'activité *augmente* quand son hormone hypothalamique interaxiale (somatostatine) a une fonction diminuée. De plus, c'est la seule hormone hypophysaire à *ne pas avoir* une hormone interaxiale qui la stimule [15]. Le stimulateur principal de la PL est la TRH [16-18]. Ainsi il existe un véritable axe thyro-somatotrope constitué par la TRH, la PL et l'insuline, et qui exerce une action univoque sur l'axe gonadotrope ainsi que sur la croissance générale de l'organisme. Les actions endocrines de la prolactine sont principalement centrales, sauf pour sa stimulation de l'insuline.

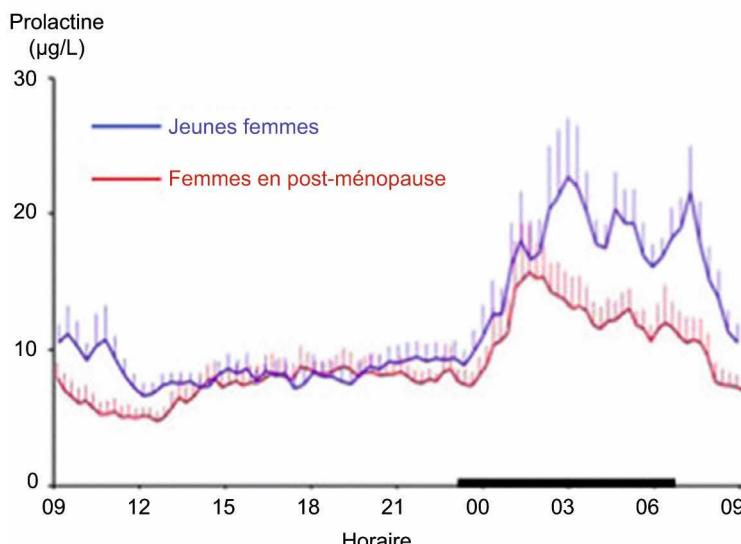


FIGURE 9-11. Cycle circadien de la prolactine. La prolactine a deux pics. Le premier survient le matin, soutenant le cortisol pour l'adaptation. Le second pendant le sommeil pour assister les fonctions anaboliques. (Reproduit de Copinschi G, Caufrize A. Rythmes circadiens hormonaux et sommeil dans le vieillissement. Encyclopédie des maladies endocrinianes, 2^e édition, Academic Press, p. 675-689. © 2019 Elsevier Inc.)

Rythme des boucles endocriniennes

Première boucle

La PL fait progresser l'activité anabolisante de la première boucle pour favoriser les hormones de la deuxième boucle tout en soutenant les actions périphériques des produits de la première boucle. Ses actions sont basées en partie sur l'intensité et la durée de l'activité de la TRH.

La TRH stimulate la FSH et sensibilise les cellules aux effets des œstrogènes. Ensemble, les œstrogènes et la TRH stimulent la PL [19]. La stimulation de la prolactine par la TRH affecte la pulsatilité de la GnRH pour réduire la production de FSH et favoriser la production de LH pour le deuxième tour de boucle [20, 21]. La stimulation de la PL par les œstrogènes sert à augmenter le nombre de récepteurs aux œstrogènes. Cela amplifie les effets des œstrogènes tout en permettant à la production quantitative de diminuer à mesure que la stimulation de l'hypophyse par la GnRH passe de la FSH à la LH, d'où les androgènes et la progestérone. La TSH刺激 la PL par des mécanismes hypophysaires horizontaux, mais elle permet également l'installation d'une résistance à l'insuline en stimulant l'hormone de croissance, empêchant ainsi la fermeture prématuée de l'anabolisme.

Deuxième boucle

Au milieu des deux boucles, à la fin du premier tour, la PL relance la deuxième boucle en stimulant la CRH pour excréter l'ACTH une deuxième fois [22]. Comme noté ci-dessus, la PL favorise la production de LH dans l'axe gonadotrope, contribuant ainsi à assurer une régulation suffisante des œstrogènes par la progestérone et la production d'androgènes gonadiques. Un pic de TRH dans la deuxième boucle convertit la T_4 en T_3 (voir chapitre 8, figure 8-11). Cela permet à la PL d'être libérée à un rythme plus rapide, ce qui bloque la TSH, réduisant sa stimulation de la GH, ce qui diminue la résistance à l'insuline. La PL inhibe également la GHRH.

La TRH stimulate la libération de PL et à la fois l'excrétion de l'insuline du pancréas endocrine, ce qui initie le début de la fin des deux boucles. L'insuline, sous l'influence de la TRH et de la PL, ferme la boucle anabolisante en périphérie. Une fois que les niveaux d'insuline ont suffisamment augmenté, cela provoque une libération de SS, qui interrompt une expression supplémentaire d'activité endocrino-métabolique afin de permettre aux cellules d'anaboliser vraiment et de construire des structures cellulaires et des produits organo-métaboliques à excréter.

Largeur des structures

Alors que la GH et l'IGF-1 régulent la longueur, la PL règle la largeur (Figure 9-12). L'un des moyens utilisés pour ce faire est de passer par l'intermédiaire des récepteurs HER-2 qui sont des activateurs de la tyrosine kinase, dans la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) [23]. HER-2 agit comme un transducteur de signal et un activateur de la transcription (STAT). En d'autres termes, il augmente le taux de transcription ainsi que la croissance et supprime l'apoptose. Il active également un certain nombre de voies intracellulaires liées à la croissance et à la prolifération des cellules, à la cadence du cycle de la mitose et à la suppression de l'apoptose par MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) [23]. Ces effets sont *particulièrement synergiques* en conjonction avec les œstrogènes et la progestérone, et éclairent le rôle de la PL dans la croissance des cellules épithéliales des glandes mammaires ainsi que celle de l'utérus, des ovaires et du placenta [14]. Ce trio PL-œstrogène-progestérone stimulate l'IGF-2 dans son activité paracrine pour induire une croissance similaire sur les cellules voisines.

Immunité

La prolactine a un rôle variable dans la fonction immunitaire. En relançant l'ACTH, elle favorise la libération des lymphocytes T par le thymus.

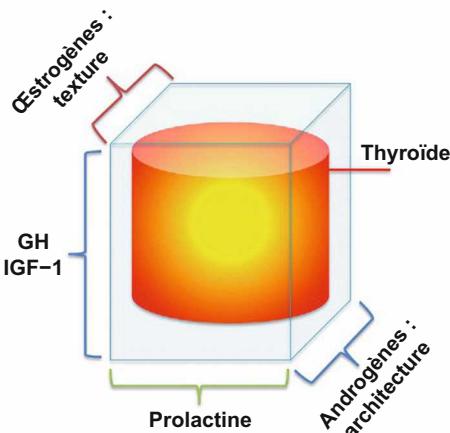


FIGURE 9-12. Influence des hormones anaboliques sur la structure. Dans ce schéma, le cuboïde rectangulaire représente le corps. La prolactine influence la largeur, l'hormone de croissance (GH) et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) ont une influence sur la longueur. Les œstrogènes influencent la texture et la profondeur, et les androgènes, eux, l'architecture et la profondeur des tissus. La thyroïde, représentée par une chaleur incandescente, fournit l'énergie nécessaire à la croissance. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Les lymphocytes expriment la PL de manière paracrine afin d'augmenter l'inflammation et l'extravasation des cellules immunitaires hors de la circulation [24, 25]. Cependant, l'augmentation de l'activité de la PL peut supprimer l'immunité par les mécanismes transcriptionnels indiqués ci-dessus. Cela permet de prévenir les maladies auto-immunes mais, dans les états dérégulés, la PL peut favoriser l'oncogenèse et les métastases. Elle favorise également la production de pus.

Angiogenèse

La PL participe à l'angiogenèse par son activité STAT, notamment par les Janus kinases [23]. Elle a une activité paracrine grâce à sa production par les lymphocytes, ce qui favorise à la fois l'extravasation et l'angionéogenèse. Comme noté ci-dessus, dans des états dérégulés, cela peut favoriser les métastases des cellules cancéreuses, en particulier en cas de cancers du sein et de la prostate [23, 24].

Allaitement : galactogenèse, galactopoïèse

La fonction peut-être la mieux connue de la PL est son rôle dans la lactation [26]. La PL stimule à la fois la *production* et le *flux* de lait maternel [25], alors que l'ocytocine stimule sa *libération*. Le mécanisme par lequel la PL stimule la fabrication de lait implique l'absorption de diverses enzymes liées à la production des polyamines et de la caséine qui sont nécessaires à la création de lait maternel.

Les implications cliniques des effets de la PL peuvent être résumées ainsi :

Effets endocriniens

- Accélérateur de la croissance de toutes les cellules, ainsi que des tissus et des organes

- Capacité de la surrénale (relance de l'ACTH) dans les syndromes d'adaptation et l'adaptation saisonnière (*voir ci-dessous*, effets chronobiologiques de la prolactine)
- Solution clé en main de la fertilité et de la propagation de la vie
 - Œstrogènes :
 - hypertrophie utérine et implantation
 - croissance du fœtus
 - parturition
 - LH :
 - ovulation
 - menstruation (via son retrait)

Activité endocrinométabolique

- Tout soutien de la vie : lactation du nourrisson (non pour soi-même, d'où le nom « *prolactine* ») donc un effet endocrinométabolique
- Vie auto-entretenue : angionéogenèse avec augmentation de l'apport en nutriments
- Défenseur de la vie : extravasation des cellules immunitaires, régulation immunitaire

Les implications physiopathologiques sont évidentes en ce qui concerne la sollicitation excessive de PL : tous les troubles d'hyperplasie, carcinogenèse et métastases [23], hirsutisme, acné, polykystose ovarienne, dysménorrhée, insomnie, états de désadaptation, etc. De même, en ce qui concerne la sollicitation insuffisante de PL : dysménorrhée, stérilité, retard de croissance, états de désadaptation, dépression [27].

Activité neuro-métabolique : adaptation, effets endocriniens et comportementaux de la PL

La prolactine a un certain nombre de relations directes et indirectes avec les divers syndromes d'adaptation et le syndrome général d'adaptation. La relation entre l' $\alpha\Sigma$, la dopamine (DA) et la PL est, selon la théorie de l'endobiogénie, un excellent exemple d'une relation triadique appelée *trépied*. Un trépied est une relation triadique dans laquelle le premier facteur A stimule deux facteurs : B et C. B stimule C mais C inhibe B. L'effet net est que A initie pendant que B et C se régulent l'un l'autre, tant que le facteur A est diminué par ses propres mécanismes de régulation. Dans la relation $\alpha\Sigma$ -DA-PL, A est l' $\alpha\Sigma$, B la prolactine et C la dopamine, comme illustré dans la figure 9-13. Ce trépied est impliqué dans une foule de problèmes allant de l'infertilité fonctionnelle à l'insomnie.

En ce qui concerne l'adaptation, l'alpha est également associé à la prolactine et à la GH. Il aide à maintenir la relation compétitive-additive appropriée entre la GH et la PL en ce qui concerne le métabolisme du glucose. Dans ce trépied, l'alpha reste le facteur A, GH est le facteur B et PL est le facteur C. Dans ce cas, c'est la prolactine qui inhibe l'un de ses deux stimulateurs (Figure 9-14).

La qualité de cette relation a un impact sur l'efficacité de l'adaptation et vise à prévenir à la fois les états de désadaptation hypo- et hyper-fonctionnels, tels que l'hypoglycémie ou la colite de Crohn.

En considérant l'axe thyroïdo-somatotrope et l'adaptation, nous constatons qu'il existe une relation triadique entre « $\alpha\Sigma$ -TRH-PL ».

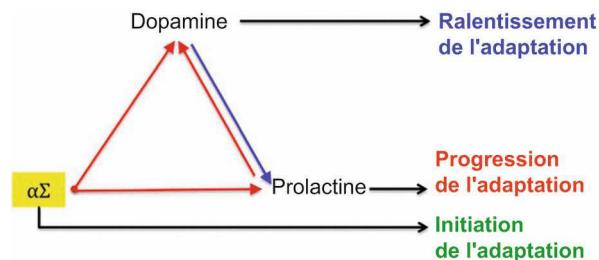


FIGURE 9-13. Le trépied en endobiogénie, illustré par la relation entre l'alpha-sympathique ($\alpha\Sigma$), la dopamine et la prolactine. L'alpha initie l'adaptation. Il stimule la prolactine pour qu'elle progresse dans l'adaptation – pour faire tourner la première boucle et relancer la seconde boucle. Cependant, une adaptation sans fin serait nuisible à l'organisme. Ainsi, l'alpha stimulate également la dopamine. La dopamine ralentit l'adaptation en inhibant les hormones hypophysaires, notamment la prolactine. La prolactine, pour assurer sa régulation, stimule également la dopamine pour l'inhiber. En effet, l'alpha n'est inhibé par rien et peut devenir excessivement prolongé. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

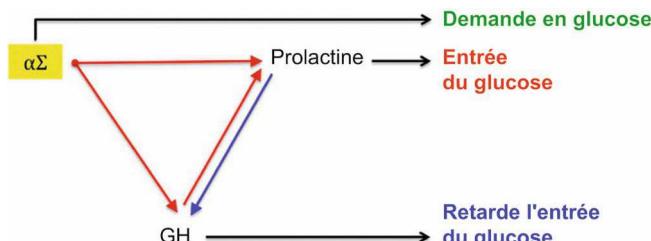


FIGURE 9-14. Le trépied alpha $\alpha\Sigma$, hormone de croissance (GH) et prolactine en ce qui concerne la régulation du glucose. L'alpha $\alpha\Sigma$, en initiant l'adaptation, initie une demande de glucose. Dans un premier temps, il stimule l'hormone de croissance pour retarder l'entrée du glucose (en augmentant la résistance à l'insuline). Dans un deuxième temps, il stimule la prolactine pour stimuler l'excrétion de l'insuline afin de favoriser l'entrée du glucose dans la cellule pour la production d'ATP. Comme ci-dessus, pour assurer sa propre inhibition, la GH stimule la prolactine, qui inhibe la GH à son tour. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Cependant, ce n'est pas un trépied parce que la PL n'inhibe pas la TRH. C'est une relation triadique uniquement stimulante et initiatrice (Figure 9-15). Comme indiqué à la figure 9-13 pour l'adaptation, l'alpha commence, la prolactine fait avancer et la TRH calibre. L'alpha stimule à la fois la TRH et la prolactine. La TRH stimule la prolactine. La prolactine n'inhibe ni l'alpha ni la TRH.

Rappelons qu'en physiologie centrale, la TRH a un large effet sur l'adaptation cognitive, l'humeur et la mémoire. Elle est stimulée par la DA et accélère son activité. Ainsi, lorsque nous superposons les deux relations « $\alpha\Sigma$ -DA-PL » et « $\alpha\Sigma$ -TRH-PL », nous voyons une myriade de possibilités d'adaptation et de comportement où la PL sert à nouveau de pivot d'articulation des relations entre le corps et l'esprit. Si la DA prédomine, l'activité PL sera restreinte ; en revanche, si l'alpha et/ou la TRH prévalent, la PL aura alors un rôle plus prononcé (voir figure 9-15).

Il existe des différences génétiques dans la réactivité des lactotropines à la suppression de la PL par la DA, et dans la

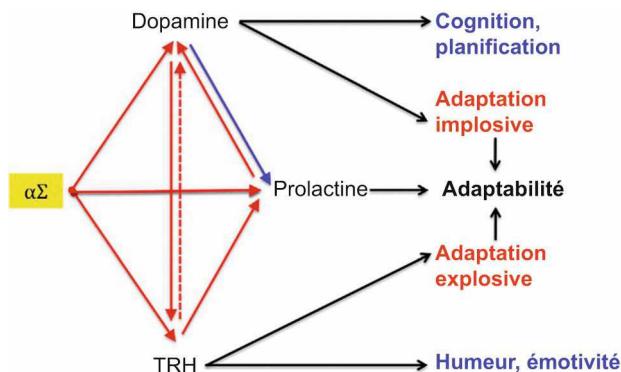


FIGURE 9-15. Superposition des relations triadiques alpha, dopamine, TRH et prolactine. Cette nouvelle relation quadratique influence l'adaptation mentale et physiologique. Flèche rouge : stimule ; flèche rouge en pointillés : lance un appel ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

réactivité de la DA à la PL [28]. En d'autres termes, certaines personnes ont moins de suppression de la PL par la DA que d'autres. En outre, en ce qui concerne l'activité chronobiologique, il existe des variations saisonnières dans la phase, la fréquence, l'amplitude et la durée de la production de la PL par les lactotropines [28]. En automne et en hiver, la production, le maintien et l'amplitude de la prolactine sont réduits. Au printemps et en été, le tout augmente. Au total, la PL et la pars tuberalis jouent un rôle dans les rythmes saisonniers ainsi que ceux circannuels [29-30].

Il existe aussi une réponse variable des lactotropines à cette stimulation photopériodique. Cette activité est initiée par la mélatonine de la glande pinéale [29]. Ainsi, nous pouvons voir la nature de la sécrétion hormonale effectuée : régulière prolongée, pulsatile transitoire ; de phase courte, de grande amplitude et de fréquence basse ; ou une activité de phase longue, de faible amplitude et de haute fréquence, etc. Nous émettons l'hypothèse que divers facteurs influencent la nature de la production de PL et que les modèles pulsatiles ou durables de sortie informeront le corps de l'endroit et de la manière dont PL agira, à savoir « PL-GnRH », « PL-DA », « PL-pancréas », « PL-GH » ou « PL-ACTH ». Les divers facteurs incluront probablement $\alpha\Sigma$, α -MSH, β -MSH, DA et TRH.

Il existe un certain nombre d'implications vastes et profondes à cette relation quadratique liées à l'adaptation et à la tolérance physiologique mentale et périphérique au stress. Cette « quadriade » est impliquée dans de multiples troubles, de la métastase printanière du cancer à l'infertilité, de la schizophrénie à la dépression, du trouble bipolaire à l'insomnie.

La PL montre une variation circadienne générale avec prédominance pendant le nycthémère. Il y a une plus grande fréquence de la PL diurne par rapport à la GH, ce qui témoigne du rôle diurne de la PL dans l'adaptation et pas strictement dans sa fonction endocrinienne verticale. Il existe un pic de PL au cours de la première moitié de la nuit, puis sa sécrétion diminue. En raison des relations particulières au cours de la physiologie nocturne, la PL ne relance pas l'axe corticotrope la nuit. Elle est comparable à la montée et à la finalité de la GH. La PL aide la nutrition cellulaire, régule la croissance,