



HAL
open science

Prise de médicament et voyage spatial

Baptiste Jannes

► **To cite this version:**

Baptiste Jannes. Prise de médicament et voyage spatial. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03552653

HAL Id: dumas-03552653

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03552653v1>

Submitted on 2 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Baptiste JANNES

**Prise de médicament
et voyage spatial**

**Thèse soutenue à RENNES
le 09 Juillet 2021**

devant le jury composé de :

Caroline ANINAT

Maitre de conférences, université Rennes 1 /
Présidente

Éric LE FERREC

Maitre de conférences, université Rennes 1 /
Directeur de thèse

Arnaud LEMAIRE

Titulaire de la pharmacie LEMAIRE, Pipriac /
Examineur

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes pour l'année universitaire 2020-2021

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAILI	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGENT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Nolwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			

COLLIN	Xavier	X			X
DELALANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LECURIEUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUVI	Koffi	X			

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

Remerciements

A ma présidente de thèse, **Madame Caroline ANINAT**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Pour vos enseignements de qualité à la faculté.

A mon directeur de thèse, **Monsieur Éric LE FERREC**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Pour tous les conseils et les corrections que vous m'avez apportés durant la rédaction de cette thèse.

Pour vos enseignements à la faculté et toute l'énergie que vous y consacrez.

A mes parents et ma sœur

Pour avoir toujours tout fait pour mon bonheur et m'avoir accompagné dans tous mes projets.

Je ne vous le dis pas souvent mais je vous aime.

A mes amis

Pour m'avoir supporté durant toutes ces années, à tous ces moments passés ensemble et tous ceux à venir.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Table des matières

I. Introduction.....	11
II. Modification physiologique.....	15
A. Le système cardiovasculaire	15
1. Diminution du volume sanguin	15
2. Intolérance orthostatique au retour sur terre.....	21
3. Poumons	22
B. Le système musculosquelettique	24
1. Déminéralisation et décalcification des os	24
2. Atrophie musculaire	29
C. Le tube digestif	33
1. Temps de transit.....	33
2. Vidange gastrique	34
3. Muqueuse intestinale et microbiote.....	35
D. Altérations enzymatiques et métabolisme	37
1. Enzymes de phase I	39
2. Enzymes de phase II.....	43
E. Le système hématopoïétique	44
1. Globules rouges	44
2. Immunologie.....	46
III. Conséquences pharmacocinétiques	54
A. Absorption	59
1. Orale	59
2. Pulmonaire.....	66
B. Fixation.....	69
C. Clairance, métabolisme et élimination	71

D. Galénique.....	74
IV. Altération de la stabilité des médicaments	75
V. Conclusion	82
VI. Bibliographie	85

Table des illustrations :

Figure 1 - Appareils utilisés pour simuler la microgravité sur des cultures cellulaires.....	13
Figure 2 - Schéma explicatif de la technique de l'inclinaison à -6°	13
Figure 3 - Schéma explicatif et photo de la technique de l'immersion	14
Figure 4 – Schéma explicatif du vol parabolique	14
Figure 5 – Schéma explicatif du réflexe d'Henry-Gauer	16
Figure 6 – Volume plasmatique moyen pour 6 astronautes	17
Figure 7 – Apport et excrétion journaliers moyens en eau chez des astronautes en mission	18
Figure 8 – Variation du volume d'eau ingéré par 4 astronautes en mission	19
Figure 9 - Volumes moyens des compartiments liquides chez des astronautes avant et durant le vol spatial	20
Figure 10 – Schéma explicatif de la disparition de l'inhomogénéité de perfusion dans les poumons en microgravité	23
Figure 11 – Etude de l'expression des gènes, en relation avec la résorption osseuse, sur des ostéoclastes.....	25
Figure 12 – Expression du NF-κB dans les monocytes d'astronautes ayant passé 12 à 16 jours en microgravité comparativement à un groupe contrôle sur terre.....	27
Figure 13 – Evolution du taux de sclérostine pendant deux études de simulation de la microgravité..	28
Figure 14 – Variation du volume du mollet des astronautes au cours des mission Salyut 6 et 7.....	30
Figure 15 – Coupe transversale au microscope électronique du muscle soléaire d'un astronaute avant et après une mission de 17 jours dans l'espace.	31
Figure 16 – Variation moyenne de l'activité myoélectrique gastrique postprandiale chez 3 astronautes lors des premiers jours de missions.	35
Figure 17 – Comparaison de l'expression de protéines dans la muqueuse du jéjunum de rats.....	37
Figure 18 – Voies biologiques et activités moléculaires des protéines ayant subi une variation lors de la simulation de la microgravité sur des rats	38
Figure 19 – Quantifications par Western-blot des cytochromes 1A2, 2E1, 2D1 et 3A2 dans l'intestin grêle de rats après 14 jours de microgravité simulée	40
Figure 20 – Quantification des ARN messagers codant pour les cytochromes 1A2, 2C11, 2D1, 2E1 et 3A2 au niveau du foie de rat suspendu par la queue	41
Figure 21 – Quantification par Western-blot de l'alcool déshydrogénase 1 et de la glutathion S-transférase mu 5 dans l'intestin grêle de rat après 14 jours de simulation de la microgravité	42
Figure 22 – Diminution de la masse des globules rouges en fonction de la durée d'exposition à la microgravité	44

Figure 23 – Données hématologiques de 3 astronautes lors de la missions SLS-2.....	46
Figure 24 – Différence d’expression des protéines de surfaces des monocytes d’un groupe contrôle et d’astronautes.....	48
Figure 25 – Activité de phagocytose de granulocytes et de monocytes d’astronautes après des missions courtes et longues à bord de l’ISS.....	49
Figure 26 – Observation microscopique de Staphylococcus aureus sur terre et à bord de la missions Salyut 7.....	52
Figure 27 – Utilisation de médicament rapportée par les astronautes lors des missions à bord de l’ISS.....	55
Figure 28 – Rapport subjectif de l’efficacité des médicaments pour 6 catégories de pathologies définies.....	56
Figure 29 – Liste des études sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique dans l’espace.....	58
Figure 30 - Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps obtenue pour chaque groupe de volontaires après l’administration d’1g d’acétaminophène par voie orale.....	63
Figure 31 – Concentration salivaire moyenne en fonction du temps obtenue pour chaque groupe de volontaires après l’administration d’1g d’acétaminophène par voie orale.....	64
Figure 32 – Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps après l’administration de 50 mg de prométhazine par voie orale et intramusculaire.....	65
Figure 33 – Dépôt total de particules d’aérosol en fonction du niveau de gravité.....	67
Figure 34 – Comparaison entre les données expérimentales de dépôts de particules d’aérosol pendant de courtes périodes de microgravité et les données obtenues avec un modèle unidimensionnel.....	68
Figure 35 – Variation du taux d’albumine circulante pendant et après un vol spatial.....	70
Figure 36 – Paramètres pharmacocinétiques de l’étude de Saivin <i>et al.</i> sur la lidocaïne.....	73
Figure 37 – Concentration en fonction du temps de l’acétaminophène, suite à la prise d’un comprimé sur terre puis dans l’espace ou d’une capsule sur terre puis dans l’espace.....	75
Figure 38 – Liste des études traitant de la stabilité des médicaments dans l’espace.....	76
Figure 39 – Dégradation des comprimés d’antibiotique en fonction du temps.....	78
Figure 40 – Comparaison de la température moyenne et du taux d’humidité moyen dans le hangar de stockage sur terre et à bord de l’ISS.....	79
Figure 41 – Comparaison des doses cumulatives de radiation subi par les médicaments sur terre et à bord de l’ISS.....	79
Figure 42 – Dégradation de la ciprofloxacine et de la prométhazine sous les trois galéniques existantes.....	80
Figure 43 – Photo des trousse à pharmacie de l’ISS.....	81

Table des tableaux

Tableau 1 – Effet de la microgravité sur les enzymes métabolisant les xénobiotiques, extraites des intestins grêles et des foies de rats lors de missions SLS-1 et SLS-2.....	40
Tableau 2 - Capacité de phagocytose des monocytes d'un groupe contrôle et d'astronautes	48
Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène prise par voie orale.....	59
Tableau 4 – Paramètre pharmacocinétique de la Scopolamine prise par voie orale	60
Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétique obtenus lors de l'étude de Gandia <i>et al.</i>	65
Tableau 6 – Nombre de médicaments à avoir échoué aux tests d'acceptances chimiques	81

Liste des abréviations

ISS : Station spatiale internationale	VZV : Virus varicelle-zona
ADH : Hormone antidiurétique	NK : Lymphocyte tueur naturel
ANP : Peptide natriurétique atrial	IL : Interleukine
K⁺ : Potassium	TNF-α : Facteur de nécrose tumoral alpha
NF-κB : Facteur nucléaire Kappa B	INF-γ : Interféron-gamma
Ca²⁺ : Calcium	IgG : Immunoglobuline de type G
ALDH : Aldéhyde déshydrogénase	CMI : Concentration minimale inhibitrice
CYP : Cytochrome P450	C_{max} : Concentration maximale
ADH : Alcool déshydrogénase	T_{max} : Temps d'atteinte de la concentration maximale
FMO : Flavines contenant une monooxygénase	AUC : Aire sous la courbe
NASA : administration nationale de l'espace et de l'aéronautique	t_{1/2} : Demi-vie d'élimination
GST : Glutathion-S-transférase	MTE : Marge thérapeutique étroite
EPO : Erythropoïétine	G : Gravité
MCV : Volume globulaire moyen	SLEP : Programme d'extension de la durée de conservation des médicament
EBV : Virus d'Epstein-Barr	

I. Introduction

Histoire de la conquête spatiale

Depuis toujours l'homme s'est intéressé à l'espace, aux planètes et aux étoiles. Au fil des siècles et des cultures l'espace a servi les croyances mais dès l'antiquité des hommes se sont intéressés au côté scientifique de l'espace, notamment Eratosthène qui, en -230 avant JC prouva de manière mathématique que la terre était ronde. Ont suivi d'autres découvertes qui ont pour la plupart eu du mal à être acceptées notamment par les ordres religieux. Mais c'est surtout à partir du 20^{ème} siècle que l'aérospatial s'est développé. En effet, c'est grâce aux avancées technologiques réalisées durant les deux guerres mondiales et la course à l'espace durant la guerre froide que nous en sommes aujourd'hui à envisager des voyages vers mars. Durant la guerre froide, les Etats-Unis et la Russie voulaient être le premier pays à envoyer un homme dans l'espace. C'est la Russie qui réussira en premier ce challenge, le 12 avril 1961, en envoyant Youri Gagarine dans l'espace. Les Etats-Unis envoyèrent, eux, leur premier ressortissant dans l'espace le 20 février 1962, en la personne de John Glenn. Suite à cette prouesse réalisée par les deux nations, un nouveau challenge est apparu : envoyer des hommes sur la lune. Dans cette nouvelle « guerre » ce sont les Etats-Unis qui réussirent en premier, en envoyant Neil Armstrong, Michael Collins et Buzz Aldrin sur la lune le 16 juillet 1969 soit seulement 8 ans après qu'un homme soit allé pour la première fois dans l'espace. Des stations spatiales ont été développées par différents pays. Suite à la fin de la guerre froide, un grand nombre de pays se sont rassemblés, et ce malgré des différents encore très présents, dans le but d'accélérer la conquête spatiale, ce qui a amené à la création de la station spatiale internationale (ISS, initiales en anglais).

Pour résumer la conquête spatiale en quelques chiffres : de 1961 à début 2020, 560 personnes sont allées dans l'espace pendant des missions qui ont duré entre 15 minutes et 437 jours, cette dernière ayant été réalisé par Valeri Polyakov à bord de la station MIR (1).

Voyage sur mars

La nouvelle bataille entre les pays se porte maintenant vers la conquête de la planète Mars. De nombreux programmes spatiaux sont développés dans le but d'envoyer des sondes et des astromobiles sur cette planète. Parmi ces sondes Mariner 9 fut la première à être mise en orbite autour de mars, le 14 novembre 1971. Concernant les astromobiles, Sojourner fut le premier à

se poser sur Mars le 4 juillet 1997 suivi par Curiosity le 6 août 2012 et plus récemment par Perseverance le 18 février 2021. Il est aussi important de noter que de nouveaux pays entrent dans la course pour Mars comme la Chine et sa sonde Tianwen-1 et les Emirats arabes unis avec la sonde Hope.

De nombreux programmes sont aussi en développement dans le but d'envoyer cette fois des humains fouler pour la première fois le sol martien.

Tous les regards ne sont pas exclusivement tournés vers la planète Mars. En effet, il existe des programmes développés dans le but de mettre des humains en orbite autour de la Lune grâce à une future station spatiale, en orbite lunaire, mais aussi à sa surface dans le but de coloniser notre satellite. De nombreuses entreprises ont aussi pour ambition de développer les voyages touristiques dans l'espace à l'instar de Space Adventure, Virgin Galactic ou encore Blue Origin. La conquête spatiale est donc en plein essor.

Modèles d'études terrestres

Du point de vue physiologique et biologique, l'homme est adapté aux conditions de vie terrestres. Le changement d'environnement associé aux voyages spatiaux influence obligatoirement ses fonctions biologiques. Les astronautes sont donc très surveillés sur le plan médical avant, pendant et après leurs missions. De ce fait, un certain nombre de données sont déjà disponibles sur l'évolution du corps humain en microgravité. Cependant, le type d'entraînement nécessaire pour réaliser ces missions ainsi que l'espace disponible dans les fusées et stations spatiales ne permettent pas de faire des études sur un panel varié d'humain ni sur un nombre de sujets suffisamment important. C'est pourquoi les chercheurs ont dû développer des modèles terrestres, cellulaires, animaux et humains, qui se rapprochent le plus des conditions rencontrées dans l'espace. Ainsi, différents appareils ont été développés, comme le clinostat, l'appareil à position aléatoire ou la méthode de la lévitation magnétique, permettant de diminuer l'action de la gravité sur les cultures cellulaires (Figure 1) (2). Des cultures de cellules humaines, notamment endothéliales, ont aussi été envoyées dans l'espace en même temps que les missions humaines pour mener des études sans avoir à réaliser des prélèvements sur les astronautes (3).

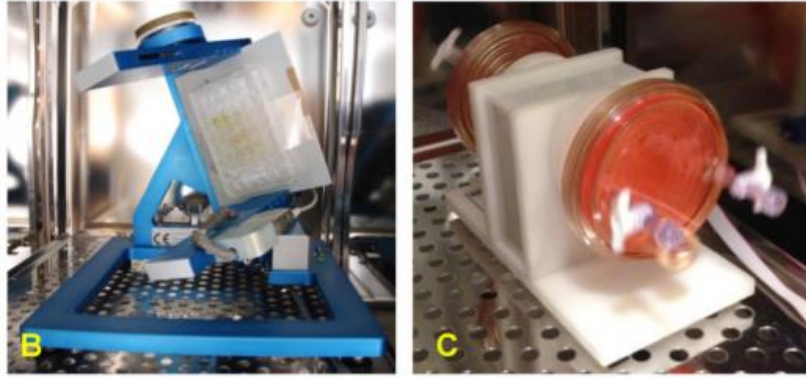


Figure 1 - Appareils utilisés pour simuler la microgravité sur des cultures cellulaires : l'appareil à position aléatoire (B) et le Clinostat (C) (4).

In vivo chez l'animal, pour reproduire certaines modifications engendrées par la microgravité et notamment l'afflux sanguin dans la partie supérieure du corps, des études sont aussi menées sur des souris, rats ou lapins que l'on suspend la tête en bas par la queue ou une patte arrière (5).

Pour les travaux chez l'homme, il existe deux modèles principaux : l'inclinaison à -6° qui consiste à rester allongé pendant plusieurs heures ou jours dans un lit incliné à -6° , la tête étant plus basse que le corps (Figure 2)(6,7), et l'immersion qui consiste à rester pendant plusieurs heures ou jours dans des bassins remplis d'eau, le corps étant donc en flottaison (Figure 3) (8,9).

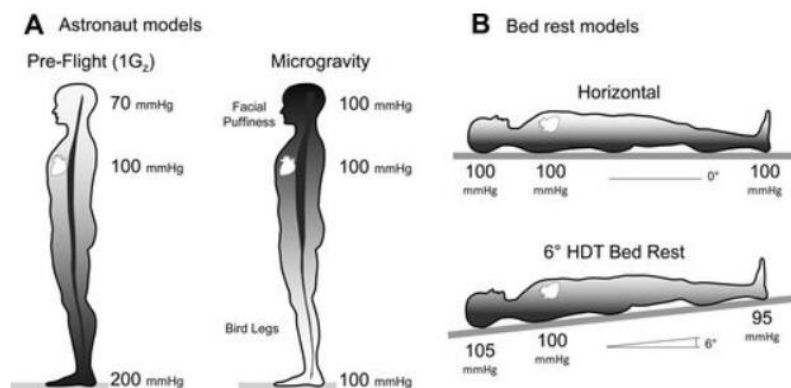


Figure 2 - Schéma explicatif de la technique de l'inclinaison à -6° (10).

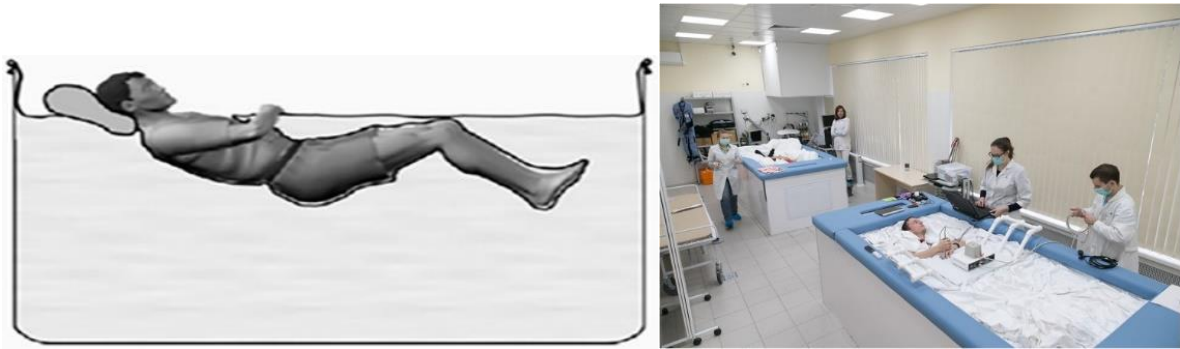


Figure 3 - Schéma explicatif et photo de la technique de l'immersion (8,9).

Enfin, et c'est peut-être le modèle le plus connu, les chercheurs ont développé les vols paraboliques. Lorsque l'avion se trouve en haut de la parabole, les conditions d'apesanteur sont reproduites, pendant quelques secondes (Figure 4). Cela permet de faire de courtes expérimentations sur des hommes des animaux ou des cultures cellulaires (11).

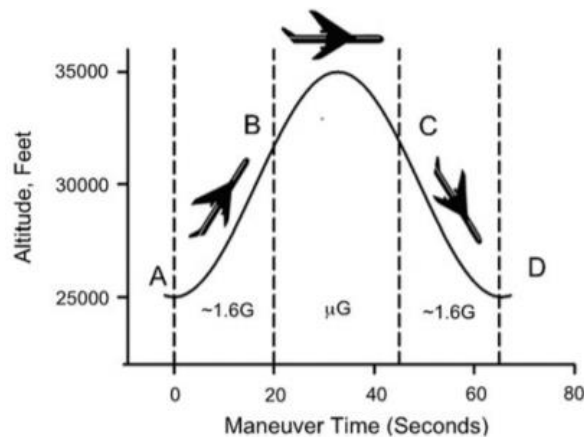


Figure 4 – Schéma explicatif du vol parabolique (12).

Puisque les modèles terrestres ne permettent pas de reproduire une absence de gravité totale malgré les efforts des chercheurs, il a été développé des modèles d'hypergravité afin d'accentuer l'effet de la gravité et donc ses effets sur le corps humain et ainsi pouvoir faire des comparaisons avec leurs modèles de microgravité simulée (13).

Les difficultés techniques et financières à réaliser des études dans l'espace ont donc conduit à développer de nombreux modèles terrestres dans le but d'accroître nos connaissances sur le corps humain en microgravité. Il est cependant important de noter que ces modèles terrestres

reproduisent certains des effets de la microgravité mais en aucun cas ses conditions exactes. Les études dans l'espace restent donc à privilégier afin d'avoir des résultats réalistes.

Lorsque l'homme sort de l'atmosphère terrestre et se soustrait à la gravité, son corps subit des changements dans sa physiologie. C'est ce qui arrive aux astronautes lorsqu'ils partent en missions dans l'espace. Il est donc important de connaître ces modifications physiologiques afin d'assurer leur sécurité. De plus, comme toutes personnes, les astronautes sont amenés à utiliser des médicaments lors de leurs missions. Or les modifications que leur corps subit pourraient entraîner des variations dans l'efficacité des médicaments. Il est donc aussi important de connaître les conséquences des modifications physiologiques sur la cinétique des médicaments. Mais par ailleurs les médicaments stockés à bord des fusées sont moins protégés des rayonnements après leur sortie de l'atmosphère terrestre. Ils pourraient donc être détériorés et devenir inefficaces. Il est donc encore une fois important de savoir si les techniques de stockages actuelles sont adaptées ou non. C'est à ces trois questions que je vais essayer de répondre.

II. Modification physiologique

A. Le système cardiovasculaire

1. Diminution du volume sanguin

Sur terre, le corps humain, et donc tous les liquides qu'il contient, sont soumis à l'attraction terrestre que l'on nomme pesanteur ou gravité. Le plasma est donc aussi soumis à cette force ce qui entraîne sa répartition inégale dans le corps. Lorsque l'Homme est debout, il a donc davantage de plasma au niveau de la partie inférieure du corps, notamment grâce à la grande compliance des veines.

Lorsque l'homme quitte l'atmosphère terrestre et n'est donc plus ou beaucoup moins soumis à la gravité, le retour sanguin subit donc moins de contrainte et le retour veineux est donc grandement facilité. De ce fait, le sang est réparti également dans tout le système vasculaire. Cette augmentation de volume dans la partie supérieure du corps entraîne une distension des

vaisseaux de la partie supérieure du corps mais aussi du cœur. On parle dans ce cas d'hypervolémie relative. Apparaît alors un œdème facial dans les premières heures de vol chez les astronautes (14).

Au niveau des carotides et du cœur, l'Homme possède des barorécepteurs, des volorécepteurs et des mécanorécepteurs. Tous ces systèmes de contrôle régulent la répartition des volumes sanguins en tenant compte de la pesanteur. En apesanteur le volume sanguin augmente dans la partie supérieure du corps, ce qui stimule ces récepteurs comme s'il y avait une surcharge du système vasculaire. Il en résulte le déclenchement du le reflex d'Henry-Gauer (Figure 5) (15). Ce mécanisme permet une diminution rapide du volume plasmatique. Il se caractérise par une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une diminution de la sensation de soif et une augmentation des pertes hydriques par évaporation via les poumons et la peau.

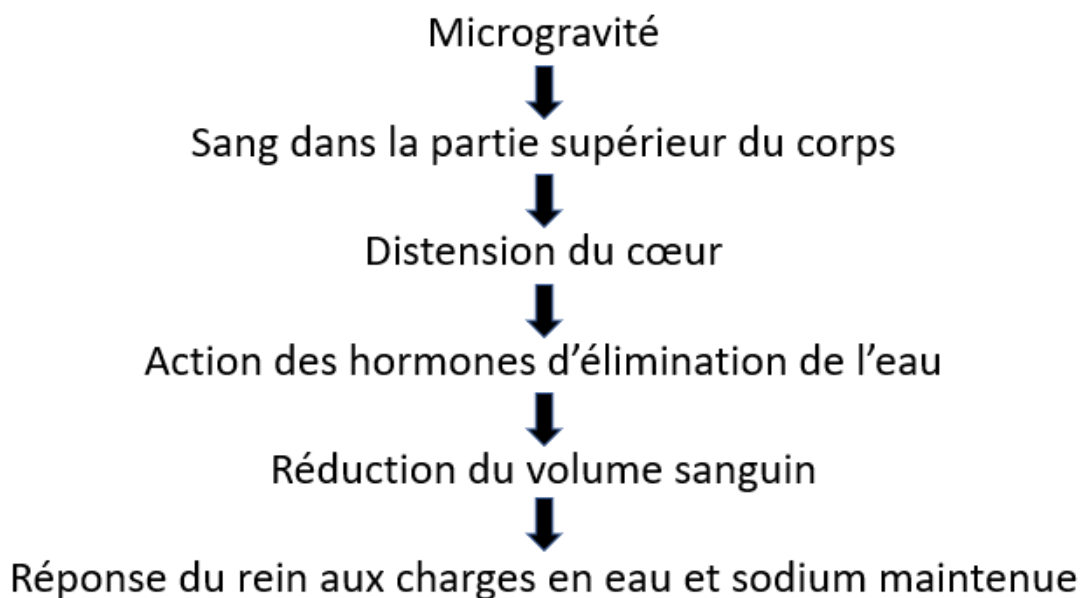


Figure 5 – Schéma explicatif du réflexe d'Henry-Gauer d'après Norsk *et al.* (16).

Ainsi Leach *et al.* (14) ont montré une augmentation de la filtration glomérulaire de 125 mL/min à 136 mL/min chez des astronautes lors des missions SLS-1 et SLS-2. De plus, Watenpaugh (17) montrent une diminution de 10 à 15% du volume du plasma en microgravité. Ces travaux sont en accord avec ceux de Alfrey *et al.* (18) qui montrent une diminution du volume plasmatique de 17%, soit 726±49 mL, chez 6 membres des missions SLS-1 et 2 (Figure 6).

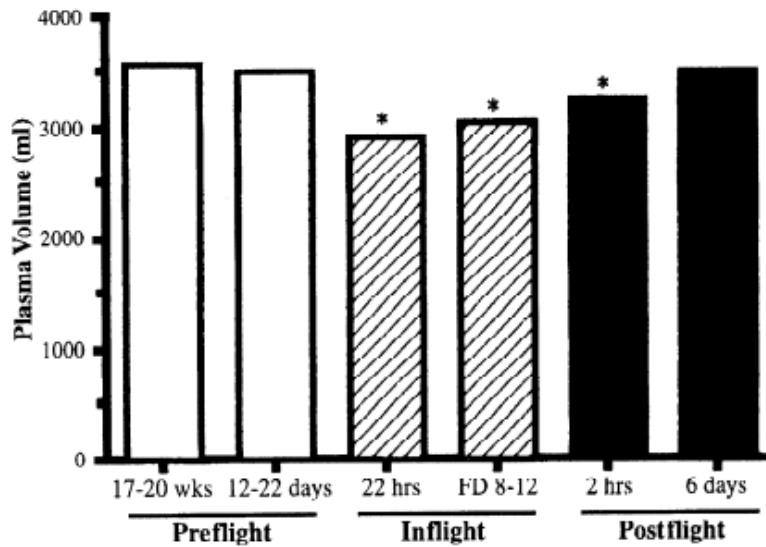


Figure 6 – Volume plasmatique moyen (PV) pour 6 astronautes. Jour de vol (FD) 8 PV ont été mesurés 2 jours avant l’atterrissage pour une mission de 9 jours Space Life Sciences (SLS-1) et FD12 PV ont été mesurés 3 jours avant l’atterrissage pour une mission de 14 jours (SLS-2) (18).

Selon ce qui précède, le taux d’hormone antidiurétique (ADH, initiales en anglais)¹ devrait donc être très bas afin de favoriser une élimination d’eau. Or il a été constaté une augmentation des taux d’ADH et de cortisol dans les premières heures sous microgravité.

Cette contradiction est associée au stress éprouvé par les astronautes et surtout par leur corps due à l’accélération qu’ils subissent lors du décollage de la fusée. Ce paramètre étant par ailleurs difficile à reproduire avec les modèles terrestres.

L’ADH ayant pour rôle de diminuer les excrétions rénales en entraînant une recapture de l’eau filtrée, la diminution du volume plasmatique ne se fait donc pas suite à une augmentation des pertes hydriques par voie urinaire (17). C’est ce qu’ont constaté Norsk *et al.* (20) lors de leurs travaux. Ils ont injecté une solution saline, correspondant à 2% de la masse totale des individus, à des astronautes avant le départ et pendant la mission dans l’espace au jour 4 à 6 selon les astronautes. Ils ont alors observé une diminution de moitié du volume des urines excrétées ainsi que de la quantité de sodium excrétée dans l’espace par rapport aux mêmes injections sur terre. Ces données reprises par Watenpaugh (17) montrent bien une diminution significative du volume des urines pendant le temps passé en microgravité (Figure 7).

¹ Hormones antidiurétique synthétisée par l’hypothalamus et stockée dans l’hypophyse, une fois relarguée dans la circulation sanguine elle se fixe au niveau des tubules distaux des reins entraînant ainsi une réabsorption de l’eau filtrée. (19)

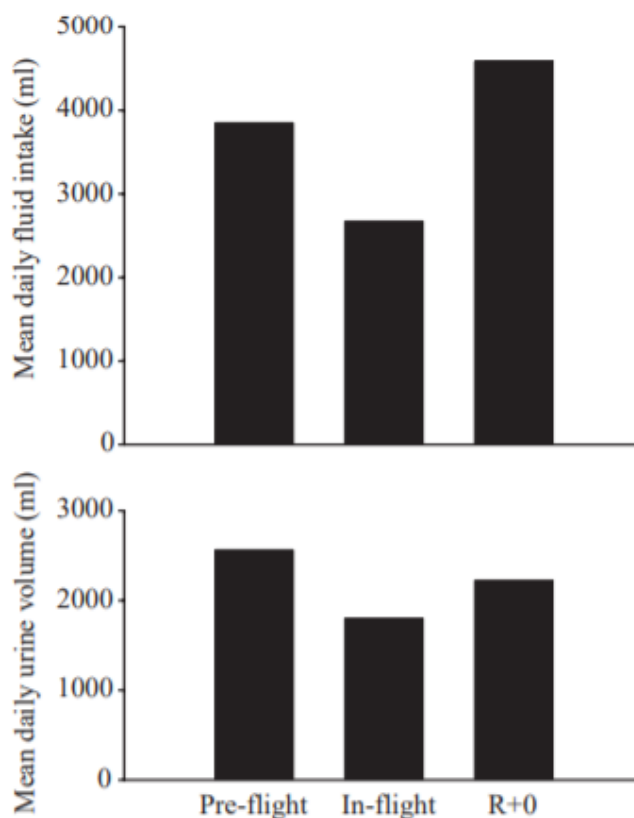


Figure 7 – Apport et excrétion journaliers moyens en eau, extrait des données des missions Space Life Sciences, rapportées par Leach *et al.* (1996) (N=6-7). Les données en vol (In-flight) sont du jour 1 à 9. (R+0) correspond au jour de l'atterrissage (17).

Il est probable que le stress du décollage étant passé, les taux de cortisol et d'ADH diminuent après quelques jours, provoquant alors une augmentation du volume des urines. L'ADH revient à un taux normal dans les deux jours qui suivent l'entrée en apesanteur, le corps n'étant plus soumis au stress du décollage. Cependant l'excrétion d'urine n'augmente pas pour autant. Cela serait lié à la rénine² et son métabolite, l'angiotensine. En effet, des taux anormalement élevés de ces deux hormones ont été relevés au bout de deux jours dans l'espace. L'aldostérone³ quant à elle, reste stable voire diminue légèrement. Par contre le peptide natriurétique atrial (ANP, initiales en anglais)⁴ lui diminue significativement. Tout ceci permet d'expliquer qu'il n'y ait pas une excrétion massive d'eau et d'électrolytes dans les urines même une fois le taux d'ADH

² La rénine est une enzyme faisant partie du système rénine-angiotensine-aldostérone dont le rôle est majeur dans le contrôle de la pression artérielle.(21)

³ L'aldostérone est une hormone jouant un rôle capital dans le maintien de l'équilibre sodium-potassium de l'organisme et dans la régulation de la pression artérielle.(22)

⁴ Le peptide natriurétique atrial est une hormone synthétisée par le cœur qui participe à l'homéostasie du sodium, du potassium et de l'eau en agissant sur l'excrétion rénale, et possède une action vasodilatatrice.(23)

diminué (17,20). La diminution du volume plasmatique serait donc due à plusieurs autres facteurs concomitants.

1) Intervient la diminution du volume d'eau et de la quantité de nourriture ingérés par les astronautes (Figure 8). Il faut noter la diminution de presque 70% du volume d'eau ingéré lors du premier jour de mission (24).

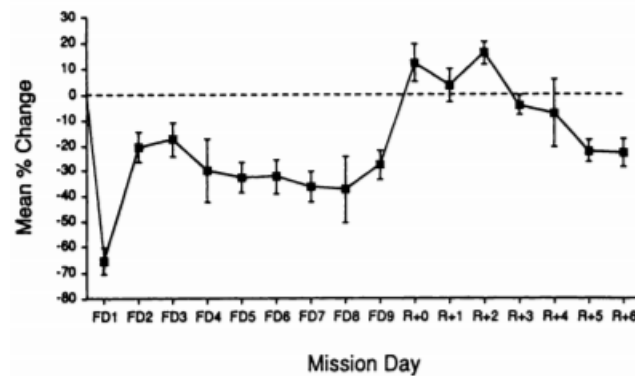


Figure 8 – Variation du volume d'eau ingéré par 4 astronautes pendant la mission de 9 jours Space Life Sciences 1 (SLS-1). FD, jour de vol ; R, jour de l'atterrissage (25).

Notre apport en eau provient également de nos aliments solides. C'est ce qui a conduit Stein *et al.* (26) à s'intéresser à l'apport calorique des astronautes lors de missions américaines et russes. Ils ont montré un déficit énergétique majeur avec une diminution de 1000Kcal/j en moyenne. Cette diminution encore plus forte les premiers jours de missions est en lien avec à une diminution de l'appétit associé aux troubles du transport spatial comme les vomissements et les vertiges.

2) Dans l'espace, par rapport aux modèles terrestres, le corps n'est plus soumis à sa propre masse. De ce fait, lorsque que l'on est allongé sur le dos ou sur le côté, comme les modèles terrestres, les tissus de notre corps ne sont plus soumis à la pression des autres tissus au-dessus. Les espaces interstitiels sont donc plus ouverts et les cellules ont plus d'espaces pour s'étendre (14,17). Outre la diminution de l'excrétion du sodium, il est aussi observé une diminution des excrétions de potassium (K^+). Le K^+ étant le cation majeur intracellulaire, cela peut s'expliquer par une augmentation du volume intracellulaire et donc un besoin plus important en K^+ . L'augmentation des espaces interstitiels ainsi que la rétention de K^+ sont en faveur d'une augmentation de la taille des cellules. Augmentation qui pourrait aussi être en lien avec un

dérèglement du cytosquelette (17). Dans sa revue Watenpaugh (17), en synthétisant les données de Leach *et al.* (14), confirme la diminution du volume extracellulaire, de 10% au jour 2 et de 14% au jour 7-8, avec comme contrepartie l'augmentation du volume intracellulaire (Figure 9).

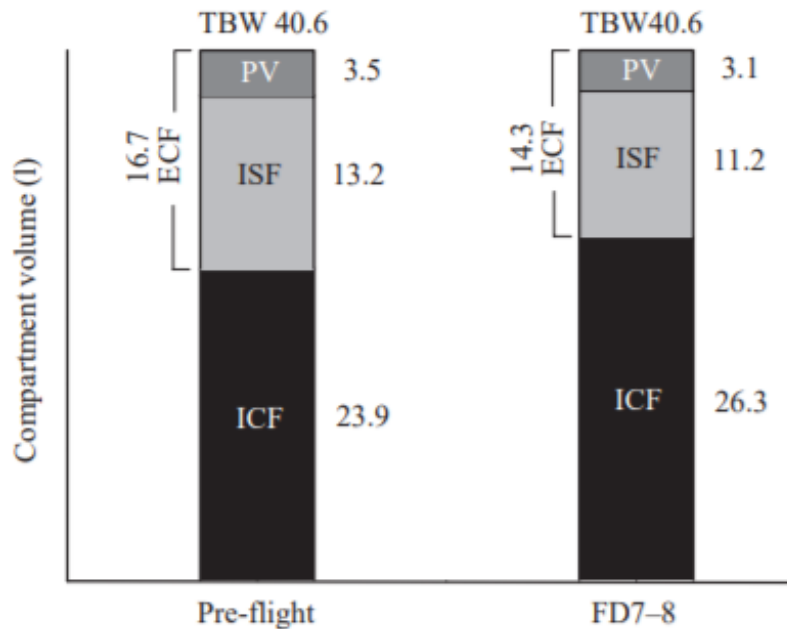


Figure 9 - Volumes moyens des compartiments liquides chez des astronautes avant et durant le vol spatial. Données de Leach *et al.* (1996) (N=6). TBW, eau corporelle totale ; ECF, liquide extracellulaire ; PV, volume plasmatique ; ISF, liquide intracellulaire ; FD7-8, jour de vol 7-8 (17).

Aucune variation dans l'osmolalité du plasma n'a été observée après 1 à 2 jours en microgravité. La fuite d'eau du plasma vers le milieu intracellulaire est donc forcément liée au mouvement des protéines du plasma vers le milieu interstitiel puis intracellulaire (14). C'est ce qu'ont observé Alfrey *et al.* (18) lors de leur étude sur les missions SLS-1 et 2. Ils ont également observé une fuite de l'albumine de l'espace vasculaire vers le milieu interstitiel. Le retour à la normale de la concentration plasmatique en protéine observé au jour 2 est certainement dû à une augmentation du catabolisme hépatique de l'albumine (17).

3) Les muscles profonds qui nous permettent de maintenir nos postures sur terre ne sont presque plus contractés en apesanteur. Le relâchement de ces muscles laisse aussi des espaces entre leurs fibres permettant théoriquement à l'eau du plasma de s'y introduire (17).

4) Une diminution du volume corpusculaire des érythrocytes permet aussi de diminuer le volume sanguin total. Cette diminution du volume des globules rouges passe par une

destruction des réticulocytes⁵. Etant plus gros que les érythrocytes matures, leur destruction entraîne une diminution significative du volume sanguin (16,18). Cette destruction des réticulocytes est possible car n'ayant plus de contraintes extérieures, le corps n'a presque plus besoin de contracter ses muscles pour se tenir debout ou assis, il consomme donc beaucoup moins d'oxygène, transporté par les érythrocytes. Le stock déjà existant, plus un léger renouvellement de fond lui est donc suffisant.

La diminution du volume sanguin est donc un mécanisme très complexe dans lequel plusieurs organes entrent en jeu. Malgré sa complexité c'est tout de même la première adaptation à être mise en place par le corps, afin de lutter contre la surcharge volumique potentiellement létale au niveau du cœur et du cerveau, suite à l'entrée en microgravité.

2. Intolérance orthostatique au retour sur terre

Comme nous venons de le voir, le volume sanguin diminue fortement dans l'espace. Or au retour sur terre, le sang retourne dans la partie inférieure du corps du fait de l'action de la gravité. Les débits sanguins cérébraux sont donc suffisamment perturbés pour entraîner des malaises orthostatiques à répétition. C'est ce qu'ont montré Leach *et al.* (14) lors de leur étude sur 7 astronautes ayant passé 9 à 14 jours dans l'espace lors des missions SLS-1 et 2. Ils ont observé une diminution du volume d'éjection cardiaque (baisse du retour veineux) ainsi que de la PA (baisse du débit cardiaque). Ils ont aussi noté une activation des systèmes de rétention de l'eau avec une augmentation de l'apport en eau dû à la sensation de soif, une augmentation, entre 3 et 4 fois, des taux d'ADH et de rénine. L'aldostérone était augmentée de 50% et l'ANP de 33%. Tous ces mécanismes se traduisent par une diminution des excrétions en eau en dessous du niveau normal mais aussi en dessous du niveau observé dans l'espace (qui était déjà diminué). Pour ces astronautes, il a fallu 1 semaine pour que le volume sanguin revienne à un niveau normal.

Dans sa revue des modifications volémiques dans l'espace, Watenpaugh (17) traite également du sujet du retour sur terre. Il explique que les astronautes voient leurs capacités physiques diminuer du fait de la baisse de la masse musculaire et de l'oxygénation des tissus, conséquence

⁵ Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes qui possèdent encore des ribosomes et des mitochondries.
(27)

de la diminution du nombre de globules rouges. Il explique que l'hypovolémie entraîne une réduction de la perfusion cérébrale ce qui rend les astronautes moins alertes et moins capables de réfléchir. De plus, du fait de la diminution du volume sanguin, à une fréquence cardiaque donnée, les débits sanguins sont moindres. Le cœur doit donc fournir un effort supplémentaire pour maintenir les débits sanguins, cependant cette compensation n'est pas totale. Cela contribue aux baisses des performances mentales et physiques des astronautes.

Une des contre-mesures développées par les chercheurs des agences spatiales est l'ingestion de boissons isotoniques en grande quantité, par les astronautes, juste avant de revenir sur terre afin de compenser la perte de volume sanguin. Cette technique a montré son efficacité même si elle ne permet pas de combler, en totalité, la baisse du volume sanguin (17).

3. Poumons

Sur terre, du fait de la gravité et en position debout, les poumons s'affaissent sur eux-mêmes. Les alvéoles situées dans la partie supérieure des poumons sont alors plus étirées, la ventilation y est donc moindre du fait de la réduction de leur mouvement. C'est pourquoi il existe une inhomogénéité dans la distribution de la ventilation. La perfusion sanguine au niveau des alvéoles pulmonaires est elle aussi non homogène. Comme vu précédemment, le sang coule vers le bas du fait de la gravité, le débit sanguin est donc plus important dans la partie inférieure du poumon. De plus, la partie supérieure des poumons étant comprimée, le sang y circule plus difficilement. Dans sa revue, Linnarson (28) explique que dans l'espace cette inhomogénéité est réduite (Figure 10). C'est en effet ce qu'ont observé Prisk *et al.* (29) lors de leur étude sur les astronautes de la mission SLS-1 et Verbandt *et al.* (30) lors de leur étude sur 5 astronautes de la mission SLS-2. Ils ont observé une plus grande homogénéité dans la distribution de la ventilation mais aussi de la perfusion des poumons en microgravité. Ils ont cependant observé la persistance d'une certaine inhomogénéité entre les différentes zones du poumon.

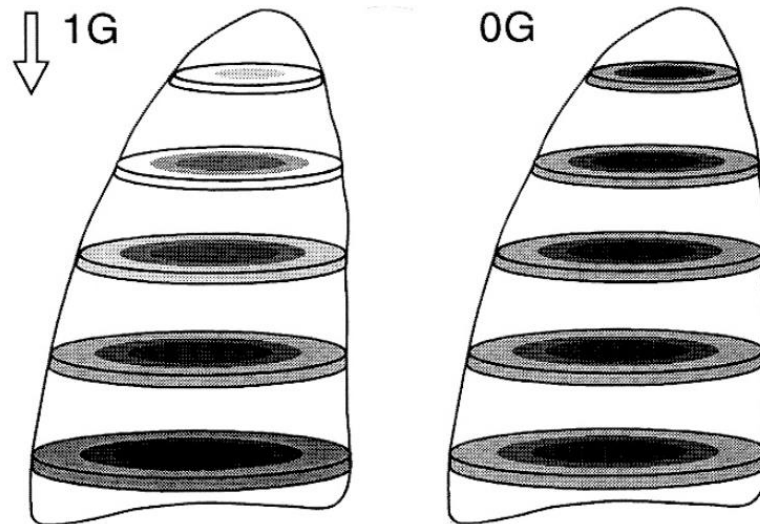


Figure 10 – Schéma explicatif de la disparition de l'inhomogénéité de perfusion dans les poumons en microgravité (28).

De même, Linnarson (28) explique que la microgravité entraîne une augmentation de la capacité d'hématose⁶ des poumons. Cette augmentation de la capacité de d'oxygénation du sang s'explique par la plus grande homogénéité de la ventilation et de la perfusion pulmonaire, ce qui permet une augmentation de la surface de diffusion ainsi qu'une meilleure répartition du flux sanguin dans les capillaires. La microgravité n'aurait donc pas d'impact néfaste sur la structure des poumons. Néanmoins, après des missions de plusieurs mois, les astronautes verraient leur débit de pointe expiratoire ainsi que leur capacité vitale fortement réduits. Cela s'explique par le déconditionnement des muscles respiratoires qui sont beaucoup moins sollicités du fait de l'augmentation de la capacité d'hématose sans devoir fournir un effort supplémentaire. De plus, les astronautes voient aussi leur volume courant⁷ diminuer mais cela est compensé par une augmentation de la fréquence respiratoire. Le diaphragme serait lui décalé vers le haut du fait de la diminution de la gravité mais aussi de l'expansion de la partie supérieure des poumons.

⁶ L'hématose est la transformation du sang pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone en sang réoxygéné au niveau des poumons.(31)

⁷ Le volume courant est le volume d'air mobilisé pendant une respiration calme.(32)

B. Le système musculosquelettique

1. Déminéralisation et décalcification des os

Le squelette est une charpente rigide servant de support pour les muscles et les organes. Cette structure permet de protéger les organes et de garder une certaine forme malgré la force exercée par la gravité terrestre (33). Le tissu osseux est un tissu en remaniement constant permettant une adaptation en fonction des contraintes, on parle de remodelage osseux. Dans l'espace, la disparition de la pesanteur conduit à une perte de masse osseuse liée à la diminution des forces appliquées au squelette. C'est ce qu'ont montré l'équipe de Leblanc (34) lorsqu'ils ont mesuré la perte de masse osseuse chez 18 astronautes ayant participé à des missions de 4 à 14 mois de 1990 à 1995. Ils ont observé une perte de masse osseuse de 1 à 1,5% par mois passé dans l'espace. Ces résultats ont été consolidés par Blaber *et al.* (35) et leurs travaux sur 6 souris ayant passé 15 jours dans l'espace à bord de la mission STS-131. Ils ont également observé que l'absence de gravité avait entraîné une diminution de 6,3% du volume des os pelviens et fémoraux, ainsi que de 11,9% de leur épaisseur.

Plus récemment, Tominari *et al.* (36), ont envoyé des souris dans l'espace. Ces souris étaient réparties dans deux groupes : le premier subissant la microgravité (0G) et le second ne la subissant pas grâce à une machine permettant de simuler la pesanteur (1G). Parallèlement sur terre, un troisième groupe (2G) subissait l'hypergravité. L'étude par densitométrie du squelette des souris montre que la perte de masse osseuse du groupe 0G n'est pas retrouvée dans le groupe 1G. Par ailleurs, les auteurs ont observé une augmentation de masse osseuse dans le groupe 2G. Le groupe 0G a révélé également qu'au sein de l'os, c'est l'os trabéculaire⁸, en comparaison à l'os cortical⁹, qui subissait la plus forte régression.

Le remodelage osseux est régulé par deux types de populations cellulaires, les ostéoblastes¹⁰ et les ostéoclastes¹¹. Blaber *et al.* (35) en plus de leur découverte sur la diminution de masse osseuse ont noté une augmentation du nombre d'ostéoclastes et une apoptose accrue des

⁸ L'os trabéculaire ou os spongieux est majoritaire dans les os courts comme les vertèbres. Il est friable, constitué de lamelles osseuses disposées autour de cavités remplies de moelle osseuse rouge. (37)

⁹ L'os corticale est majoritaire dans les os long. Il est poreux et constitue la couche externe de l'os. (38)

¹⁰ Les ostéoblastes sont les cellules qui sont chargées de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse. (39)

¹¹ Les ostéoclastes sont les cellules qui sont chargées de la résorption de la matrice osseuse. (40)

ostéoblastes dans les os des souris. L'étude *in-vitro* d'ostéoblastes et d'ostéoclastes ayant séjourné dans l'espace pendant 5 jours, montre au retour sur terre, dans les ostéoblastes, un dérèglement du cytosquelette¹² avec des microtubules¹³ plus courts et plus courbés, une réduction du nombre et de la taille des jonctions focales¹⁴ ainsi que des noyaux condensés et fragmentés, marque d'apoptose. L'analyse des ostéoclastes quant à elle montre une augmentation de l'activité de résorption comparé au groupe contrôle (44).

L'envoi de cultures d'ostéoclastes et de précurseurs durant 4 à 10 jours dans l'espace lors de la mission FOTON-M3, a mis en évidence une augmentation de l'expression des gènes responsables de l'activation et du fonctionnement des ostéoclastes, comme cathepsine K, MMP9, CLC7 et intégrine β -3 (Figure 11). Afin de s'assurer que ces changements étaient bien dus à l'absence de gravité et non à un autre facteur, des cultures d'ostéoclastes contrôles en centrifugeuse, afin de reproduire la pesanteur, ont été réalisées. Ces ostéoclastes ont montré la même activité que les ostéoclastes contrôles sur terre indiquant bien que les changements observés étaient dus à la microgravité (45).

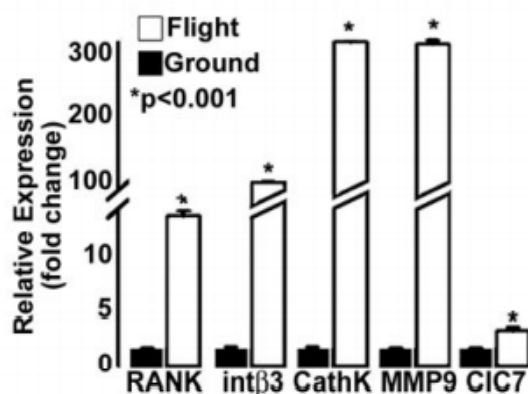


Figure 11 – Etude de l'expression des gènes, en relation avec la résorption osseuse, sur des ostéoclastes ayant passé 4 jours en microgravité par rapport à un groupe contrôle terrestre (45).

D'autre part, Chatani *et al.* (46) ont, eux, envoyé des poissons médaka ainsi que leurs larves dans l'espace lors de deux missions à bord de l'ISS. Ils ont découvert une augmentation de l'expression des gènes spécifiques des ostéoclastes au jour 2 et une augmentation de l'activité ostéoclastiques aux jours 4 et 6.

¹² Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments protéiques s'étendant dans toute la cellule et l'organisant.(41)

¹³ Les microtubules sont des structures cylindriques composées de tubuline faisant partie du cytosquelette.(42)

¹⁴ Les jonctions focales sont des complexes protéiques permettant à la cellule de s'ancre à son milieu. (43)

Quant à eux, Vico *et al.* (47) ont réalisé trois études différentes sur des rats ayant été dans l'espace. Lors de leur première étude, 5 rats ont été envoyés dans l'espace à bord du satellite COSMOS 1514 pendant 5 jours. Une augmentation du nombre d'ostéoclastes par mm² a été notée au niveau des vertèbres thoraciques et lombaires. Lors de leur seconde étude, ils ont envoyé 7 rats à bord de BIOCOSMOS 1667 pendant 7 jours. Au retour sur terre après sacrifice des rats ils ont découvert au niveau de l'os tibial une diminution du volume de l'os trabéculaire de 47 à 55%, de l'épaisseur trabéculaire de 20 à 24% et de la densité trabéculaire de 40 à 43%. En revanche, l'os trabéculaire fémoral au niveau des zones d'insertion musculaire ainsi que les vertèbres n'ont pas montré de changement significatif comparé au groupe contrôle (48). Lors de leur dernière étude, ils ont de nouveau envoyé des rats dans l'espace à bord de COSMOS 2044 pendant 14 jours. Les résultats de cette étude indiquent une augmentation du nombre d'ostéoclastes et de leur activité au niveau de la métaphyse tibiale des rats (49).

Toutes ces études convergent donc vers une augmentation du nombre et une suractivation des ostéoclastes entraînant une résorption osseuse accrue. Les ostéoblastes sont eux sous activés et réduits en nombre entraînant une diminution de la synthèse osseuse. Ces deux facteurs associés créent donc une balance en faveur de la résorption osseuse.

Suite à ces études sur les différentes populations cellulaires de l'os, de nouvelles études ont eu lieu dans le but de découvrir quels médiateurs pouvaient être responsables de la perte de masse osseuse.

Zhang *et al.* (50) lors de leur revue sur les effets du facteur nucléaire Kappa B¹⁵ (NF-κB, initiales en anglais), expliquent qu'une suractivation du NF-κB a été observée dans de nombreuses maladies osseuses tels que la maladie de Paget, l'arthrite rhumatoïde ou encore l'arthrite inflammatoire. C'est pourquoi Zwart *et al.* (52) ont étudié ce facteur chez 10 astronautes ayant passé 12 à 16 jours dans l'espace. Les prélèvements réalisés au retour sur terre montrent une augmentation du taux de NF-κB de 500% par rapport aux valeurs avant décollage (Figure 12). Nakamura *et al.* (53) ont eux comparé l'effet de deux semaines de suspension par la queue chez deux groupes de souris, un pouvant synthétiser du NF-κB et un autre ne pouvant pas (NF-κB^{-/-}). Les images des tibias et des fémurs des souris après ces deux semaines montrent une diminution de 30% de la masse des os chez les souris synthétisant du NF-κB par rapport au groupe ne pouvant pas le synthétiser.

¹⁵ Le NF-κB est une protéine de la superfamille des facteurs de transcriptions impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire. (51)

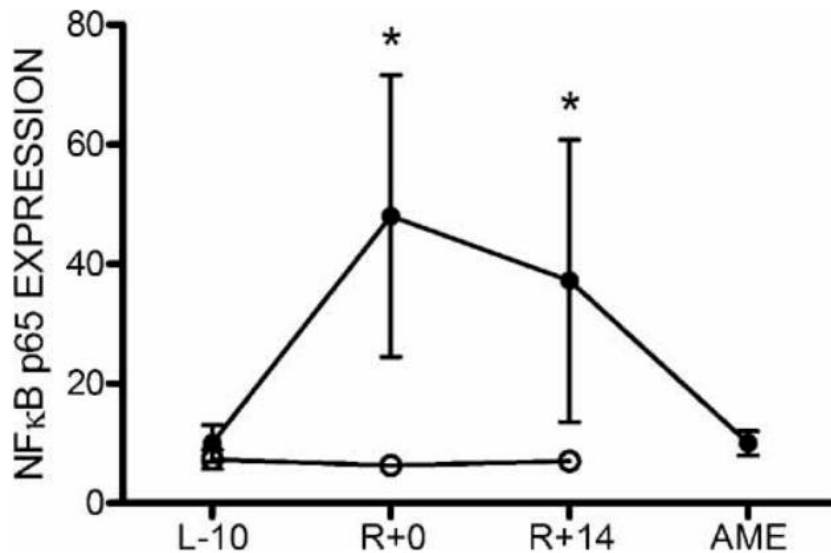


Figure 12 – Expression du NF- κ B dans les monocytes d'astronautes (n=10) ayant passé 12 à 16 jours en microgravité (ronds pleins) comparativement à un groupe contrôle sur terre (ronds vides). L-10, 10 jours avant le décollage ; R+0, 3 à 4 heures après l'atterrissage ; R+14, 14 jours après l'atterrissage ; AME, 3 à 4 mois après l'atterrissage (52).

Frings-Meuthen *et al.* (54) ont étudié un autre facteur qui pourrait être responsable de la perte de masse osseuse, la sclérostine¹⁶. Ils ont réalisé deux études avec des hommes allongés avec la tête à -6° , 8 hommes pendant 14 jours pour la première étude et 7 hommes pendant 21 jours pour la seconde (Figure 13). Les résultats montrent une augmentation du taux de sclérostine tout au long des deux études mais statistiquement significative au milieu des deux études. Une des explications de cette augmentation de sécrétion de sclérostine serait que du fait de la diminution de pression exercée sur les os. Les ostéocytes¹⁷ secrèteraient de la sclérostine en grande quantité afin d'inhiber la synthèse osseuse devenue inutile. De plus, Pelletier *et al.* (57) ont démontré qu'un fort taux de sclérostine serait associé à de l'ostéoporose alors qu'un faible taux de sclérostine serait associé une forte minéralisation osseuse.

¹⁶ La sclérostine est une glycoprotéine synthétisée seulement par les ostéocytes matures présent le long des canalicules. Elle permet de réguler la formation osseuse et la minéralisation en l'inhibant. (55)

¹⁷ L'ostéocyte est la cellule du tissu osseux, elle est issue de l'ostéoblaste et est situé dans le tissu osseux à la différence de l'ostéoblaste. (56)

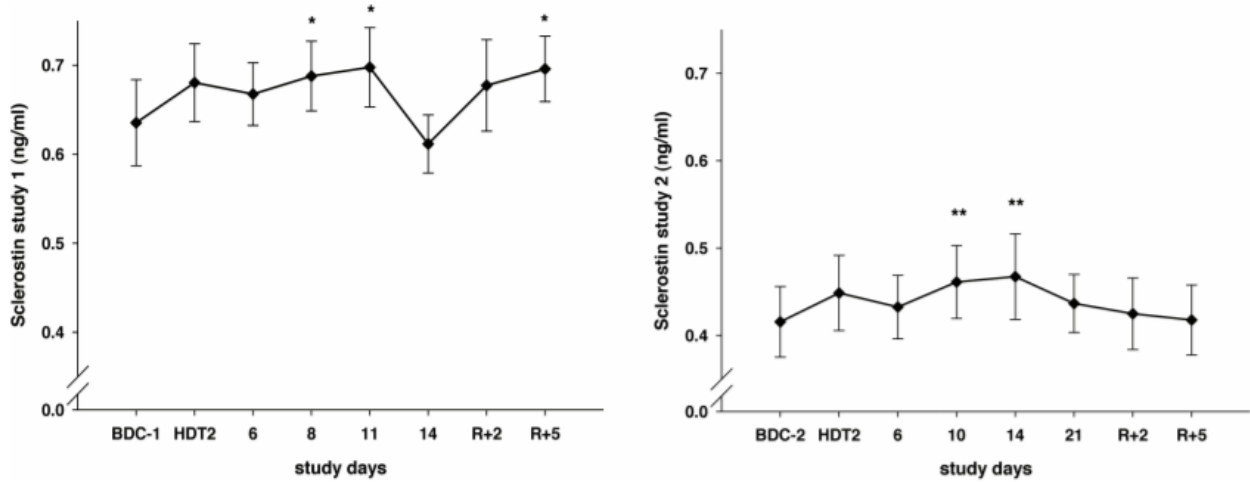


Figure 13 – Evolution du taux de sclérostine pendant deux études de simulation de la microgravité. BDC, premier jour de l'étude ; HDT, jours allongés à -6° ; R, repos après l'étude (54).

Le NF- κ B ainsi que la sclérostine seraient donc deux médiateurs de cette perte de masse osseuse dans l'espace. Ils sont donc deux cibles intéressantes pour le développement de médicaments ou de techniques permettant de diminuer leur synthèse.

Un autre facteur de la perte de masse osseuse serait les radiations ionisantes¹⁸ auxquels les astronautes sont fortement exposés lors de leurs missions et encore plus lorsqu'ils réalisent des sorties extravéhiculaires. Grimm *et al.* 2016 (4) lors de leur revue expliquent que les radiations ionisantes auraient aussi un impact important sur la perte de masse osseuse en perturbant l'expression de certains gènes responsables de l'homéostasie osseuse. De plus, plusieurs études ont montré un effet cumulatif de la microgravité et des radiations ionisantes sur la perte de masse osseuse.

Il est donc maintenant établi que la microgravité entraîne une perte de masse osseuse chez les astronautes. Néanmoins cette perte peut être réduite par la pratique d'une activité physique régulière et par une bonne alimentation. Ainsi, au fur et à mesure des études, de nouveaux mécanismes et de nouvelles explications sont mises à jour afin d'expliquer ce processus. De nouvelles contre-mesures sont donc envisagées dans le but d'annuler totalement la perte de masse osseuse.

Néanmoins, pour le moment la diminution de masse osseuse chez les astronautes est toujours présente. Les os étant constitués en grande partie de calcium (Ca^{2+}), leur destruction entraîne

¹⁸ Le rayonnement cosmique est un rayonnement ionisant, essentiellement issu des étoiles et notamment du soleil.

forcément une augmentation de la calcémie et donc une augmentation de l'élimination de Ca^{2+} au niveau des urines. En effet, Grimm *et al.* (4) lors de leur revue sur l'effet de la microgravité sur les os expliquent que la perte de Ca^{2+} a été montrée via de nombreuses études sur les excréctions urinaires et fécales d'astronautes. De plus, l'étude de Smith *et al.* (58), sur trois astronautes ayant passé 115 jours dans l'espace lors de la mission MIR 18, montre une diminution de l'absorption du Ca^{2+} de 50% et une augmentation de l'excrétion urinaire de Ca^{2+} de 50%. Cette augmentation du Ca^{2+} dans les urines, couplée à une diminution de l'apport en eau, augmente grandement le risque de formation de calculs rénaux : pathologie très invalidante et douloureuse nécessitant des soins et médicaments spécifiques (4). La perte de masse osseuse lors des voyages spatiaux n'a donc pas seulement un impact au retour sur terre avec une augmentation du risque de fracture et d'ostéoporose mais elle a aussi un impact au cours des missions avec la possible survenue de douleurs, notamment au niveau du dos et de pathologies rénales.

2. Atrophie musculaire

Sur terre, nos muscles nous permettent de nous déplacer, de faire des activités et de nous maintenir dans les postures de la vie courante, assis et debout. Les muscles posturaux ou muscles profonds, se contractent par voie réflexe (proprioception) afin de lutter contre la gravité. Dans l'espace, l'absence de gravité conduit à la réduction de la mobilisation de ces muscles. La conséquence est une diminution très forte et très rapide de la masse et de la force musculaire lors des voyages spatiaux. Après une semaine de microgravité lors de la mission SL-3 en 1973, Martin *et al.* (59) ont mesuré chez six rats mâle adulte une perte de 36% de masse musculaire pour le muscle soleus (muscle de la jambe) et de 15% pour le muscle extenseur digitorum longus (muscle extenseur commun des orteils). Lors de la mission STS-32 en 1990, Edgerton *et al.* (60) ont montré une diminution de 16 à 36% de la section transversale du vastus latéralis du quadriceps chez 5 astronautes ayant passé 11 jours dans l'espace.

Après 6 mois passé dans l'espace, Zange *et al.* (61) ont mesuré quant à eux une diminution de 20 à 48% de la flexion plantaire volontaire chez 6 cosmonautes russes. Résultats confirmés par Lambertz *et al.* (62) qui ont mesuré une diminution de 17% de la force de contraction volontaire du muscle responsable de la flexion plantaire, chez 4 cosmonautes, après des missions de 90 à 180 jours. Une augmentation de la raideur musculotendineuse de 25% chez ces 4 même

cosmonautes a aussi été noté. A contrario, la vitesse de raccourcissement des fibres musculaires a subi une augmentation de 31%.

Les mesures par Stein *et al.* (26) de la taille des mollets des astronautes lors des missions russes Salyut 6 et 7 (Figure 14) montrent bien une diminution du volume des mollets au fur et à mesure de l'avancement des missions. La perte très importante au début des missions peut s'expliquer par la redistribution du volume sanguin habituellement contenu dans les jambes vers le haut du corps ainsi que par la perte majeure d'eau dans les premières heures de vol.

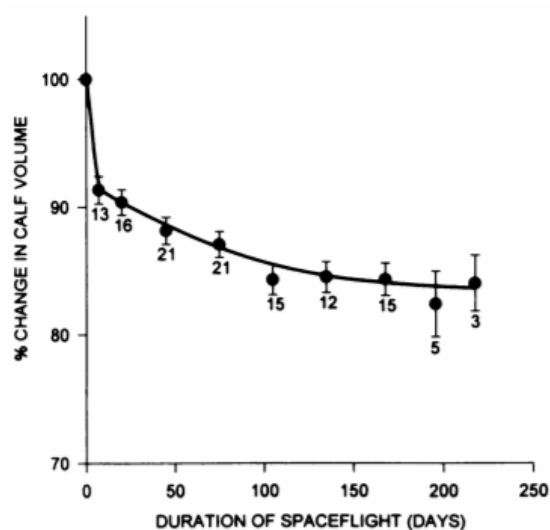


Figure 14 – Variation du volume du mollet des astronautes au cours des mission Salyut 6 et 7. Le nombre de participant à chaque mesure est indiqué (26).

En passant de l'échelle d'organe à celle de la cellule, on observe une diminution de la taille des rhabdomyocytes ainsi qu'une destruction des protéines du muscle tel que l'actine et la myosine (63).

Des biopsies du muscle soléaire d'un astronautes (Figure 15), avant et après un voyage de 17 jours dans l'espace, nous montre bien une forte diminution de la taille des fibres musculaires. Cette diminution passe forcément par une destruction de myofibrilles¹⁹. Ohira *et al.* (65) ont également montré une diminution du nombre de myonoyaux par millimètre de longueur de fibre musculaire dans le muscle soléaire de rat ayant passé 14 jours dans l'espace, ainsi qu'une diminution dans la taille moyenne des myonoyaux par rapport au groupe control sur terre. Cette

¹⁹ La myofibrille est la structure à l'intérieur de la cellule musculaire responsable de sa contraction. (64)

diminution du nombre de noyaux montre bien qu'une destruction de cellules musculaires se produit à cause de la microgravité ainsi qu'une diminution de la taille des cellules restantes.

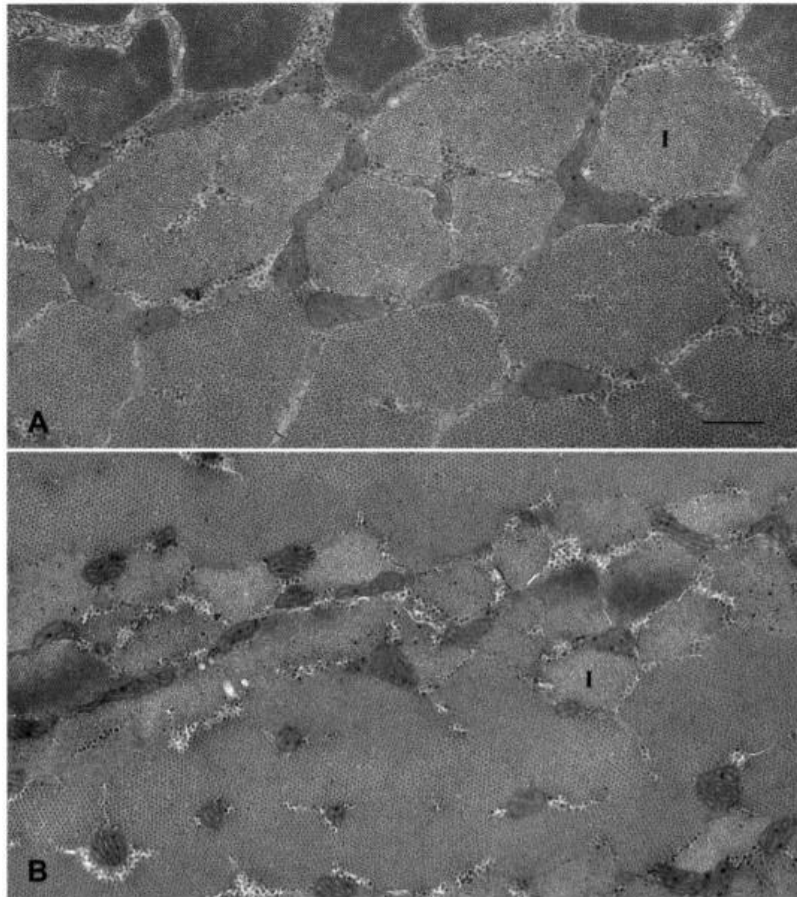


Figure 15 – Coupe transversale au microscope électronique du muscle soléaire d'un astronaute avant (A) et après (B) une mission de 17 jours dans l'espace (63).

Lors de la mission STS-78 comprenant 4 astronautes, (66) il a été observé une réduction de la sensibilité des fibres musculaires au Ca^{2+} . Cela se traduit par une diminution de la contraction musculaire pour un même signal. Il a aussi été noté que la destruction des fibres musculaires touchait plutôt les fibres de type I²⁰. Les fibres de type II²¹, seraient donc épargnées ce qui expliquerait l'augmentation de la vitesse de raccourcissement des muscles après le voyage. Ces résultats concordent avec les précédents travaux de Widrick *et al.* (67) réalisés sur terre et

²⁰ Les fibres musculaires de type I sont présentes en grande majorité dans les muscles posturaux et sont responsables des contractions lentes.

²¹ Les fibres musculaires de type II sont responsables des contractions rapides.

comprenant 8 hommes allongés avec la tête à -6° . Cela semble confirmer l'intérêt de l'utilisation du « repos la tête en bas » comme méthode de référence afin de reproduire les effets de la microgravité sur les muscles.

La recherche des médiateurs à l'origine de la perte de la masse musculaire ont conduit au facteur de transcription le NF- κ B. En effet, les travaux réalisées sur des souris sur terre mais aussi dans l'espace montrent une corrélation entre le taux de NF- κ B et la perte de masse musculaire (50). Ces travaux utilisent notamment des souris pouvant synthétiser du NF- κ B (NF- $\text{Kb}_1^{-/-}$) et des souris ne pouvant pas le synthétiser. Après 6 jours de suspension par la queue, les souris synthétisant le NF- κ B ont montré une diminution de 18% de la masse du muscle gastrocnémien (muscle du mollet) alors que les souris déficientes en NF- κ B n'ont pas montré de diminution significative de la masse musculaire (68). Il serait donc peut être possible de réduire la perte de muscle en agissant directement sur la synthèse de cette molécule. Néanmoins le NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans de très nombreux phénomènes biologiques, donc cibler cette molécule expose à de nombreux effets secondaires, notamment inflammatoires puisque le NF- κ B régule l'expression de nombreuses cytokines.

Toutes ces études montrent une diminution rapide de la masse musculaire après des voyages dans l'espace. Cette perte de muscle est bien sûr liée à la diminution de la gravité cependant elle est aggravée par la malnutrition des astronautes lors des missions. En 1994, Stein *et al.* (26) ont calculé une perte moyenne de 3,5kg chez les astronautes lors des voyages de 6 à 12 jours. Ils ont également observé un déficit énergétique majeur avec une diminution moyenne de l'apport journalier de 1000 Kcal. Plus récemment, Zwart *et al.* (69) en étudiant 25 astronautes ayant fait des missions sur l'ISS de 2000 à 2013, montrent que les astronautes ne consomment en moyenne que 80% de l'apport calorique recommandé par l'OMS. Cette diminution de l'apport calorique s'explique par les phénomènes liés au mal des transports spatiaux ou « space motion sickness » mais aussi par la perte d'appétit consécutive au dérèglement hormonal régulant l'appétit et la diminution du goût et de l'odorat.

Aujourd'hui, grâce aux connaissances acquises depuis le début des voyages spatiaux, les astronautes sont beaucoup plus encadrés sur le plan nutritionnel et physique. Des machines de musculation et notamment un tapis roulant ont été installés à bord de l'ISS avec des obligations pour les astronautes de faire de l'exercice physique presque tous les jours dans le but de réduire au maximum la perte de masse musculaire. Ces programmes d'exercices apportent de grands

bénéfices mais ils ne permettent pas une sauvegarde totale de la masse musculaire de départ (70).

C. Le tube digestif

1. Temps de transit

Le temps de transit est un des facteurs importants de l'absorption des médicaments. Toute accélération du transit entraîne une diminution de l'absorption d'un médicament. Inversement, tout ralentissement permet un temps de contact plus long entre le médicament et la muqueuse digestive conduisant à une absorption plus importante. Les données issues de l'étude du transit sont parfois contradictoires. Prakash *et al.* (6), en utilisant comme modèle d'étude 10 hommes en position allongée avec la tête à -6° pendant 5 jours, ont montré une diminution du temps de transit au niveau de l'intestin grêle due à une accélération des mouvements intestinaux. Ils ont aussi montré une augmentation du poids des selles indiquant une diminution du temps de transit au niveau du colon.

Des résultats similaires ont été obtenus par Afonin *et al.* (71) en utilisant comme modèle 6 hommes en immersion dans l'eau pendant 5 jours. Ils ont également observé un retard des selles traduisant un ralentissement du transit au niveau du colon. Ce retard pourrait s'expliquer par la difficulté et l'inconfort de défécation lors de l'immersion dans l'eau.

Bien que les modèles expérimentaux soient différents, les deux études précédentes indiquent : une accélération du transit au niveau de l'intestin grêle et un ralentissement au niveau du colon. Ces résultats semblent être en contradiction avec les observations faites par Lane *et al.* (25). Ces auteurs en se basant sur des travaux non publiés de Groza 1988 (sur le temps de transit, bouche à caecum, de lactulose ingérée), ont comparé les temps de transit chez six hommes volontaires sains en position ambulatoire classique puis en position allongée avec la tête à -6° pendant 10 jours. Les temps de transit mesurés (74,1 +/- 19,9 minutes en ambulatoire contre 120,8 +/- 42,3 minutes après les 10 jours allongé à -6°) montrent une augmentation du temps de transit global de plus de 50%. Ces résultats concordent avec l'augmentation de la biodisponibilité de la prométhazine observée après les quarante-huit heures à -6° (72). Ce médicament étant absorbé en majorité au niveau de l'intestin grêle, cette augmentation de

biodisponibilité est sûrement due à un temps de transit augmenté et donc un temps de contact prolongé.

L'analyse de travaux portant sur la variation du temps de transit, sur terre, entre la position debout, assise et allongée, indépendamment de l'apesanteur a permis de conclure à une augmentation du temps de transit en position allongée (72). Par extrapolation, il est donc probable que dans l'espace la position du corps ait également un impact. Cependant pour le moment, aucune donnée provenant d'étude en microgravité ne permet de l'affirmer. Ces résultats sont renforcés par la modélisation mathématique du transit digestif en l'absence de gravité (73), qui prédit une augmentation du temps de transit.

Le temps de transit a fait l'objet de nombreux travaux, cependant l'absence de standardisation des protocoles rend difficile voire impossible les comparaisons entre études et encore moins avec la réalité dans l'espace. Il faudrait donc essayer de standardiser les protocoles autour d'une méthode, définie comme le modèle terrestre de référence, pour l'extrapolation des résultats obtenus. De plus, il faudrait surtout qu'au moins une étude soit réalisée directement dans l'espace afin d'approfondir nos connaissances sur le sujet, qui à ce stade sont encore très faibles.

2. Vidange gastrique

La vidange gastrique influence le délai séparant la prise du médicament et son absorption au niveau de l'intestin. Tout retard dans la vidange entraîne forcément un allongement de ce délai. Comme pour le temps de transit, les études sur le temps de vidange gastrique divergent. Prakash *et al.* (6) en utilisant comme modèle 10 hommes en position allongée avec la tête à -6° pendant 5 jours et Afonin *et al.* (71) par l'utilisation de l'immersion dans l'eau pendant 5 jours, n'ont pas observé de variation dans la vitesse de vidange gastrique par rapport au groupe contrôle. En revanche, Anvari *et al.* (74) en comparant chez le temps de vidange gastrique entre la position assise et la position allongée sur le côté gauche, montrent un temps de vidange plus rapide en position assise. Harm *et al.* (75) en étudiant chez trois astronautes en mission spatiale, l'activité myoélectrique gastrique après un repas, ont observé une diminution de l'activité myoélectrique gastrique au premier jour de vol avec un retour à la normale au 3^{ème} jour (Figure 16). Cependant, ils ont observé des différences interindividuelles avec notamment chez un des trois astronautes une activité myoélectrique diminuée avant le départ ainsi qu'un retour plus précoce à une

activité myoélectrique normale chez l'un des trois astronautes lors du premier jour de vol. Il faut également préciser que deux des trois astronautes ont eu des périodes de nausées ou de vomissements, cela a très certainement modifié l'activité myoélectrique !

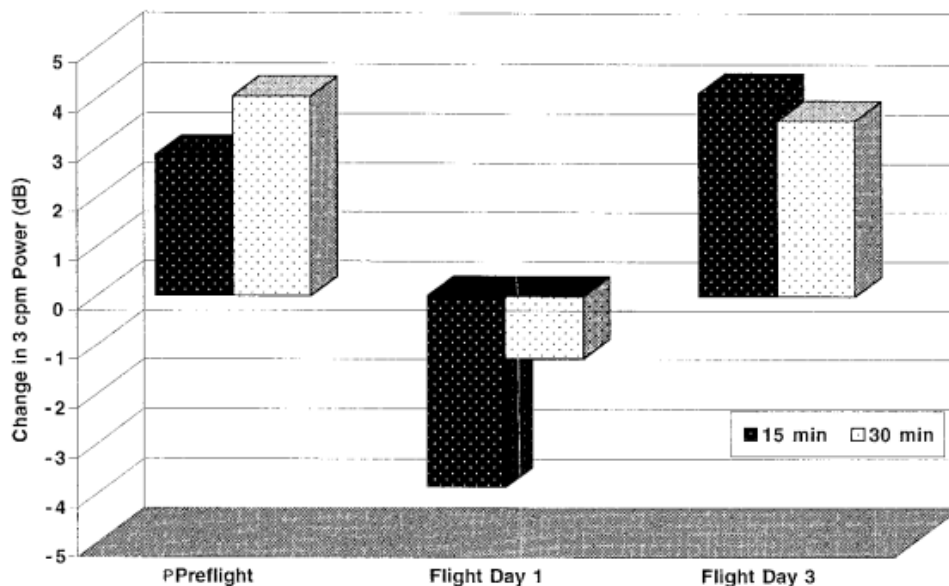


Figure 16 – Variation moyenne de l'activité myoélectrique gastrique postprandiale chez 3 astronautes lors des premiers jours de missions (75).

Il apparaît clairement que les protocoles influencent les résultats expérimentaux. Cela conduit notamment pour les études terrestres à des résultats qui s'opposent. Même si la question de la vidange gastrique a fait l'objet d'une étude dans l'espace, le faible nombre de participants ainsi que la courte durée de l'étude ne permettent pas d'en tirer des conclusions solides. De nouvelles approches plus harmonisées seraient nécessaires afin d'affiner nos connaissances sur le sujet.

3. Muqueuse intestinale et microbiote

La muqueuse intestinale est le principal lieu d'absorption des médicaments au niveau du tractus digestif. Toutes variations dans sa structure entraîneraient des modifications d'absorption et par conséquent une augmentation du risque toxique ou à l'opposé une baisse d'efficacité. La culture de cellules de l'épithélium intestinal sur « rotating wall vessel » ou cuve à paroi tournante, appareil permettant de simuler l'absence de gravité, a eu pour effet de diminuer le nombre de

protéines de jonction entre les cellules et d'augmenter la perméabilité intestinale lors d'une exposition à des molécules telle que l'alcool (76).

Pour beaucoup de médicaments, l'absorption au niveau de la muqueuse digestive se fait par diffusion. Le facteur principal permettant l'absorption est donc la différence de concentration entre la lumière digestive et le sang. Si le flux sanguin au niveau digestif augmente, il y a maintien d'un gradient important et l'absorption du médicament est plus importante. C'est en tout cas l'hypothèse que font Gandia *et al.* (72) à partir de leurs travaux, sur la résistance périphérique en fonction de la position du corps, pour expliquer l'éventuelle augmentation de l'absorption intestinale dans l'espace. Ils observent une diminution de la résistance périphérique, en dessous des valeurs des positions assise et debout, après s'être allongé pendant 10 min. Ce résultat est également obtenu après six heures en position allongée avec la tête à -5°. Il est donc possible d'en extrapoler une augmentation du flux sanguin au niveau gastrique dans l'espace.

Le microbiote faisant partie intégrante du tube digestif, ses modifications auront un impact sur son fonctionnement. Bien que peu d'étude aient été réalisées, il semble que l'absence de gravité peut modifier le microbiote. Ainsi après 340 jours dans l'espace, il a été observé une diminution de la production, par le microbiote intestinal, de molécules anti-inflammatoires comme l'acide 3-indolepropionique²² (78). De plus, En 2020 il a été envisagé que la variation des populations bactériennes dans le microbiote pourrait être en cause dans l'ostéoporose ou encore dans la perte de masse musculaire sur terre (79). Sachant l'influence de l'apesanteur sur ces deux paramètres physiques, il apparait intéressant de s'interroger sur la variation du microbiote dans l'espace, dans le but de peut-être trouver des parades à la perte de masse osseuse et musculaire subie par les astronautes.

²² L'acide 3-indolepropionique est le plus puissant piègeur de radicaux hydroxyles qui est synthétisé chez l'homme. De plus, il élimine les radicaux sans générer par la suite de composés intermédiaires réactifs et pro-oxydants. Il est produit de manière endogène par le microbiote humain et notamment par l'espèce *Clostridium sporogenes* (77).

D. Altérations enzymatiques et métabolisme

Les voies métaboliques du corps humain comme celles du glucose ou des lipides mais aussi celles des médicaments ont été très étudiées et sont pour la plupart connues même s'il reste encore quelques zones d'ombres. Mais qu'en est-il de ces métabolismes une fois le corps soustrait à la gravité ? C'est ce qu'ont essayé de découvrir plusieurs équipes de chercheur en utilisant comme modèle d'étude des rats suspendus par la queue pendant 14 jours. Liu *et al.* (80) ont étudié 1826 protéines de la muqueuse du jéjunum. Parmi ces protéines, 335 ont vu leurs niveaux d'expression modifiés : 190 étaient augmentées et 145 étaient diminuées (Figure 17). Deux prélèvements ont été réalisés, le premier après 7 jours et le deuxième après 14 jours. Cela a révélé l'influence de la durée d'exposition à la microgravité. En effet, certaines protéines augmentées à 7 jours étaient diminuées à 14 et réciproquement.

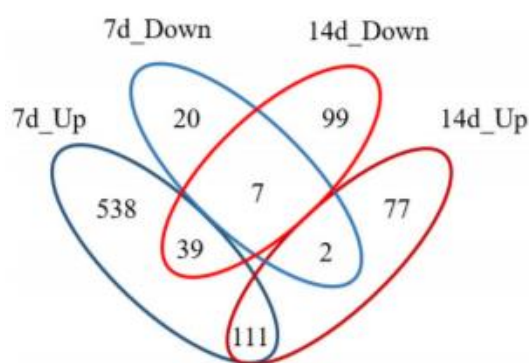


Figure 17 – Comparaison de l'expression de protéines dans la muqueuse du jéjunum de rat, à 7 et 14 jours de simulation de la microgravité (80).

Les protéines étudiées étaient très variées avec des implications dans des procédés métaboliques, des régulations biologiques, des réponses à des stimulus, l'organisation et la synthèse de composés cellulaires, etc... et avec des actions catalytiques, de liaison, de transport, de régulation de fonctions moléculaires, d'activité moléculaire structurale, etc...(Figure 18)(80).

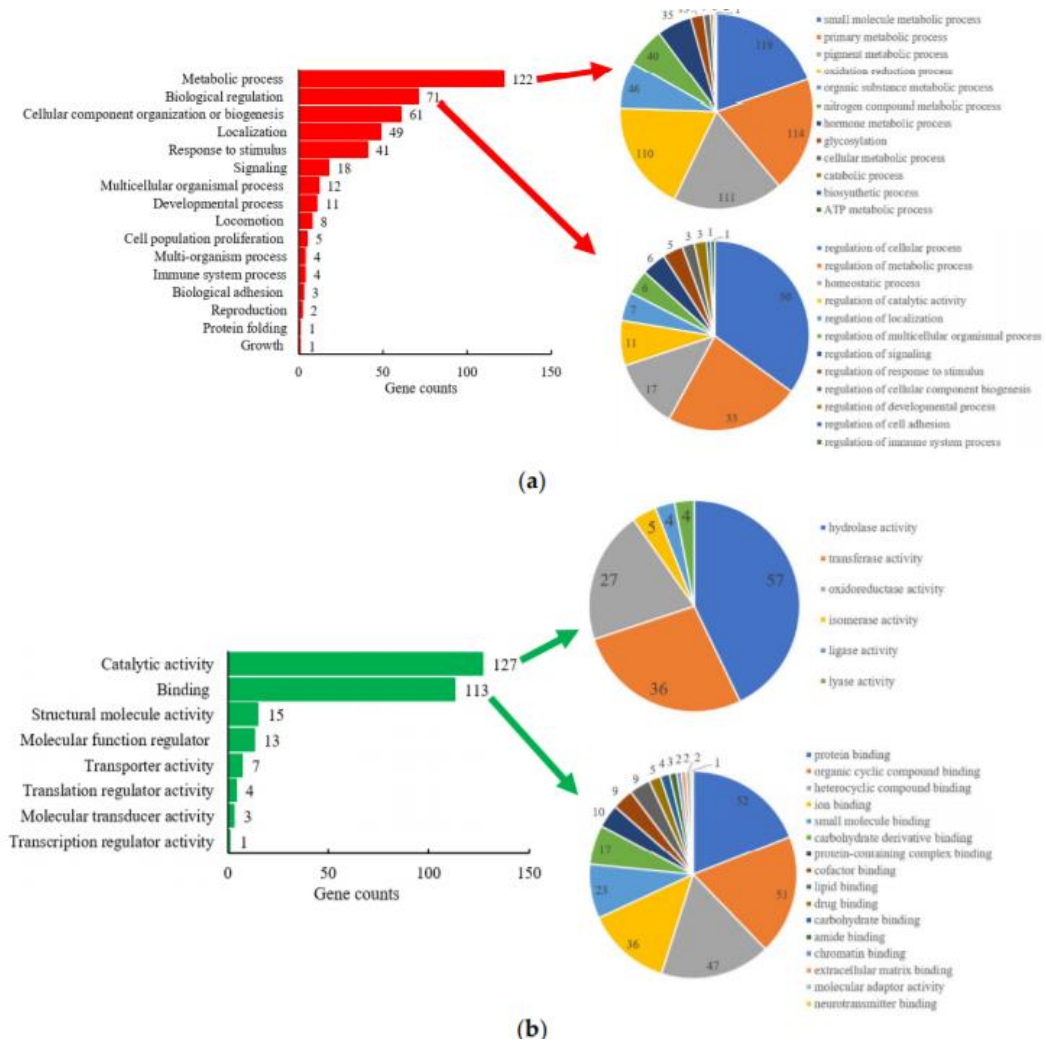


Figure 18 – Voies biologiques (a) et activités moléculaires (b) des protéines ayant subi une variation lors de la simulation de la microgravité sur des rats (80).

Cette approche semble indiquer que la microgravité peut influencer beaucoup de voies métaboliques intestinales comme : le métabolisme des acides aminés, du glucose et des xénobiotiques.

L'influence sur le métabolisme glucidique est renforcée par la mise en évidence de l'augmentation du taux de glucose dans le sang ainsi que la diminution de la synthèse d'insuline (80).

Ils ont aussi remarqué un dérèglement du métabolisme des acides aminés et notamment de certains acides aminés essentiels, la β -alanine, la L-leucine, la L-isoleucine et la L-valine dû notamment à l'augmentation de l'expression de la famille des aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (80).

Cette étude nous révèle que certains métabolismes pourraient être altérés lors du voyage de l'homme dans l'espace. Il est donc nécessaire de réaliser des études supplémentaires pour en découvrir davantage surtout dans l'objectif de voyages au long cours. Dans la suite de cette partie je me concentrerai sur le métabolisme des médicaments.

1. Enzymes de phase I

Les enzymes de phases I ou phase de fonctionnalisation sont les premières enzymes à agir dans le métabolisme de xénobiotiques. Leur rôle est de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile en modifiant ou ajoutant des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse (81). Les principales enzymes de phase I sont les cytochromes P450 (CYP), l'alcool déshydrogénase (ADH) et les flavines contenant une monooxygénase (FMO, initiales en anglais)²³.

a. Cytochromes P450

Les cytochromes P450 sont les principales enzymes de la phase I du métabolisme des médicaments. Tous changements dans leurs expressions ou leurs activités entraînent des variations dans les concentrations plasmatiques et les temps d'élimination des médicaments. Des études ont donc été menées pour voir qu'elle était l'impact de la microgravité sur les cytochromes.

Dans leur étude utilisant des rats suspendus par la queue pendant 14 jours, Liu *et al.* (80) ont étudié l'expression de différents cytochromes au niveau du jéjunum. Ils ont observé une diminution de l'expression des cytochromes après 14 jours de microgravité simulée. Les résultats des quatre principaux cytochromes sont exposés dans la (Figure 19). Une diminution de l'expression des CYP 1A2, 2D1 et 3A4 respectivement de 33,16%, 21,93% et 48,49% a été observée. Le CYP2E1 quant à lui n'a pas montré de baisse significative de son expression.

²³ Les flavines contenant une monooxygénase (FMO) sont une famille d'enzymes microsomales dépendantes du NADPH qui catalysent l'oxygénation d'azote, de soufre et de phosphore nucléophile, d'autres produits chimiques, de médicaments et de substrats endogènes contenant des hétéroatomes. (82)

Malheureusement cette étude traite seulement l'expression des cytochromes et non pas leur activité et ne concerne que les cytochromes présents au niveau du jéjunum et non pas ceux présents au niveau du foie, organe principal du métabolisme des xénobiotiques.

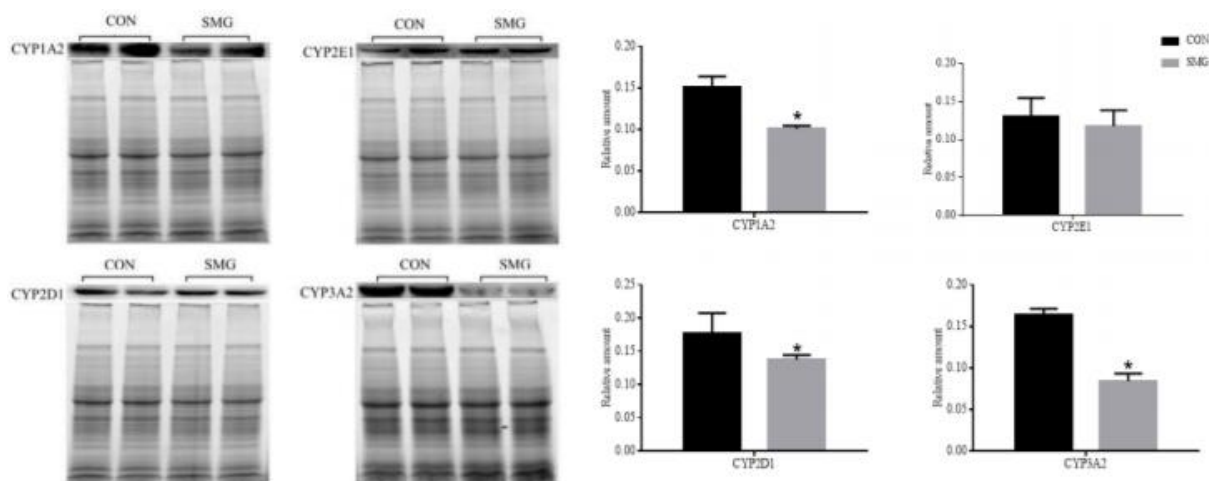


Figure 19 – Quantifications par Western-blot des cytochromes 1A2, 2E1, 2D1 et 3A2 dans l'intestin grêle de rats après 14 jours de microgravité simulée. CON, groupe contrôle (80).

Il existe des travaux ciblant les CYP hépatiques. En effet, lors de la mission SLS-2 (administration nationale de l'espace et de l'aéronautique (NASA, initiales en anglais), 1993) l'un des sujets d'étude était l'influence de la microgravité sur les CYP hépatique de rat (83). Les résultats montrent une diminution significative du nombre de cytochrome au niveau du foie après 14 jours de vols (Tableau 1). Données qui sont en concordance avec celles de Liu *et al.* (80) permettant de valoriser la suspension de rat par leur queue comme une technique terrestre potentielle de référence en ce qui concerne l'étude des cytochromes.

Tableau 1 – Effet de la microgravité sur les enzymes métabolisant les xénobiotiques, extraites des intestins grêles et des foies de rats lors de missions SLS-1 et SLS-2 (83).

	<i>SLS-1 experiment (9-day flight)</i>		<i>SLS-2 experiment (14-day flight)</i>	
	<i>Control</i>	<i>Flight</i>	<i>Control</i>	<i>Flight</i>
Small Intestine				
Microsomal glutathione-S-transferase (nmol/min/mg protein)	13 ± 1	36 ± 3†	23 ± 2	24 ± 1
Cytosolic glutathione-S-transferase (nmol/min/mg protein)			154 ± 7	166 ± 7
Liver				
CYP450 (nmol/mg protein)			0.59 ± 0.03	0.52 ± 0.01†
Microsomal glutathione-S-transferase (nmol/min/mg protein)			142 ± 12	131 ± 7
Cytosolic glutathione-S-transferase (nmol/min/mg protein)			635 ± 47	694 ± 34

*Values are means ± SEM of five (SLS-1) or six (SLS-2) animals.

†*P* < 0.05, significantly different from the control group.

Les cytochromes hépatiques des rats ont également fait l'objet de travaux à bord de Cosmos 1887 pendant 14 jours (84). Une diminution de la quantité de cytochromes P450 par gramme de foie a été notée (1,58nmol/g dans l'espace contre 2,54nmol/g pour le groupe contrôle). Il est important de noter que les rats n'ont pas été sacrifiés tout de suite après l'atterrissage comme prévu par le protocole mais seulement 2 jours plus tard à cause d'un incident survenu lors de l'atterrissage.

Les précédents travaux semblent démontrer l'effet négatif de la microgravité sur l'expression des CYP. Cependant, il existe des données contradictoires. Ainsi Chen *et al.* (85) en étudiant les CYP hépatiques de rats suspendus par la queue pendant des périodes allant de 3 à 21 jours, ont observé une tendance générale à l'augmentation du taux d'ARN messagers codant des cytochromes P450. Ils ont pour cela mesuré les taux d'ARN messagers codant les CYP 1A2, 2C11, 2D1, 2E1 et 3A2 (Figure 20). Bien que le taux d'ARN messenger n'est pas forcément corrélé au taux d'expression des CYP, il est quand même possible d'en extrapoler une certaine augmentation du nombre de CYP dans le foie de ces rats après les périodes de microgravité simulée.

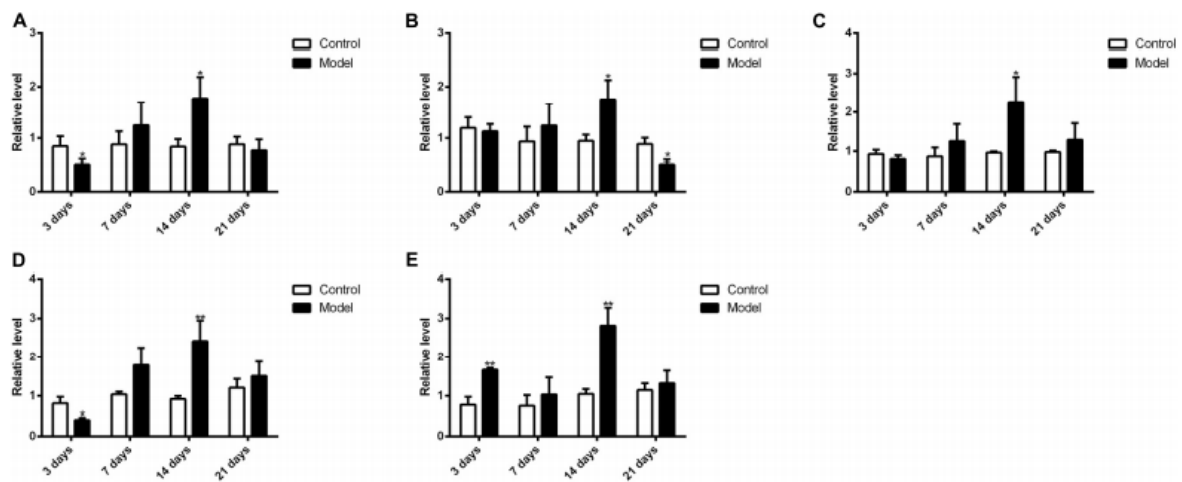


Figure 20 – Quantification des ARN messagers codant pour les cytochromes 1A2, 2C11, 2D1, 2E1 et 3A2 au niveau du foie de rat suspendu par la queue pendant 14 jours. N=6 (85).

Bien que cette dernière étude jette un doute quant à l'expression des CYP dans l'espace. Il faut se rappeler que la seule étude ayant été réalisée dans l'espace montre une diminution de leur expression. Il est donc plus probable que ce soit cette dernière qui se rapproche le plus de la réalité. Toutes les études précédemment citées ont été réalisées sur des rongeurs. Même s'il est

possible d'extrapoler les résultats à l'homme, il faut rester prudent. Il serait donc utile de réaliser des travaux sur l'homme dans le but d'avoir des résultats plus proches de la réalité.

b. ADH et FMO

L'alcool déshydrogénase (ADH), métabolise les alcools et les aldéhydes, l'alcool le plus connu étant l'éthanol. Lorsque l'ADH métabolise l'éthanol, il n'y a pas ou très peu de radicaux libres²⁴ de formés. Mais lorsque l'activité de l'ADH est dépassée, le CYP2E prend le relai du métabolisme de l'éthanol. La métabolisation de l'éthanol par le CYP2E1 entraîne la production de radicaux libres comme l'anion superoxyde O_2^- ou l'oxygène singulet O_2^* et d'acétaldéhyde²⁵. Ce qui peut conduire à des dommages oxydatifs ainsi qu'à une neurotoxicité liée à l'acétaldéhyde. Lors de leur étude avec des rats suspendus par la queue, Liu *et al.* (80) ont remarqué une réduction de plus de 38% de l'activité de l'ADH au niveau de l'intestin grêle des rats (Figure 21). Il est clair que ces résultats restent à confirmer. Cependant cette forte diminution de l'activité de l'ADH doit alerter sur les conséquences possibles chez les humains dans l'espace.

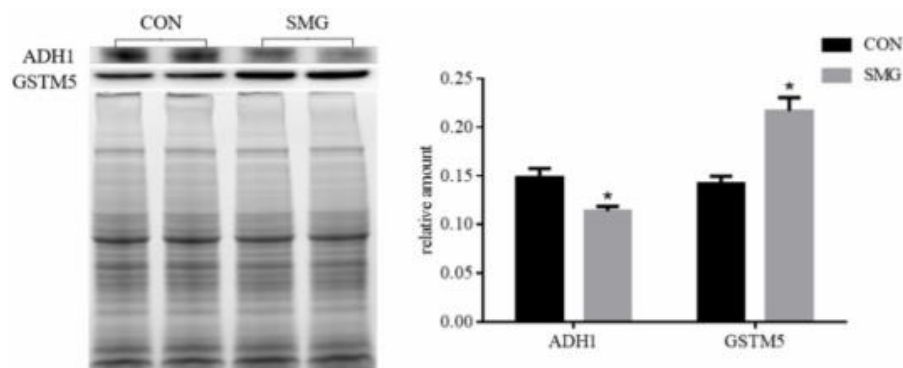


Figure 21 – Quantification par Western-blot de l'alcool déshydrogénase 1 (ADH1) et de la glutathion S-transférase mu 5 (GSTM5) dans l'intestin grêle de rat après 14 jours de simulation de la microgravité. Con, groupe contrôle (80).

²⁴ Un radical libre est un fragment obtenu par scissions d'une molécule et qui possède un électron célibataire, non apparié, ce qui lui confère une grande réactivité chimique. C'est donc une molécule instable très réactive avec les molécules environnantes (86).

²⁵ L'acétaldéhyde est une substance classée possiblement cancérigène pour l'homme par le CIRC (groupe 2B) (87).

Pour finir, Liu *et al.* (80) ont aussi remarqué une augmentation de l'activité des FMO et notamment de la FMO5. Ils ont aussi noté une diminution de l'activité de l'aldéhyde oxydase 2, un sous type de l'aldéhyde oxydase métabolisant elle aussi les xénobiotiques.

2. Enzymes de phase II

Les enzymes de phase II ou phase de conjugaison sont les secondes enzymes à intervenir dans le métabolisme des xénobiotiques. Leur rôle est de transformer les métabolites préalablement rendus hydrophiles lors de la phase I en des métabolites hydrosolubles donc éliminables par voie rénale (81). Le principal mécanisme à intervenir est la glucuronoconjugaison via les glutathion-S-transférase (GST).

Les GST, permettent la conjugaison au glutathion et élimination des métabolites de phase I produits notamment suite à l'action des CYP sur des xénobiotiques. Si la conjugaison n'a pas lieu, les métabolites seront susceptibles de causer des dommages aux cellules. Les GST sont donc un système de protection ubiquitaire. Plusieurs sous-types de GST existent, Liu *et al.* (80) en ont étudié cinq. Ils ont remarqué qu'après 14 jours de microgravité simulé (suspension caudale de rats), l'activité de la GSTM5 et la GSTM1 était augmentée mais celle des GSTA2, A4 et A5 était diminuée. Ils ont aussi montré qu'après 9 jours il y avait une augmentation générale de l'activité des GST intestinales. Cependant après 14 jours il n'y avait plus de changement significatif par rapport aux valeurs de références. Il serait donc possible que l'activité des GST varie en fonction du temps passé en microgravité avec peut-être un retour à la normale au bout d'un certain délai. Les expériences réalisées sur des rats dans l'espace lors des missions SLS-1 et SLS-2, pendant 9 et 14 jours, permettent de confirmer cette hypothèse. En effet, Rabot *et al.* (83) montrent que l'activité des GST est globalement augmentée au début de l'exposition à la microgravité puis redevient normale au bout de deux semaines (Tableau 1).

Bien qu'il existe peu d'études en particulier dans l'espace, il semble que la microgravité influence l'expression des enzymes du métabolisme. Sachant que ces enzymes sont un facteur fondamental dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament et donc dans son efficacité ou sa toxicité. Ces résultats sont à approfondir surtout si l'on fait référence aux voyages dans l'espace au long cours (Mars). En effet ces très longs voyages s'accompagnent forcément de l'augmentation de la probabilité de l'utilisation de médicaments.

E. Le système hématopoïétique

1. Globules rouges

Le volume sanguin subit de nombreuses modifications du fait de l'absence de gravité. Les globules rouges faisant partie intégrante du volume sanguin, il est probable qu'ils subissent aussi des modifications. En effet, lors des missions SLS-1 et 2, une diminution du nombre de globules rouges a été notée après 14 jours dans l'espace (18). Cette diminution a également été constatée lors de plusieurs missions américaines et soviétiques (25) (Figure 22). Par ailleurs, lors des premières missions spatiales américaines, une diminution de l'hématocrite des astronautes au retour sur terre a été observée (88). Cependant Udden *et al.* (89) ont remarqué, au cours des deux premiers jours de la mission SLS-1, une augmentation de l'hématocrite chez les trois astronautes y participant. Sachant que le volume plasmatique diminue fortement et rapidement, cette hausse transitoire de l'hématocrite peut s'expliquer par l'hémoconcentration. La conséquence est une baisse réflexe de l'hématocrite, qui peut s'expliquer par deux phénomènes : une diminution du nombre de globules rouges et/ou une diminution de la taille des globules rouges. Lors des missions Apollo, Skylab et SLS-1, une diminution de la masse des globules rouges a été remarquée. Et lors d'une synthèse des données de missions américaines et soviétiques durant de 24 à 350 jours, une diminution de 20 à 30% de la masse des globules rouges a aussi été notée (25).

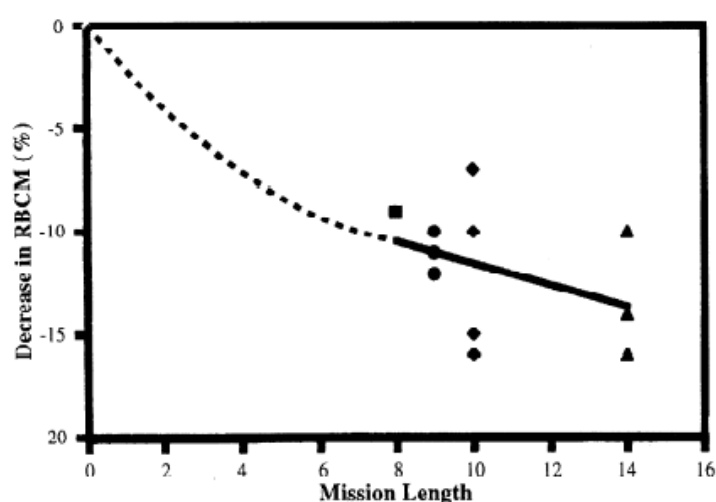


Figure 22 – Diminution de la masse des globules rouges en fonction de la durée d'exposition à la microgravité. Données de 4 missions différentes, SLS-2 (triangle), SL-1 (rond), SLS-1 (losange) et STS 41-B (carré). RBCM, masse des globules rouges (18).

Cette baisse de la masse des globules rouges s'explique par la diminution du nombre de réticulocytes circulant comme observé lors des missions Apollo et Skylab (18). La baisse des réticulocytes s'explique dans un premier temps par leur destruction, du fait de leurs grandes tailles et masses comparativement aux globules rouges matures. Il en résulte, une diminution voire l'arrêt presque total de leur production.

L'érythropoïétine (EPO) est un des facteurs clef dans la production des réticulocytes, or il a été noté lors des deux missions, Apollo et Skylab (18), mais aussi lors d'autres missions américaines et soviétiques (25), que son taux sanguin baissait lors des voyages spatiaux. Ce taux a été décrit en forte augmentation lors du retour sur terre permettant ainsi d'augmenter le nombre de réticulocytes chez les astronautes 6 jours après leur retour sur terre. Le retour du taux d'EPO aux valeurs d'avant la mission se faisant au bout de 9 jours (25). Le retour à la normale de tous les paramètres hématologiques ne se faisant que 1 mois et demi à 2 mois après le retour sur terre.

Durant les voyages spatiaux l'augmentation du taux de ferritine circulant traduit, elle aussi, une destruction des globules rouges qui relarguent, dans le sang, la ferritine qu'ils contiennent. Parfois, le taux de ferritine n'est toujours pas revenu à la normale chez les astronautes, 6 jours après leur retour sur terre (25).

L'augmentation du nombre de globules rouges par litre de sang lors de la mission SLS-2 a pu néanmoins générer quelques doutes quant aux résultats des études précédemment citées (Figure 23). Cependant cette augmentation peut facilement être expliquée, d'une part, par une très forte diminution du volume plasmatique du fait de la déshydratation des astronautes et d'autre part, par le temps nécessaire au corps humain pour démarrer la destruction des globules rouges circulants. De plus, la diminution du volume globulaire moyen (MCV, initiales en anglais) ainsi que l'augmentation de l'hémoglobine va dans le sens des autres résultats cités plus haut (18).

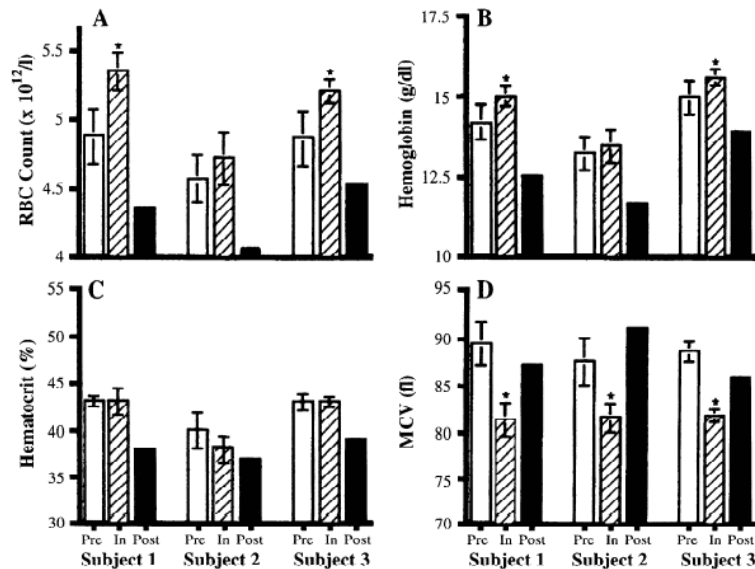


Figure 23 – Données hématologiques de 3 astronautes lors de la missions SLS-2. A, Nombre de globules rouges. B, Taux d’hémoglobine. C, Hématocrite. D, Volume moyen des globules rouges. RBC, globules rouges ; MCV, volume globulaire moyen ; Pre, avant le décollage ; In, pendant la mission ; Post, après le retour sur terre (18).

Il est donc très fortement probable que l’adaptation du volume sanguin à la microgravité passe par une destruction des globules rouges, et notamment des réticulocytes, dans le but de compléter la diminution du volume plasmatique déjà observée et d’arriver à un volume sanguin compatible avec le mode de vie spatial.

2. Immunologie

a. Système immunitaire

Le système immunitaire est un acteur clé de notre défense contre toutes sortes d’infections qu’elles soient virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques. Il est donc très important que celui-ci soit efficace surtout dans un milieu confiné comme une station spatiale. Il semble que cela ne soit pas le cas. En effet, une rétrospective des premières missions Apollo a montré que la moitié des astronautes de retour de ces missions ont contracté une infection virale dans la semaine qui a suivi leur retour sur terre (90). De plus, récemment, lors de leurs études sur 17 astronautes ayant participé à 9 missions différentes, Mehta *et al.* (91) ont noté une réactivation d’un ou plusieurs virus tel que (Epstein-Barr (EBV), varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus)

sur 14 des 17 astronautes. Ces résultats montrent une forte augmentation de l'incidence de réactivation par rapport au groupe contrôle sur terre composé de 8 personnes.

A la suite des infections au retour des missions Apollo, des travaux ont été menés dans le but de comprendre pourquoi les astronautes tombaient malades et surtout si cela venait d'une diminution de l'immunité. Pour cela, ce sont les organes lymphoïdes de rats qui ont fait l'objet d'étude dans l'espace (92). Il a été constaté qu'après 3 semaines en microgravité le poids de la rate et du thymus des rats était significativement réduit accompagné d'une diminution du nombre de lymphocytes. Les organes lymphoïdes de ces rats ont retrouvé leurs tailles et structures normales 27 jours après le retour sur terre. Ces résultats ont été confirmés par la suite par des travaux montrant une hypoplasie des organes lymphoïdes chez des souris (93,94). Il est donc possible d'en déduire que la microgravité induirait une hypoplasie des organes lymphoïdes et que celle-ci est réversible au retour sur terre.

De façon contradictoire, Guéguinou *et al.* (95) montrent une augmentation du nombre de neutrophiles circulants juste après le retour sur terre des astronautes, ce qui traduirait une augmentation de l'activité des organes lymphoïdes. Néanmoins, les auteurs de cette revue expliquent ce phénomène par le stress provoqué par le voyage retour, qui entraînerait la mobilisation des neutrophiles de la moelle osseuse vers le sang circulant.

Depuis les années 70 et l'étude de Durnova *et al.* (92), les avancées majeures faites dans le milieu de l'aérospatiale et de la science ont permis de cibler une ou plusieurs populations cellulaires. Ainsi Kaur *et al.* (96) ont étudié les monocytes/macrophages de 25 astronautes ayant participé à 4 missions différentes, allant de 5 à 11 jours. La numération des monocytes/macrophages au retour sur terre a montré une augmentation du nombre de cellules chez tous les astronautes de la mission de 5 jours. Ce nombre revenant à la normale 3 jours après le retour sur terre. Pour les trois autres missions, aucune variation n'a été signalée. En plus de regarder s'il y avait une variation du nombre, ces chercheurs ont aussi étudié l'activité des monocytes/macrophages au retour sur terre. La phagocytose a été mesurée par la capacité des macrophages à englober des *Escherichia coli*. Les résultats montrent une forte diminution de la capacité de phagocytose des monocytes/macrophages des astronautes 3 jours après leur retour sur terre (Tableau 2). Néanmoins, ces résultats sont étonnants puisque les prélèvements réalisés 3 heures après leur atterrissage ne montrent eux aucune variation par rapport au groupe contrôle. Ainsi que par rapport aux prélèvements réalisés avant la mission. En plus de la capacité de phagocytose, les capacités de dégranulation et de « burst » oxydatif ont aussi été

étudiées. Aucune variation n'a été notée. Une variation a par contre été observée en ce qui concerne le nombre et le type de protéines de surfaces des monocytes (Figure 24). Mais encore une fois, les résultats semblent très étonnants puisque le groupe des astronautes diffère grandement du groupe contrôle même avant le départ de la mission spatiale.

Tableau 2 - Capacité de phagocytose des monocytes d'un groupe contrôle et d'astronautes à L-10 (10 jours avant le décollage), R+0 (3h après l'atterrissage) et R+3 (3 jours après l'atterrissage) (96).

	% of phagocytizing monocytes			Phagocytic index		
	L - 10	R + 0	R + 3	L - 10	R + 0	R + 3
Controls	71 ± 4	80 ± 2	71 ± 4	0.22 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.28 ± 0.03
Crewmembers	61 ± 3	54 ± 4*	37 ± 4*	0.20 ± 0.04	0.17 ± 0.03*	0.06 ± 0.01*

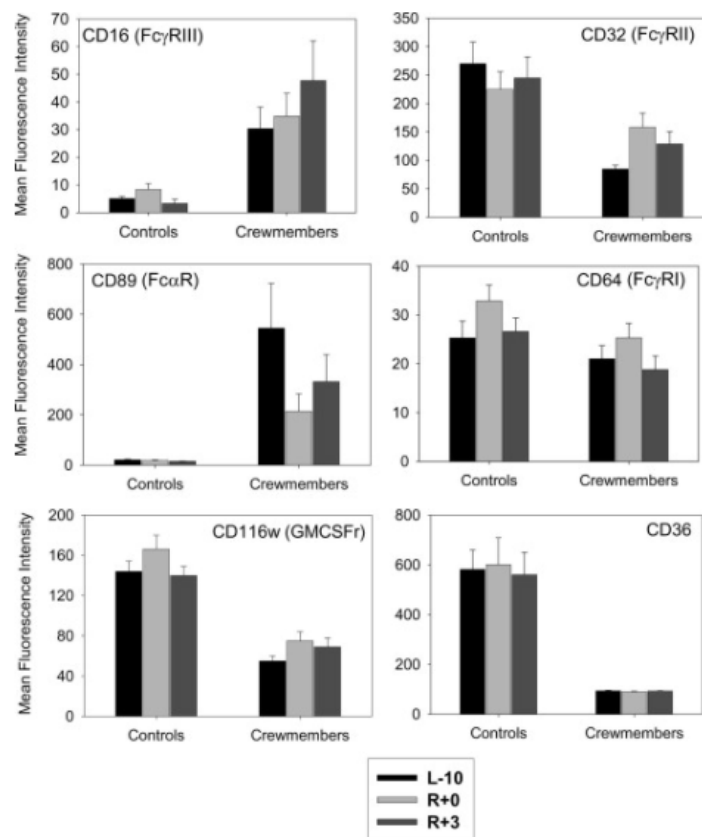


Figure 24 – Différence d'expression des protéines de surfaces des monocytes d'un groupe contrôle (n=9) et d'astronautes(n=25) à L-10 (10 jours avant le décollage), R+0 (3h après l'atterrissage) et R+3 (3 jours après l'atterrissage) (96).

Le statut immunologique, de 30 astronautes ayant participé à des missions à bord de l'ISS, 15 astronautes ayant participé à des missions de plus de 100 jours et les 15 autres ayant participé à des missions de 10 jours maximums, a été analysé par Rykova *et al.* (97). Sur les 15 astronautes ayant participé aux longues missions, 12 ont vu l'activité de leurs lymphocytes tueur naturel (NK) diminuer de 20 à 85%. Pour ceux ayant participé aux missions courtes, 4 ont vu l'activité de leurs cellules NK diminuer de 20 à 92% mais étonnamment, 8 de ces astronautes ont vu une augmentation de l'activité de leurs cellules NK. L'étude de la capacité de phagocytose des monocytes/macrophages et des granulocytes sur 5 astronautes a quant à elle montré une diminution de l'activité de phagocytose après des missions courtes comme des missions longues (Figure 25). Parallèlement, chez 5 astronautes ayant fait une longue mission, une diminution de 25 à 39% de l'activité des lymphocytes T a été constatée. De plus, une diminution de la prolifération des lymphocytes T a été trouvée, chez 1 seul des astronautes, ayant fait une mission courte. En ce qui concerne les lymphocytes B, très peu de variations ont été relevées. Enfin, l'études des taux de cytokines, tel que l'interleukine (IL) 1beta, IL-2, IL-4 et le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- α , initiales en anglais), dans le sérum a mis en évidence d'énormes variations interindividuelles entre les astronautes, ne permettant pas de tirer des conclusions.

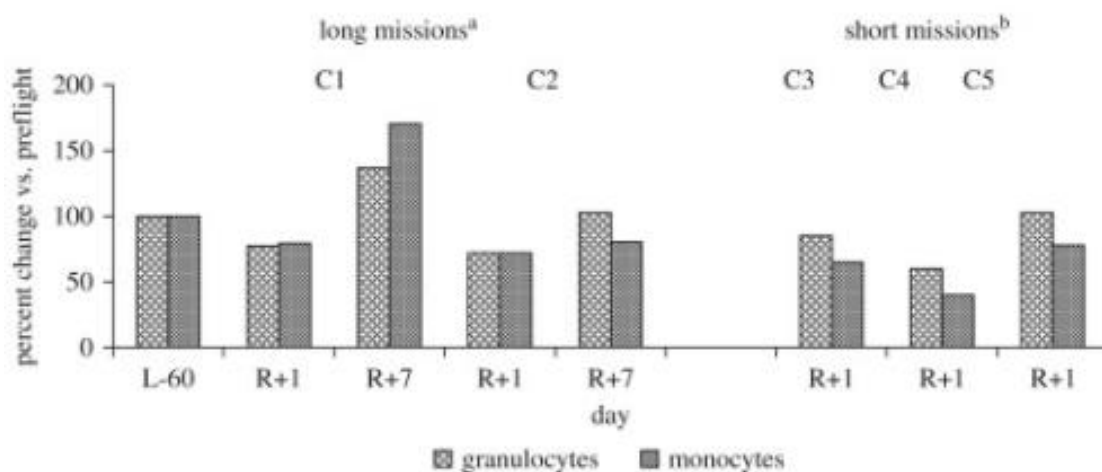


Figure 25 – Activité de phagocytose de granulocytes et de monocytes d'astronautes après des missions courtes et longues à bord de l'ISS. L-60 (60 jours avant le décollage), R+1 (1 jour après l'atterrissage), R+7 (7 jours après l'atterrissage) (97).

Afin de tester la prolifération des lymphocytes dans l'espace Cogoli *et al.* (98) ont envoyé des lymphocytes dans l'espace et les ont soumis à de la ConA, un agent mitogène. Les résultats montrent une activation de seulement 3% de la prolifération cellulaire par rapport au groupe

contrôle sur terre. Résultats ensuite confirmés par trois études différentes (95). La microgravité entrainerait donc une diminution voir un arrêt de la prolifération de certaines populations cellulaires du système immunitaire.

Talas *et al.* (99) quant à eux, ont envoyé des lymphocytes humains dans l'espace lors de deux missions différentes d'une semaine chacune à bord du laboratoire spatial Solyut-6. Ces lymphocytes au retour sur terre montrent une diminution de la production d'interféron-gamma (INF- γ) induite ainsi que de l'activité natural killer. Ces résultats ont été confirmés par Gould *et al.* (100) qui ont, eux, envoyé des splénocytes de rat dans l'espace pendant une semaine à bord de la mission SL-3. L'étude de la production d'INF- γ suite à un stimulus a également montré une forte diminution du taux d'INF- γ produit. La diminution du taux d'INF- γ traduit une diminution de l'activité des lymphocytes T et NK.

Il existe très peu d'études sur la réponse humorale (95). Il semblerait tout de même qu'il y ait une augmentation du nombre d'immunoglobuline de type G (IgG) circulant chez les astronautes. Sachant que le taux d'immunoglobulines varie chez des souris exposées à des radiations (101), il est difficile de savoir si cette augmentation d'IgG est due à la microgravité ou aux radiations auxquels les astronautes sont soumis. Cependant, il semble que les radiations protoniques solaires entraînent une très forte dépression des lymphocytes B et par conséquent, de la formation des anticorps. Ce qui est en contradiction avec les résultats cités ci-dessus. Il semblerait, par contre, que l'interaction ligand-récepteur des immunoglobulines ne soit pas altérée par les changements de gravité.

Il faut garder à l'esprit qu'il existe une grande disparité dans les résultats de beaucoup d'études quant à l'augmentation ou la diminution de l'activité du système immunitaire dans l'espace (95). Cette disparité est due à l'absence de standardisation des méthodes, l'utilisation d'espèces différentes, la variation de la durée d'exposition à la microgravité, etc... Ce qui rend les comparaisons difficiles. Il reste donc beaucoup de chose à étudier et à découvrir, en ce qui concerne le système immunitaire, avant de pouvoir réaliser des voyages de plusieurs années dans des milieux confinés et potentiellement contaminés.

b. Population microbienne

Le système immunitaire subit donc des changements lorsqu'il est soumis à la microgravité. Ces changements penchent plus vers une diminution de l'efficacité de notre immunité. Les pathogènes potentiels pour l'homme étant aussi des êtres vivants, ils subissent donc aussi des modifications lorsqu'ils sont amenés dans l'espace. Tout est mis en œuvre pour que la plus faible quantité de pathogènes soient amenée dans l'espace lors des missions. Mais des prélèvements ont montré que 350 souches bactériennes ont survécu à la décontamination rigoureuse du rover Curiosity avant son lancement. Dans tous les cas, une contamination bactérienne des fusées via le tractus GI et la peau des astronautes, ainsi qu'avec la nourriture et l'eau est inévitable. De plus, la difficulté de faire le ménage au vu de la complexité des surfaces dans l'habitacle favorise grandement la colonisation et le développement notamment des bactéries (90). L'apport de pathogènes dans les stations et vaisseaux est inévitable, il est donc nécessaire de comprendre comment ces pathogènes réagissent à l'espace et comment ils s'y développent.

Une diminution du nombre d'espèces bactériennes présentes au niveau du tube digestif d'astronautes russes a été constaté après 2 semaines dans l'espace. Des échanges d'espèces bactériennes ont été notés entre les membres de l'équipage. Les mêmes résultats ont été trouvés lors des missions Apollo et Skylab, avec cette fois-ci une émergence d'espèces aérobie GRAM négative comme *Klebsiella* et *Pseudomonas* qui sont des pathogènes potentiels. Il apparaît donc que certaines espèces survivraient mieux que d'autres dans l'espace. De plus, il a été mis en évidence une formation plus rapide de biofilm²⁶ par *Pseudomonas aeruginosa* sur deux missions différentes. La formation par cette souche d'un biofilm « colonne et auvent », structure observée pour cette souche a également été mise en évidence. Par ailleurs, 22 des 29 souches de staphylocoques et entérocoques isolées sur des prélèvements d'habitacle, réalisés entre 1998 et 2011, étaient résistants à au moins un antibiotique présent dans le vaisseau et ces souches étaient presque toutes capables de former un biofilm (90).

Lors des missions STS-69 et 73 des cultures d'*Escherichia coli* ont été faites dans l'espace pendant 24 à 27 heures (103). Il est apparu une augmentation de croissance bactérienne par

²⁶ Un biofilm est une communauté multicellulaire plus ou moins complexe, souvent symbiotique, de microorganismes, adhérent entre eux et à une surface, et marqué par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice. (102)

rapport au groupe control sur terre. Cependant en présence de gentamicine, aucune différence avec le groupe contrôle sur terre n'a été observé. Il n'y a donc pas eu de développement de résistance. *Staphylococcus aureus* dans l'espace, a formé des biofilms beaucoup plus facilement. Cependant sa virulence diminue. Cette diminution est objectivée par l'augmentation de son temps de division et la diminution de sa production de pigment caroténoïde, facteur reflétant sa virulence (90).

Jean-Loup Chrétien, le premier français et européen de l'ouest à faire un vol spatial, a participé au programme Cytos 2. Lors de cette mission, le but était d'étudier deux bactéries, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. En ce qui concerne *Staphylococcus aureus*, il a pris des photos de la structure de la bactérie au microscope afin de les comparer au groupe control terrestre. Ces photos montrent une variation dans la structure de *Staphylococcus aureus* avec un augmentation de l'épaisseur de l'enveloppe bactérienne, altération typique entraînant une diminution de la sensibilité à la vancomycine (Figure 26). Malheureusement, les chercheurs ayant analysés les données au retour sur terre ne sont pas sûrs que ce soient vraiment des *Staphylococcus aureus* qui ont été pris en photo. De plus, si ce sont bien des *Staphylococcus aureus*, ils ne montrent pas de grandes différences avec les *Staphylococcus aureus* mutants déjà observés sur terre (90). En ce qui concerne *Escherichia coli*, le but de l'étude était de tester les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la colistine et de la kanamycine sur *Escherichia coli*. Les résultats montrent une grande augmentation de la résistance de *Escherichia coli* à ces antibiotiques puisque les CMI dans l'espace étaient de 16 µg/mL alors que sur terre elles étaient de 4 µg/mL. Néanmoins, cette étude a été réalisée par un astronaute en 1982 qui n'avait pas beaucoup de connaissances en microbiologie et de plus, la quantification des CMI a été réalisé avec des bandelettes à pH et non par la technique de turbidimétrie.

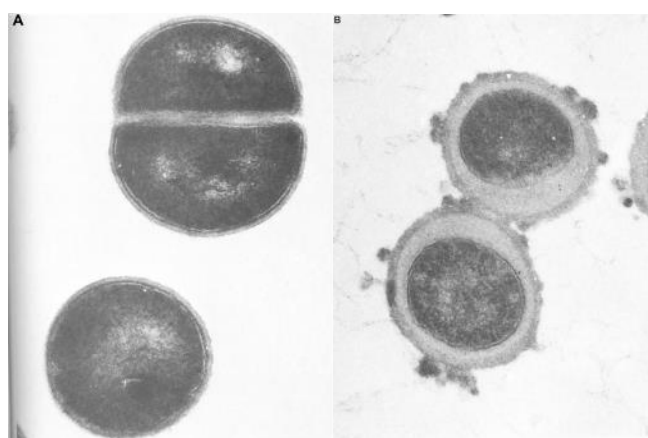


Figure 26 – Observation microscopique de *Staphylococcus aureus* sur terre (A) et à bord de la missions Salyut 7 (B) (90).

Des études plus récentes comme celle de Juergensmeyer *et al.* (104) ne montrent pas de différence dans les CMI de plusieurs antibiotiques sur plusieurs souches bactériennes. Ils ont envoyé 4 espèces bactériennes sur la station MIR pendant 4 mois dans le but encore une fois d'évaluer l'efficacité des antibiotiques connus et les possibles développements de résistances. Ces 4 souches bactériennes ont été testées avec 12 antibiotiques différents au retour sur terre et non directement dans l'espace. Parmi les antibiotiques testés, la plupart étaient devenus plus efficaces, traduisant une diminution de la résistance des souches bactériennes. Mais certains antibiotiques ont vu leur efficacité diminuer, révélant ainsi une augmentation de la résistance de certaines souches bactériennes à certains antibiotiques après leur séjour dans l'espace (90).

Des études plus poussées afin de comprendre les mécanismes en lien avec les changements observés jusqu'ici ont eu lieu lors de la mission STS-115. Une culture de la bactérie *Salmonella typhimurium* a été réalisée dans l'espace. Les résultats montrent que l'expression de 167 transcripts et 73 protéines avaient changé par rapport aux cultures contrôles sur terre. L'étude de ces 73 protéines a montré qu'elles entraient toutes à un moment en interaction avec la protéine chaperonne Hfq²⁷ (106). De nouvelles études sont donc nécessaires afin de caractériser les changements en lien avec cette protéine.

Pour finir, les grandes craintes concernant les pathogènes sont liées au risque de mutation. C'est pourquoi Fukuda *et al.* (107) ont envoyé une culture de levures *saccharomyces cerevisiae* clonées avec la protéine ribosomale L de la bactérie *Escherichia coli*, pendant 40 jours dans l'espace à bord de la station MIR. Le but de cette étude était de voir si, du fait de la grande exposition aux rayonnements, les bactéries avaient plus de risques de muter dans l'espace. L'analyse du génome des levures et notamment de la partie codant pour cette protéine bactérienne a montré un taux de mutation deux à trois fois supérieur par rapport aux groupes contrôles. Néanmoins, le nombre de mutation n'est pas plus important. Il s'est avéré que les mutations étaient plus grandes en nombre de nucléotides touchés par mutation et avec, pour la grande majorité des cas, des mutations de type délétion²⁸.

Pour conclure, beaucoup de choses restent encore à découvrir concernant l'adaptation du système immunitaire suite à l'exposition à la microgravité et aux rayonnements. Mais les premiers retours et expériences penchent plus vers une diminution des capacités du corps à se

²⁷ La protéine chaperonne Hfq est une protéine de liaison entre les ARN messagers et les petits ARN qui les régulent (105).

²⁸ La délétion est une mutation génétique caractérisée par la perte de matériel génétique (108).

défendre contre les pathogènes. De même que pour le système immunitaire, de nombreuses choses restent à découvrir concernant l'adaptation des pathogènes eux-mêmes et le risque de mutation à cause des rayonnements. Il semblerait que certains de ces pathogènes se développent plus rapidement dans l'espace et que le nombre de mutations est possiblement plus grand. Le risque de voir apparaître des pathogènes résistants semble donc lui aussi plus élevé. Il est donc nécessaire d'en apprendre plus à ce sujet afin de garantir la sécurité microbiologique des futurs voyages interplanétaires !

III. Conséquences pharmacocinétiques

Il est évident que les changements physiologiques que je viens de décrire vont influencer le devenir d'un médicament dans l'espace. On pourrait croire que les astronautes ont très peu recours aux médicaments ou en tout cas à la même fréquence qu'une personne en bonne santé sur terre. Or, l'étude de Blue *et al.* (109) nous montre que c'est faux (Figure 27). Le suivi de la prise volontaire de médicaments par les astronautes n'était pas une priorité lors des premières missions à bord de l'ISS, l'évaluation se faisait sur la bonne volonté des astronautes et de leurs médecins référents sur terre. C'est pourquoi lors des missions 1 à 20, comprenant 26 astronautes, seulement une moyenne de 12,6 doses de médicaments par astronaute a été rapportée. Lors des missions 21 à 40, comprenant 20 astronautes, un contrôle un peu plus renforcé a été réalisé et il a été rapporté une moyenne de 23,1 doses de médicaments par astronaute. Puis enfin en 2017 une étude a été menée sur 6 astronautes pendant leur mission de 5-6 mois où ils devaient noter sur une application à chaque fois qu'ils prenaient un médicament. Il a été rapporté une moyenne de 453 doses de médicaments par astronaute, ce qui fait à peu près 20 doses de médicaments par semaine par astronaute. Les astronautes à bord de l'ISS ont donc une consommation significative de médicaments.

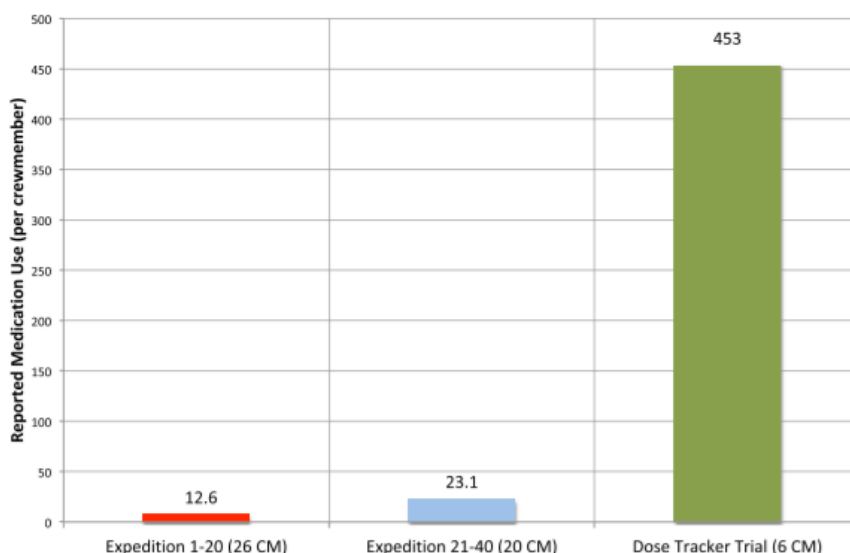


Figure 27 – Utilisation de médicament rapportée par les astronautes lors des missions 1-20, 21-40 à bord de l'ISS et pendant l'étude expérimentant le suivi de la prise de médicament. CM, nombre de participant (109).

Cette consommation importante de médicament a également été notée lors d'autres vols (110). Ainsi lors des 79 vols US « Space Shuttle missions », d'une durée maximale de 17 jours et concernant 219 astronautes, 94% d'entre eux ont déclaré avoir pris au moins une fois un médicament : 47% pour « space motion sickness », 45% pour des troubles du sommeil et le reste pour des maux de tête, de dos et des congestions nasales. Les astronautes sont donc des gros consommateurs de médicaments et encore plus lors des missions durant plusieurs mois. Cette augmentation de la consommation de médicament dans l'espace par rapport à sur terre fait suite aux modifications physiologiques, citées dans la première partie, qui entraînent des désagréments comme la congestion nasale, les troubles du sommeil ou encore les douleurs au niveau du dos.

Les astronautes étant des consommateurs de médicaments en assez grande quantité, lors des missions 21 à 40, on a cherché à établir un rapport d'efficacité des médicaments utilisés par les astronautes (Figure 28) (109). Ces études restent peu représentatives du fait de l'absence de déclaration de la prise de beaucoup de médicaments lors de ces missions. De plus, l'impossibilité pour les médecins d'examiner les astronautes augmente les risques de diagnostics erronés et donc d'inefficacité du médicament pris. Par exemple, lors de la prise d'un décongestionnant dans le but de traiter une congestion nasale, ce dernier ne fonctionnera pas si c'est en fait une sensation de congestion due au déplacement du volume sanguin vers le haut du corps. Néanmoins, les résultats de ces travaux montrent que pour beaucoup de médicaments,

moins de 50% des prises sont notées très efficace. Cette étude donne donc une première piste quant à la possible diminution d'efficacité des médicaments dans l'espace.

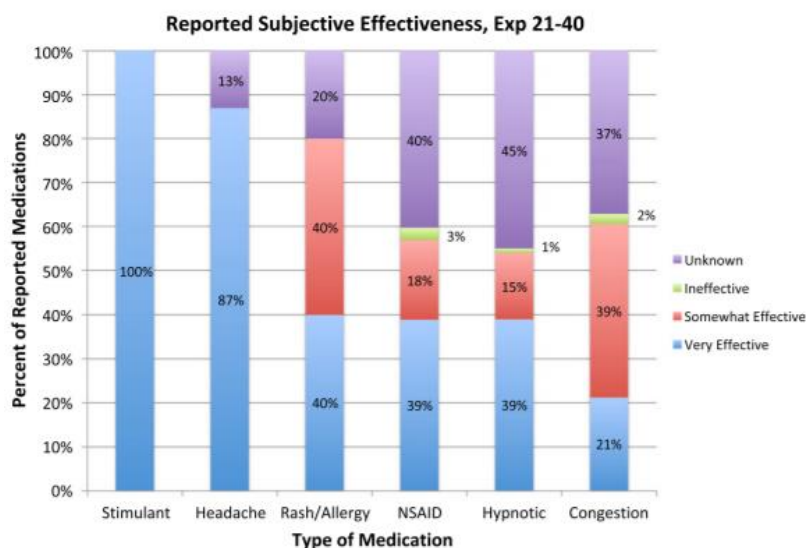


Figure 28 – Rapport subjectif de l'efficacité des médicaments pour 6 catégories de pathologies définies, réalisé par les astronautes des missions 21 à 40 à bord de l'ISS (109).

Une analyse de la prise de somnifères par les astronautes (111) montre que sur 963 nuits (missions Space Shuttle), 500 nuits soit 52%, ont été accompagnées par la prise d'un somnifère. Plus encore, 87 nuits, soit 17%, ont nécessitées l'utilisation de deux doses du même somnifère ou de deux somnifères différents. Il est établi qu'un dérèglement du cycle circadien touche les astronautes du fait de l'absence des cycles jours/nuits ainsi que des activités qu'ils doivent faire, décalant ainsi leurs heures de sommeil. De plus, la lumière à bord de stations spatiales peut aussi être un problème pour dormir. Mais, le fait que certains astronautes aient eu besoin de plusieurs doses de somnifère ou de deux somnifères différents pourrait être le reflet d'une diminution de l'efficacité.

Plus récemment, Auñón-Chancellor *et al.* (112) nous rapportent la découverte fortuite d'une thrombose obstructive dans la veine jugulaire interne gauche chez un astronaute à bord de l'ISS lors d'une étude sur le flux sanguin. Thrombose sans gravité ni signes cliniques lors de son diagnostic. Le seul médicament présent à bord de la station était de l'énoxaparine²⁹, au nombre de 20 fioles de 300mg chacune. Le traitement a été commencé à 1,5 mg/kg une fois par jour

²⁹ L'énoxaparine est un anticoagulant de la famille des héparines.

puis au 33eme jour, la dose a été diminuée à 1 mg/kg/j afin d'avoir assez d'enoxaparine pour tenir jusqu'à prochain ravitaillement de la station. Un traitement a donc pu être acheminé à bord de la station au bout de 42 jours. L'astronaute a donc été traité pendant 42 jours avec de d'enoxaparine avant que de l'apixaban³⁰ ai pu être amené. L'astronaute a donc ensuite pris de l'apixaban du 42eme jour après la découverte de la thrombose jusqu'à J-4 avant le retour sur terre. Le matériel nécessaire pour réaliser des échographies étant présent à bord de l'ISS du fait de l'étude en cours, les médecins référents sur terre ont donc pu contrôler, à intervalle régulier, l'état du thrombus et l'efficacité du traitement. Une échographie réalisée 90 jours après la prise d'apixaban, a montré qu'il n'y avait toujours pas de flux sanguin spontané dans la veine. Or, sur terre, avec ce traitement, le thrombus aurait normalement déjà du disparaître. L'astronaute est donc resté plus de 3 mois avec un thrombus. Le plus intéressant est que 2 jours après être revenu sur terre, il ne restait qu'un petit résidu du thrombus et qu'après 10 jours sur terre, le thrombus avait complètement disparu. Ce cas inédit, qui s'est heureusement bien terminé, nous apporte énormément d'informations. 1) Il nous montre que du fait des changements physiologiques dans l'espace, des pathologies normalement absentes dans la population des astronautes peuvent se déclarer de façon fortuite. 2) Il nous montre aussi que nous n'en savons pas assez sur ces modifications physiologiques et leurs conséquences et que les agences spatiales n'étaient pas préparées à cela. Et c'est ce par quoi concluent les auteurs de cette publication : « il est nécessaire que nous développions de nouveaux modèles afin d'étudier ces variations physiologiques ». 3) Cette étude nous montre que les traitements utilisés sur terre, aux doses utilisées sur terre, ne sont pas adaptés à la médecine de l'espace puisque la prise d'un traitement n'a pas permis de faire disparaître ce thrombus, même après 3 mois.

La synthèse de toutes les études ayant été réalisé sur la pharmacocinétique dans l'espace (Figure 29), réalisé par Blue *et al.* (109), nous montre que le nombre d'études est très faible. Ce qui explique les lacunes quant à nos connaissances de la médecine de l'espace.

³⁰ L'apixaban est un inhibiteur oral du facteur de coagulation Xa.

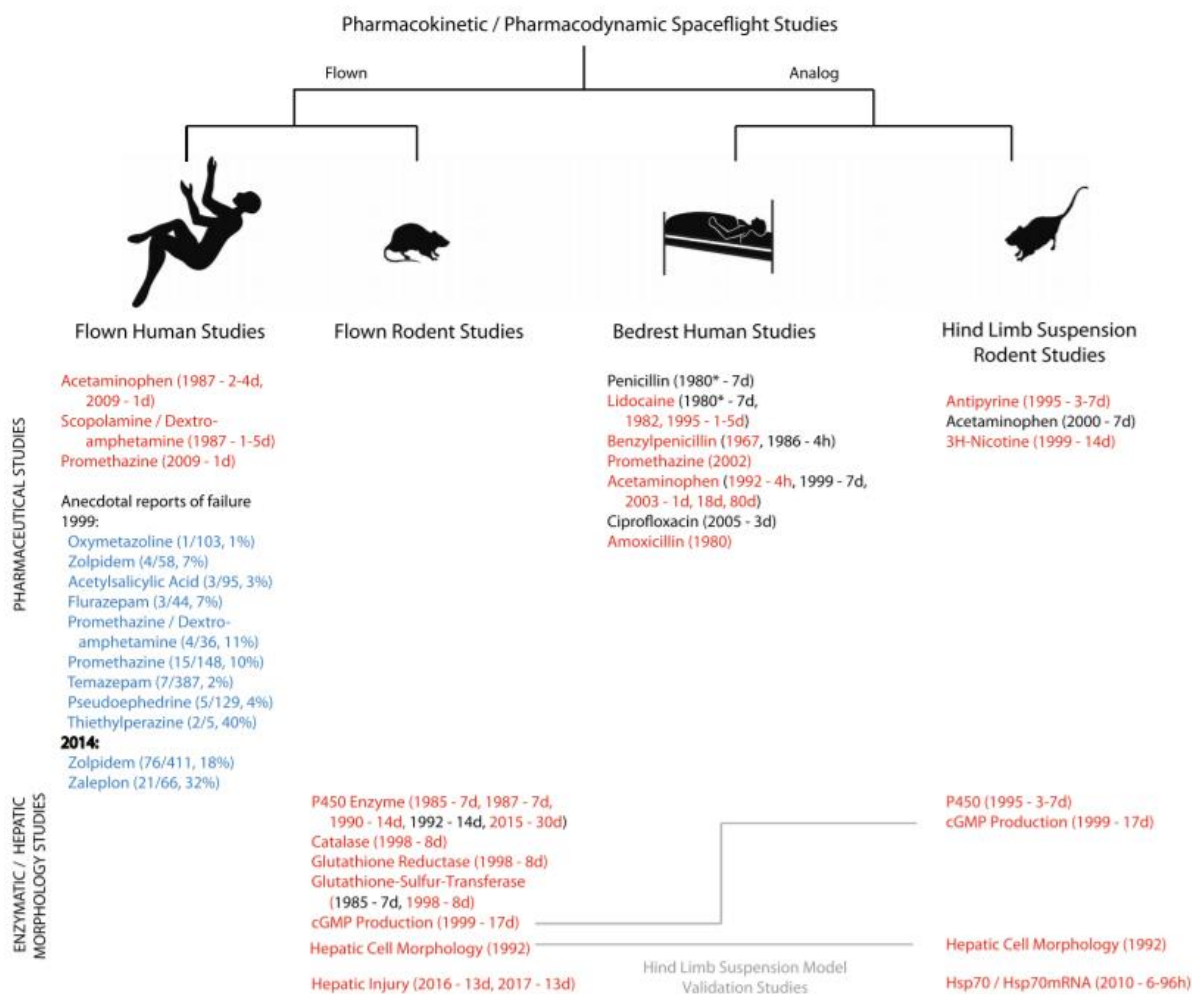


Figure 29 – Liste des études sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie dans l'espace (109).

Les interactions existantes entre les médicaments disponibles dans l'ISS ont également fait l'objet d'études (113). Ont été trouvés : 331 interactions, dont 23,5% d'interaction classées majeures, 68,5% classées modérées et 8% classées mineures. La classification des interactions s'est basée sur les connaissances terrestres. Or avec les modifications physiologiques connues ou encore inconnues, survenant dans l'espace, il est probable que de nouvelles interactions apparaissent.

La pharmacocinétique des médicaments dans l'espace est donc une priorité afin d'éviter tout autre événement hasardeux comme celui survenu avec la thrombose. Nous allons aborder dans la suite les publications ayant traité de ce sujet.

A. Absorption

1. Orale

Parce qu'elle facilite l'observance, la voie orale est la voie d'administration la plus utilisée sur terre que ce soit pour la prise de traitement chronique comme pour le traitement de la crise, hors milieu hospitalier. Il est donc primordial que cette voie d'administration soit aussi efficace dans l'espace que sur terre. Comme nous l'avons vu dans la partie II C, les études sur le tube digestif ne sont pas toutes concordantes. Cependant il est clair que toutes démontrent des modifications par rapport aux données terrestres. Il est donc fort probable que des changements se répercutent au niveau de l'absorption des médicaments administrés par voie orale. En 1991, Tietze et Putcha (114) ont réalisé ce qui semble être la première étude traitant du sujet réalisée l'espace. Ils ont organisé des prélèvements salivaires suite à l'ingestion d'un comprimé de 650 mg d'acétaminophène. 12 astronautes ayant pris part à 7 missions différentes auraient participé à cette étude mais très peu de données sont disponibles. Il semble que les concentrations maximales (Cmax) soient diminuées dans l'espace et les temps d'atteinte de la concentration maximale (Tmax) augmentés. Malheureusement, l'étude permet difficilement de tirer des conclusions du fait de la variation des jours de prélèvement en vol ainsi que de la non prise en compte des activités des astronautes comme les sorties extravéhiculaires ou encore les possibles troubles gastro-intestinaux et vomissements rencontrés. Néanmoins, dans une synthèse de leurs travaux, Tietze et Putcha (114) nous exposent les données de 5 astronautes (Tableau 3), qui montrent des de grandes variations interindividuelles.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétique de l'acétaminophène prise par voie orale lors de l'étude de Tietze et Putcha (114).

TABLE IV				
Inflight Pharmacokinetics of Oral Acetaminophen⁴⁰				
Subject	Peak Concentration (mg/mL)		Time to Peak (hr)	
	Control	Inflight	Control	Inflight
1	9.6	6.4	0.5	1.1 (MD4)
2	8.9	6.1	0.5	1.0 (MD4)
3	9.8	14.1	0.5	1.0 (MD3)
4	12.6	14.8	0.5	<0.25 (MD2)
5	13.0	15.6	0.5	<0.25 (MD2)

MD = mission day.

Ces travaux (114) ont aussi porté sur la pharmacocinétique de la scopolamine. Celle-ci étant coadministrée avec de la dextroamphétamine. Cette coadministration de deux molécules rend déjà les résultats très difficiles à interpréter du fait des multiples interactions possibles dans l'absorption des molécules. Encore une fois, les auteurs nous montrent, dans leur synthèse, les résultats de 3 astronautes seulement (Tableau 4). Comme pour l'acétaminophène, les résultats sont très variables d'un astronaute à l'autre, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion.

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de la Scopolamine prise par voie orale lors de l'étude de Tietze et Putcha (114).

TABLE V				
Inflight Pharmacokinetics of Oral Scopolamine⁴¹				
Subject	Peak Concentration (pg/mL)		Time to Peak (hr)	
	Control	Inflight	Control	Inflight
1	227	216	2.0	4.0 (MD 0-1)
	227	383	2.0	1.5 (MD 2-3)
2	633	212	1.0	1.5 (MD 0-1)
3	356	690	3.0	3.0 (MD 1-2)

MD = mission day.

Un des facteurs qui a attiré l'attention des chercheurs et qui a donc été étudié, a été le temps de vidange gastrique en fonction de la position. En effet, l'estomac n'étant pas complètement rempli, le liquide gastrique se déplace à l'intérieur de celui-ci en fonction de la position du corps. Lorsque l'homme a la tête en bas, le liquide gastrique se trouve donc dans la partie supérieure de l'estomac et est donc moins en contact avec le pylore, lieu où se fait la vidange gastrique. La position du corps aurait donc un impact sur le temps de vidange gastrique. C'est ce qu'ont montré Renwick *et al.* (115). Ils ont réalisé des coadministrations de nifédipine et de paracétamol à 8 hommes adultes dans trois positions différentes, debout, allongé sur le côté droit et allongé sur le côté gauche, chaque position étant maintenue pendant 4h. Les résultats des prélèvements sanguins montrent une diminution du Tmax du paracétamol lorsqu'ils étaient sur le côté droit. Ceci s'explique par une vidange gastrique plus rapide et donc un délai d'absorption réduit. Ils ont aussi noté une diminution du Tmax de la nifédipine et du temps d'apparition de ses premiers métabolites lorsque les patients étaient allongés sur le côté droit.

Une augmentation des Cmax et des aires sous la courbe³¹ (AUC) a aussi été remarqué dans cette position. De plus, une augmentation plus forte de la fréquence cardiaque, liée à une tachycardie réflexe suite à une trop forte baisse du débit coronaire, a été notée dans cette position. Cela peut s'expliquer par une absorption plus rapide et donc une saturation de l'effet de premier passage hépatique, entraînant une plus grande disponibilité de la nifédipine. Mais la coadministration des deux médicaments complique l'analyse des résultats puisqu'il est possible qu'il y ait une interaction entre les deux molécules.

Anvari *et al.* (74) ont quant à eux comparé chez 7 hommes le temps de vidange gastrique entre la position assise et la position allongée sur le côté gauche. Les résultats montrent un temps de vidange plus rapide en position assise par rapport à la position allongée sur le côté gauche.

Idkaidek *et al.* (117) ont, eux, réalisé une étude sur 6 hommes allongés à -6° pendant une journée, à qui ils ont administré un comprimé de 600mg d'ibuprofène. Les résultats montrent une augmentation de la dissolution du comprimé, du fait de l'allongement du temps de résidence dans l'estomac. L'absorption a aussi été augmentée puisque l'absorption d'un comprimé d'ibuprofène dépend en grande partie de son niveau de dissolution. De plus, le ralentissement du transit a permis un temps de contact prolongé. Tout cela additionné a entraîné une diminution du Tmax. Les autres paramètres pharmacocinétiques n'ont, eux, pas montré de variation. Cela peut être expliqué par le faible temps passé à -6° qui n'entraîne donc pas de grands changements physiologiques. Mais l'information la plus importante de cette étude est que le niveau de dissolution du comprimé d'ibuprofène était plus élevé en position allongée à -6° qu'en position debout, ce qui traduit un temps de résidence gastrique plus long.

La position du corps lors de la prise d'un médicament a donc une importance sur le temps de vidange gastrique. Elle a aussi un impact sur le temps d'absorption, ainsi que sur la vitesse d'absorption puisque ces paramètres peuvent varier en fonction du niveau de dissolution, pour certains médicaments. Or dans l'espace, l'absence de gravité fait que le liquide gastrique est probablement moins en contact avec le pylore que sur terre ce qui augmenterait les temps de résidence des médicaments dans l'estomac. Malheureusement aucune étude à ma connaissance n'a encore traité ce sujet.

Après la vidange gastrique, vient le temps de transit au niveau de l'intestin, lieu principal d'absorption pour un grand nombre de médicament. Comme nous l'avons vu dans la partie II

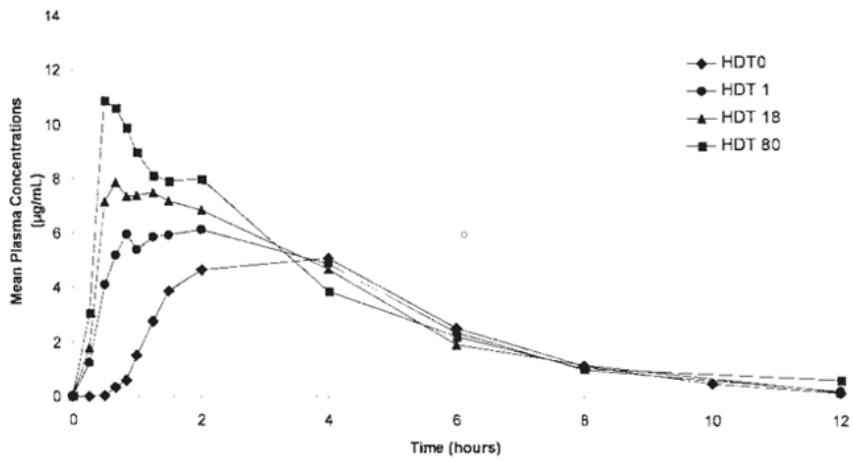
³¹ L'aire sous la courbe est la mesure de la quantité et du temps passé par un médicament dans le corps. (116)

C, les études sont discordantes concernant l'augmentation ou au ralentissement du temps de transit. Cependant, dans tous les cas, les chercheurs ont trouvé des variations par rapport aux conditions terrestres classiques. Ces résultats ont donc incité à vérifier si la microgravité simulée avait une influence sur l'absorption des médicaments et sur leurs concentrations plasmatiques.

Les premiers à mener ce genre d'étude sont Rumble *et al.* (118) qui ont suivi des paramètres pharmacocinétiques chez 8 hommes adultes allongés à -6° , pendant une nuit, après administration de 500 mg de paracétamol en comprimé. Les dosages réalisés sur les prélèvements sanguins ne montrent pas de différence dans les paramètres pharmacocinétiques par rapport à la position debout, excepté une petite augmentation du temps d'absorption.

Puis, Gandia *et al.* (119) ont réalisé le même type de travaux sur 18 volontaires sains allongés à -6° pendant 80 jours avec administration de 1g de paracétamol aux jours 0, 1, 18 et 80 de l'étude. Une analyse des prélèvements sanguins a montré une augmentation des C_{max} ainsi que des AUC au fur et à mesure de l'avancée dans l'étude (Figure 30). Le T_{max} a quant à lui diminué tout au long de l'étude. Aucune variation n'a été trouvée à propos de l'élimination, les demi-vies d'éliminations ($t_{1/2}$) n'ayant pas été modifiées. L'hypothèse avancée par les chercheurs est qu'il y aurait une diminution de la résistance périphérique des vaisseaux sanguins en microgravité, ce qui augmenterait le flux sanguin dans le corps et donc aussi au niveau digestif. Le paracétamol étant absorbé par diffusion, une augmentation du flux sanguin au niveau de l'intestin permettrait donc une augmentation de son absorption. De plus, les prélèvements salivaires réalisés en parallèle des prélèvements sanguins montrent les mêmes résultats (Figure 31), ce qui pourrait permettre de rendre les études à bord des stations spatiales moins contraignantes en utilisant ce type de prélèvement. L'augmentation des C_{max} observée pourrait s'avérer dangereuse pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, les faisant basculer dans la toxicité. Même si pour le moment aucun médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) n'est présent à bord des stations spatiales, l'ouverture des voyages spatiaux à un plus grand nombre de personnes pourrait nécessiter d'avoir ce genre de médicaments à bord. Les résultats de cette étude tendent donc vers une augmentation des concentrations plasmatiques et donc de l'absorption après plusieurs semaines de microgravité du fait des changements physiologiques qui apparaissent après plusieurs jours comme la diminution de la résistance périphérique des vaisseaux sanguins.

1a - 2001



1b - 2002

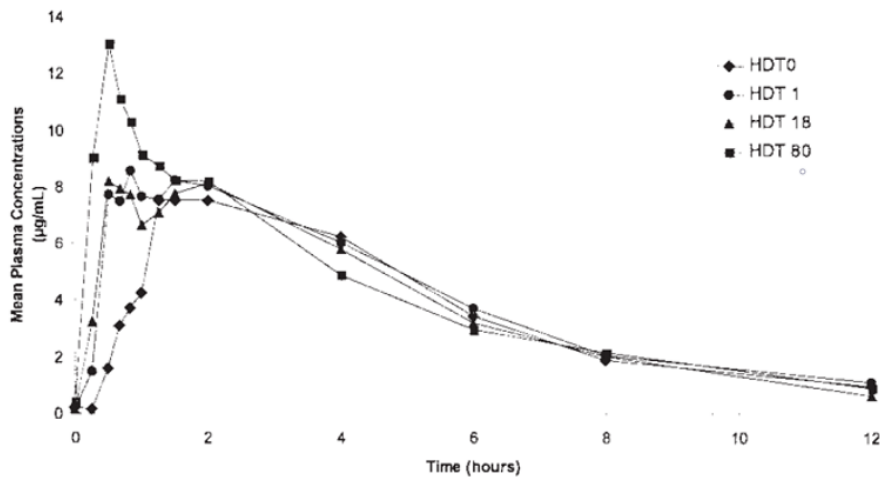


Figure 30 - Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps obtenue pour chaque groupe de volontaires après l'administration d'1g d'acétaminophène par voie orale avant (HDT0) et pendant le repos la tête en bas au jours 1, 18 et 80 : (1a) 10 volontaires en 2001 et (1b) 8 volontaires en 2003 (119).

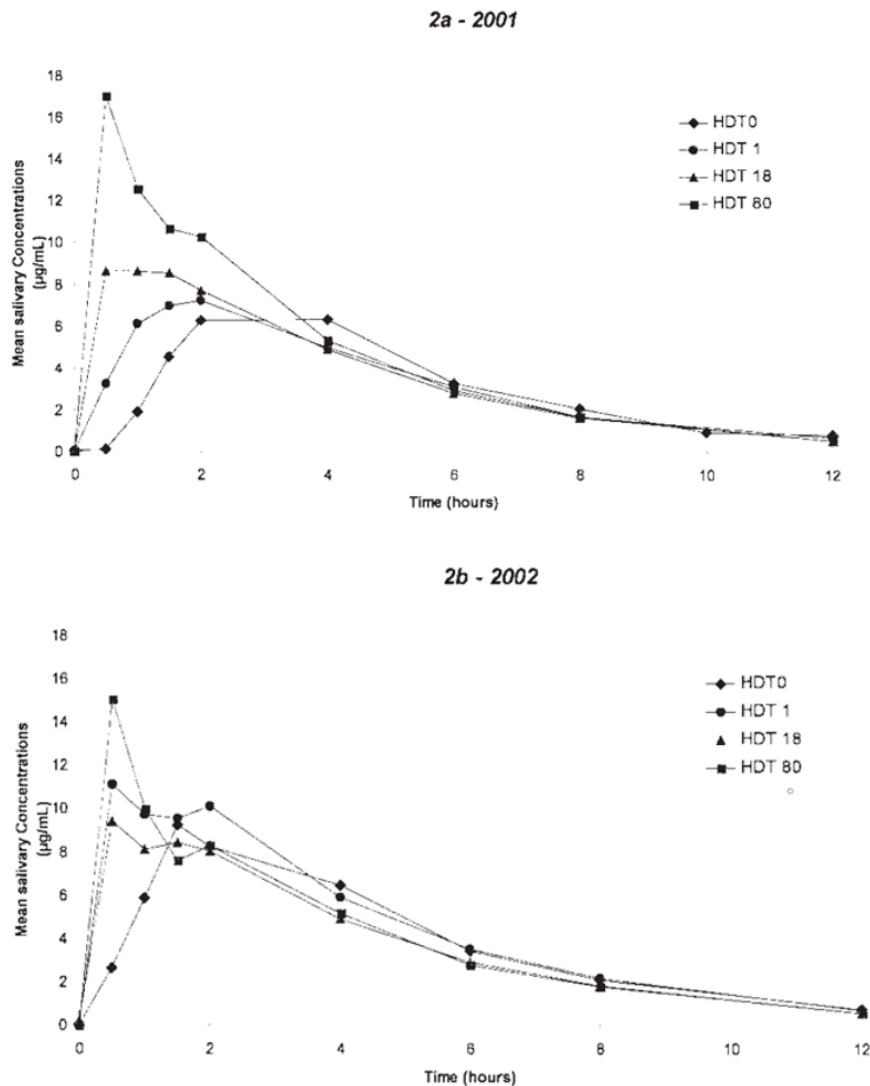


Figure 31 – Concentration salivaire moyenne en fonction du temps obtenue pour chaque groupe de volontaires après l’administration d’1g d’acétaminophène par voie orale avant (HDT0) et pendant le repos la tête en bas au jours 1, 18 et 80 : (2a) 10 volontaires en 2001 et (2b) 8 volontaires en 2003 (119).

Gandia *et al.* (72) ont poursuivi par des travaux sur 12 hommes volontaires sains allongés pendant 48 heures à -6° (Figure 32). Les 12 participants ont été divisés en deux groupes, l’un recevant une injection de prométhazine et le second prenant deux comprimés de 25 mg de prométhazine, chaque groupe réalisant l’étude contrôle ambulatoire quelques jours avant celle simulant la microgravité. Les rôles étaient inversés 1 mois plus tard en ce qui concerne la prise des comprimés ou l’injection. L’analyse des prélèvements sanguins montrent une augmentation des C_{max} et des AUC lors de l’administration par voie orale allongée comparativement à l’administration par voie orale en ambulatoire (Tableau 5). La prométhazine étant absorbée au niveau de l’intestin grêle, cette augmentation de biodisponibilité serait sûrement due à un temps

de transit augmenté et donc un temps de contact plus long avec la muqueuse digestive. Il en résulte une augmentation de la biodisponibilité de la prométhazine après 48 heures à -6° par rapport à la prise en ambulatoire. Encore une fois, les résultats de cette étude tendent vers une augmentation des concentrations plasmatiques probablement lié à une augmentation du temps de transit.

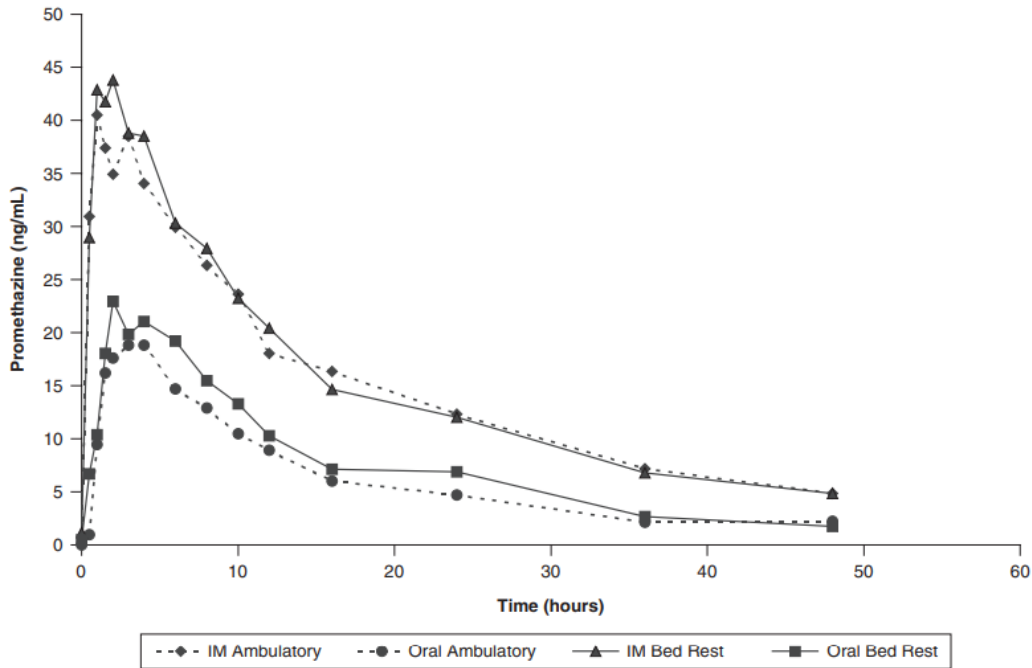


Figure 32 – Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps après l'administration de 50 mg de prométhazine par voie orale et intramusculaire (IM) chez 12 volontaires sains, en ambulatoire et pendant le repos la tête en bas (72).

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétique obtenus lors de l'étude de Gandia et al (72).

		k_e h^{-1}	$t_{1/2}$ h	C_{max} $\mu g \cdot L^{-1}$	t_{max} h	AUC_{inf} $\mu g \cdot L^{-1} \cdot h$	Cl/F $L \cdot h^{-1}$	Vd/F L
Ambulatory	M	0.043	17.8	52.4	2.0	958	56.5	1364
Intramuscular	SD	0.014	5.7	15.9	1.1	299	16.1	329
Ambulatory	M	0.048	15.6	22.5	2.9	363	261.7	4848
Oral	SD	0.014	4.9	14.2	1.6	297	242.3	3243
Bed rest	M	0.043	19.3	55.4	1.6	1015	55.9	1386
Intramuscular	SD	0.017	10.2	11.6	1.0	457	17.6	428
Bed rest	M	0.055	15.3	31.2	3.2	438	188.6	3317
Oral	SD	0.027	6.7	23.0	1.9	362	129.6	1433
ANOVA (1 factor)		NS	NS	$P < .05$	NS	$P < .05$	$P < .05$	$P < .05$

La NASA a étudié la cinétique de la prométhazine sur des astronautes pendant une mission dans l'espace (Boyd *et al.*). Malheureusement peu d'informations sont disponibles, le nombre de

participant est notamment inconnu. Néanmoins, les chercheurs auraient trouvé des pics de concentration plus élevés après la prise d'un seul comprimé de prométhazine. Les tests ayant été réalisés durant le premier jour de vol. Les chercheurs auraient de plus observé une diminution de la demi-vie de la molécule dans le corps. Cette étude a été réalisée avec des prélèvements salivaires cependant il était déjà connu que ce type de prélèvement donnaient des résultats similaires à ceux obtenus par des prélèvements sanguins (109).

Au total, toutes ces données indiquent une augmentation de l'absorption des médicaments dans l'espace lors d'une prise par voie orale. Néanmoins, les trois premières études ont été réalisées sur terre en simulant la microgravité et non dans l'espace. De plus, la seule étude, à ma connaissance réalisée dans l'espace n'a elle pas été publiée ne permettant pas d'en savoir plus. Il est donc difficile de conclure définitivement. Ces données révèlent cependant un risque de surdosage dans l'espace si les posologies et mode d'administration sont directement transposés de la terre à l'espace !

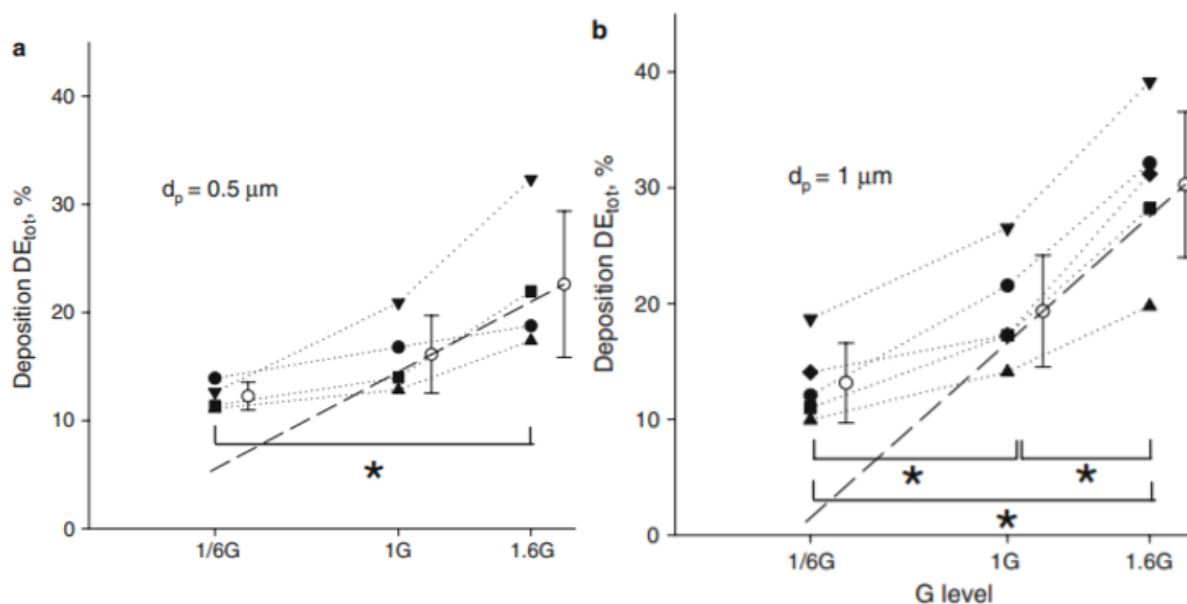
2. Pulmonaire

Les médicaments sous forme d'aérosol ne sont pas les plus répandus cependant deux d'entre eux sont présents à bord de l'ISS : le salmétérol et la fluticasone (120). Avec le développement des voyages spatiaux, il est envisageable que des personnes traitées par aérosol soient présentes à bord des stations spatiales. Il est donc important d'estimer leurs efficacités en particulier si les astronautes sont amenés à les utiliser en situations d'urgences. De plus, dans l'optique des missions sur la lune ou sur mars, il est important de connaître les possibles risques d'inhalation de poussières potentiellement toxiques. C'est donc dans ce but que des études ont été menées.

Lors de vols paraboliques, Darquenne *et al.* (121) ont testé la déposition de particules inhalées sous 1/6 de gravité (G), 1G et 1,6G, chez 6 sujets volontaires sains (Figure 33). Les résultats montrent une diminution de la quantité de particules déposée lorsque la gravité diminue avec cependant une pénétration plus profonde dans l'arbre bronchique. Cela concerne les particules ayant un diamètre de 0,5µm autant que celle ayant un diamètre de 1µm. De plus, ils ont observé la nécessité d'un plus grand volume de pénétration³² sous 1/6G pour atteindre les niveaux de dépôts équivalents à ceux observés sous 1G. Il apparaît donc que la quantité de particules

³² Le volume de pénétration est le volume d'air à rentrer dans les poumons.

déposée par un aérosol est plus faible en microgravité, ce qui pourrait conduire à une diminution de son efficacité. Cette étude visait à déterminer l'impact de la gravité lunaire (1/6G) sur le dépôt de particules lunaires potentiellement toxiques pour l'homme. Il semble donc que sur la lune, les dépôts sont plus faibles que sur terre mais que les particules vont plus profondément dans les voies aériennes. Un changement dans le risque toxique est donc à envisager.



Darquenne et al. (12) ont poursuivi en 2008, par l'évaluation de l'influence du diamètre des particules sur leur déposition. Ils ont pour cela étudié des particules allant de $0,5\mu\text{m}$ à $5\mu\text{m}$ lors de vols paraboliques. Les auteurs ont noté, pour les particules de $5\mu\text{m}$, lors des tests en microgravité simulée, une grande diminution de la quantité déposée dans les alvéoles, les particules restant bloquées dans les voies aériennes. Pour les particules de $0,5$ à $1\mu\text{m}$ c'est le contraire. Elles se déposent plus en profondeur dans les alvéoles pulmonaires en microgravité que sous 1G.

Le dépôt de particules dans les poumons en microgravité est donc plus faible lors de l'utilisation d'aérosol ou à l'inhalation de particules. Cela concerne surtout les particules de grandes tailles, soit 2 à $5\mu\text{m}$ (Figure 34). Bien que dans une moindre mesure par rapport aux grosses particules, le dépôt des particules de petite taille ($0,5$ à $1\mu\text{m}$) est aussi un peu plus faible. Mais elles vont

se déposer plus profondément dans les alvéoles, hors de portée du système de clairance mucociliaire, elles ne seront donc peu ou pas évacuées (11).

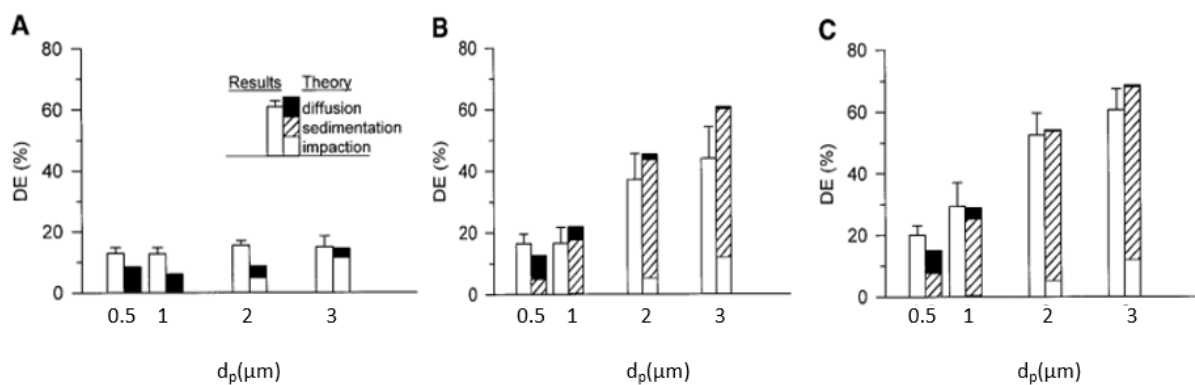


Figure 34 – Comparaison entre les données expérimentales de dépôts de particules d'aérosol (DE) pendant de courtes périodes de microgravité et les données obtenues avec un modèle unidimensionnel. A = μG ; B = 1G ; C = 1,6G. d_p = taille des particules (11).

La microgravité semble donc beaucoup impacter l'utilisation des aérosols. Il est vrai que ces études ont été réalisées lors de vols paraboliques et non lors de missions dans l'espace. Cependant, les vols paraboliques permettent de reproduire les conditions de microgravité pendant un court laps de temps, de l'ordre de 20 secondes. De plus, il faut se souvenir (cf partie II A) que la microgravité entraîne peu de changement dans la structure même des poumons. Il est donc fort probable que les changements observés lors des vols paraboliques se reproduisent dans l'espace. Malgré tout, il reste important de tester l'efficacité des aérosols médicamenteux dans des conditions de microgravité afin de les adapter à ces conditions d'utilisations. Ces travaux nous montrent aussi que les poussières lunaires ou martiennes pourraient possiblement pénétrer plus profondément dans les alvéoles et y rester sans être évacuées, ce qui pourrait entraîner de potentiels effets toxiques. Il en va de même pour les particules de fumée qui resteraient en suspension dans l'air des stations spatiales suite à un incendie. Beaucoup de choses restent donc encore à élucider sur le sujet, mais du fait de la reproductibilité des conditions de microgravité via les vols paraboliques, cela en fait un des aspects les plus faciles à étudier.

B. Fixation

Une fois absorbée, un médicament se diffuse dans le corps via le sang. Il traverse les parois des vaisseaux sanguins et se fixe à ses cibles dans les différents tissus du corps. Il peut aussi se fixer à l'albumine, une protéine circulante. Il existe donc, dans le sang, deux formes : la forme libre et la forme liée, seule la forme libre est active. Les différents travaux existants sur l'action de la microgravité sur le taux d'albumine circulant (Figure 35) tendent à démontrer une diminution des taux d'albumine (120,122). Ainsi il a été constaté, une baisse de 10 à 20% du taux d'albumine au bout de 2 semaines chez les astronautes des trois missions Skylab et des niveaux en dessous de la normale après 84 jours dans l'espace. Ces données sont à moduler par les travaux de Markin *et al.* (123). En effet, ils n'ont pas observé de diminution du taux d'albumine dans le sang chez les astronautes russes ayant séjourné dans la station MIR à moyen et long terme. Il y a donc une divergence dans les études même si la plupart sont d'accord dans le fait que le taux d'albumine circulant serait un peu réduit. Cette diminution conduit à la réduction de la fraction du médicament lié à l'albumine et donc à une plus grande fraction libre, disponible pour se fixer dans les tissus. Il y a donc un risque d'effet toxique du fait de l'augmentation de la fraction libre disponible qui serait supérieure aux valeurs habituelles sur terre. Eyal *et al.* (120) expliquent qu'une baisse du taux d'albumine sur terre n'aurait pas beaucoup d'impact sur l'exposition aux médicaments même ceux ayant un fort pourcentage de liaison à l'albumine. Mais au vu des autres changements liés à la microgravité comme les variations de la perméabilité de l'endothélium, il est trop tôt pour tirer les mêmes conclusions quant à l'espace. Le risque de surdosage, lié à ce phénomène, reste donc toujours présent dans l'espace et malheureusement aucune étude ne s'est encore attardée sur le sujet.

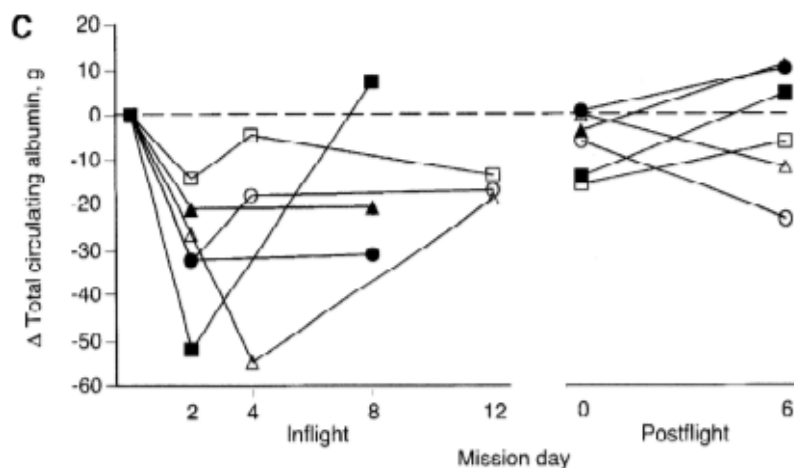


Figure 35 – Variation du taux d'albumine circulante pendant et après un vol spatial par rapport aux données d'avant mission. Chaque symbole représente 1 sujet (14).

Une équipe de chercheurs (124), a mesuré l'influence de la microgravité simulée sur la fixation tissulaire d'un médicament. Pour cela, 6 hommes, volontaires sains ont été allongés pendant 2 jours à -6° . La concentration plasmatique de la ciprofloxacine a été déterminée après la prise d'un comprimé de 250mg. Ils se sont aussi intéressés aux concentrations musculaires en réalisant une microdialyse dans le vaste médian du quadriceps de chaque participant. Les résultats ne montrent pas de variations dans les concentrations plasmatiques entre la phase ambulatoire et celle de microgravité simulée. Néanmoins, ils ont noté une faible diminution de la biodisponibilité de la ciprofloxacine au niveau du muscle. Cette variation n'étant pas statistiquement significative, sûrement à cause du faible nombre de participants. Cette baisse de la biodisponibilité de la ciprofloxacine au niveau du muscle pourrait s'expliquer par une diminution de la pénétration tissulaire, engendrée par la microgravité, avec possiblement une variation dans la perméabilité des vaisseaux. Malheureusement cette étude n'ayant duré que deux jours, elle ne prend en compte que les variations physiologiques se déclarant dans ce délai. Cela exclut beaucoup de facteurs et notamment la forte perte de masse musculaire des astronautes. La fonte musculaire, en théorie, peut intervenir à deux niveaux : 1) la fonte musculaire diminue, de fait, la fixation musculaire, 2) la fonte musculaire augmente la disponibilité des molécules pour les autres tissus.

Il en va de même pour tout médicament qui aurait une action sur les os comme par exemple les bisphosphonates. Pris dès le début de la mission spatiale, ils pourraient s'avérer bénéfiques en ce qui concerne le maintien de la masse osseuse. Mais s'ils étaient pris après plusieurs mois dans l'espace, la masse osseuse aurait déjà baissée et donc la prise de ce médicament, aux

mêmes doses que sur terre, risquerait d'être moins efficace ou même toxique puisque la molécule active aurait beaucoup moins de sites de liaison au niveau de l'os. Sa concentration plasmatique resterait donc plus élevée et plus longtemps. En théorie il y aurait donc un risque d'augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables notamment lié à sa fixation dans les autres tissus que l'os.

Un autre aspect à prendre en compte est la diminution du volume sanguin. Du fait de la diminution de la gravité (partie II A), le volume du sang augmente dans la partie supérieure de corps. Cette modification est perçue par les récepteurs, artériels et veineux, comme une surcharge volémique. Il en résulte l'élimination d'une partie du volume plasmatique. Lors d'une injection il n'y a pas de phase d'absorption, le médicament est directement dilué dans le sang. Or si on injecte la même quantité de médicament alors que le volume sanguin a lui diminué, la concentration sanguine est plus élevée. Cette augmentation de la concentration sanguine pourrait donc entraîner des effets toxiques en dépassant l'index thérapeutique et en favorisant la diffusion d'une plus grande quantité de médicaments dans des tissus qui en recevaient normalement peu. La baisse de poids et tous les autres changements physiologiques, qui surviennent suite à la baisse de la gravité, devraient donc être pris en compte dans le calcul des doses des médicaments que les astronautes prennent afin d'optimiser les concentrations et de rester dans un bon rapport bénéfice/risque.

C. Clairance, métabolisme et élimination

L'élimination d'un médicament ou de ces métabolites est primordiale dans le but d'éviter toute toxicité liée à une accumulation de cette molécule dans le corps. Sur terre, les mécanismes et les durées d'élimination des médicaments sont particulièrement étudiés. Or dans l'espace (partie II A), il a été observé une diminution de la diurèse accompagnée d'une filtration glomérulaire plus élevée. Cela entraîne donc une probable augmentation de l'élimination des molécules présentes dans le sang circulant. De plus, l'apesanteur semble influencer (partie II D 1) sur l'expression des cytochromes au niveau du foie et des intestins de rongeurs (augmentation ou diminution en selon les études). Ainsi Liu *et al.* (80), ont montré au niveau de l'intestin de rat ayant été dans l'espace, une diminution de l'expression de l'équivalent du CYP1A2 de l'homme. Ce cytochrome métabolise la ciprofloxacine, un antibiotique présent à bords des stations spatiales. Une diminution de l'expression de ce cytochrome entraînerait donc une

accumulation de ce médicament et par conséquent un risque augmenté d'effets indésirables et de toxicité. Ceci n'est qu'une supposition mais les changements physiologiques déjà découverts en microgravité pourraient entraîner des modifications significatives dans le métabolisme des médicaments ce qui jouerait sur leur élimination et donc leurs demi-vies. C'est donc dans le but de caractériser et de mesurer ces changements que des études ont été menées.

La première étude menée dans ce but a été celle de Kates *et al.* (125). Ils ont testé la pharmacocinétique de la lidocaïne et de la pénicilline en se rapprochant des conditions de l'espace. Pour cela, ils ont sélectionné 12 hommes volontaires sains et les ont maintenus allongé pendant 14 jours. La demi-vie, le volume de distribution et la clairance de la lidocaïne et de la pénicilline, bien que cela ne soit pas significatif ont tous été légèrement augmentés. Le pourcentage de liaison de la lidocaïne aux protéines du sérum a lui aussi été mesuré, et aucune variation statistique n'a été observée. Ces résultats montrant une grande variation interindividuelle. Malheureusement cette étude étant ancienne, elle a été réalisée sur des hommes qui étaient seulement allongés et non pas allongés à -6° comme il est établi de le faire de nos jours pour simuler la microgravité. Six ans plus tard (126), 7 volontaires sains dont 3 femmes ont été maintenus 4h allongés (là encore sans la tête inclinée à -6°) comme c'est la référence aujourd'hui. Ces patients ont reçu une injection intraveineuse de 600mg de pénicilline en bolus dans le but d'étudier sa pharmacocinétique. Les résultats montrent une baisse des concentrations plasmatiques à tous les prélèvements lorsque les patients étaient alités, mais les différences ne sont encore une fois pas statistiquement significatives. Le but de l'étude était surtout de voir s'il y avait une variation dans la clairance de la pénicilline entre une injection en ambulatoire et une injection alitée. Aucune variation de la clairance de la pénicilline n'a été détectée malgré une augmentation du flux sanguin rénal et du volume des urines en position allongée.

Puis, en 1995 Saivin *et al.* (127) ont étudié la pharmacocinétique de la lidocaïne après plusieurs jours de simulation de la microgravité. 8 hommes volontaires sains ont été maintenus pendant 7 jours allongés et à -6° à partir du 2ème jour. Suite à l'injection de 1mg/kg de lidocaïne, les résultats montrent une diminution des Cmax par rapport aux conditions ambulatoires (Figure 36). Plus l'étude a avancé et plus les concentrations plasmatiques suite aux injections de lidocaïne ont diminué. Cela peut s'expliquer par une augmentation de la clairance de la molécule entraînant une diminution de 40% de sa demi-vie par rapport aux prélèvements réalisés avant le début du repos à -6° . Ces résultats inciteraient donc, du fait de l'augmentation de la clairance, à prendre des plus fortes doses et à des intervalles réduits dans l'espace, dans le

cas d'une utilisation au long court. Cela dans le but d'atteindre les concentrations terrestres de références. Il est important de noter que le propranolol, la nifédipine et l'alprenolol sont présents, selon les dernières données publiées, dans les trousse de la station spatiale et que ces molécules ont les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que la lidocaïne. Il y aurait donc un risque de diminution d'efficacité de ces médicaments si l'on prend en compte les résultats précédents.

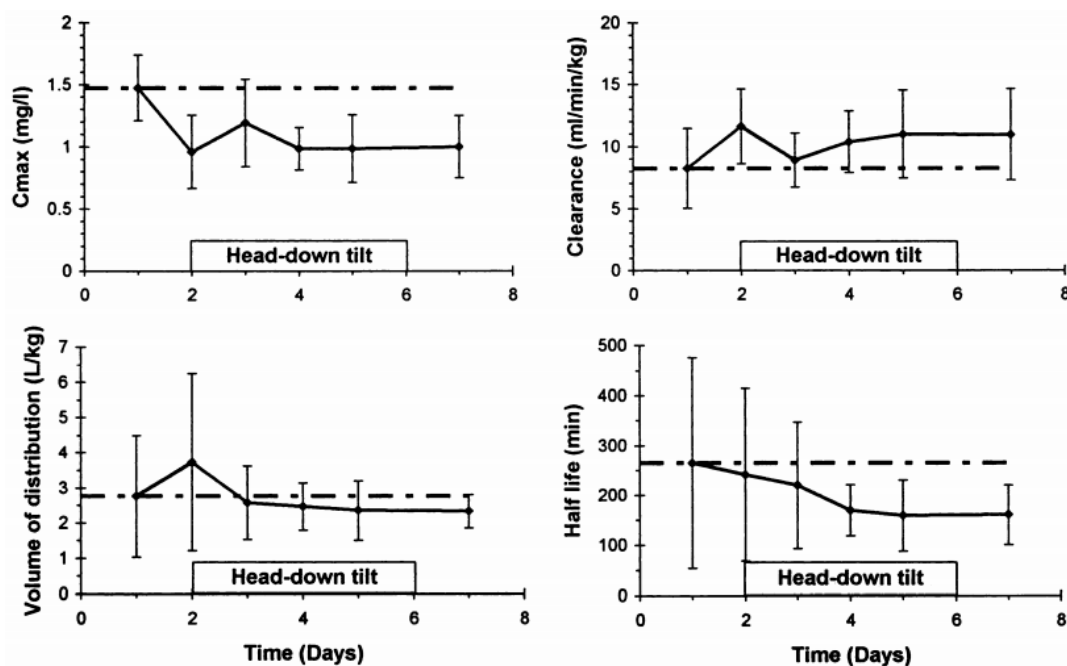


Figure 36 – Paramètres pharmacocinétiques de l'étude sur la lidocaïne de Saivin et al (127).

Il existe malheureusement peu d'études traitant de l'élimination des médicaments dans des conditions de microgravité. Sur les trois études précédemment citées, les trois seules à ma connaissance, deux n'ont pas mis en évidence de variations dans l'élimination de la ou des molécules d'intérêt. Ces deux études étant plutôt anciennes, elles n'ont pas pris en compte l'inclinaison à -6° comme référence de la simulation de la microgravité. La dernière étude a, elle, pris en compte ce facteur et a montré une grande variation, de l'ordre de 40%, dans la demi-vie de la lidocaïne. Cette étude, si nous la prenons en référence, nous conduit à l'idée que la microgravité entraîne des changements dans l'élimination des médicaments. Néanmoins, du fait du faible nombre de participants, ces résultats sont fragiles. De plus, tous les médicaments n'ont pas les mêmes voies de métabolisations et d'éliminations, il n'est donc pas possible de faire de généralisation à partir de cette seule étude. Néanmoins, cette étude a pour vertu de nous

permettre d'entrevoir que dans l'espace tout ne se passe pas comme sur terre et qu'il est donc nécessaire de renforcer nos connaissances afin d'assurer la sécurité des voyageurs de l'espace.

D. Galénique

Les variations physiologiques engendrées par la microgravité entraînent des variations sur la cinétique du médicament. Mais qu'en est-il du médicament en lui-même ? La galénique a-t-elle un impact différent sur terre et dans l'espace ?

C'est ce qu'ont essayé de montrer Kovachevich *et al.* (128). Ils ont comparé la cinétique de l'acétaminophène, sous forme de comprimé et de capsule, sur terre et dans l'espace. Ils ont pour cela fait 2 groupes, composés de 5 hommes. Chaque groupe testant une forme galénique sur terre puis dans l'espace. Les résultats montrent une grande disparité dans le profil des courbes de concentrations en fonction du temps (Figure 37). En ce qui concerne les comprimés, un retard d'absorption ainsi que deux pics d'absorption ont été observés dans l'espace. Les C_{max} n'ont, par contre, pas été modifiées. En ce qui concerne les capsules, une diminution des C_{max} a cette fois été notée dans l'espace. La vitesse d'absorption et le profil de la courbe n'ont par contre pas été modifiés. Pour résumer, les capsules dans l'espace ont des C_{max} et biodisponibilité un peu diminuées, mais leurs T_{max} et demi-vies sont plus rapides comparées aux comprimés. Cette forme est donc à privilégier afin d'obtenir un effet pharmacologique le plus rapide. On s'aperçoit donc que la galénique du médicament pourrait aussi avoir un impact sur leur prise dans l'espace. Néanmoins, cette étude ne compte que 5 membres dans chaque groupe et ce ne sont pas les mêmes individus qui ont pris le comprimé ou la gélule. Les variations interindividuelles entrent donc très probablement en jeu dans les résultats.

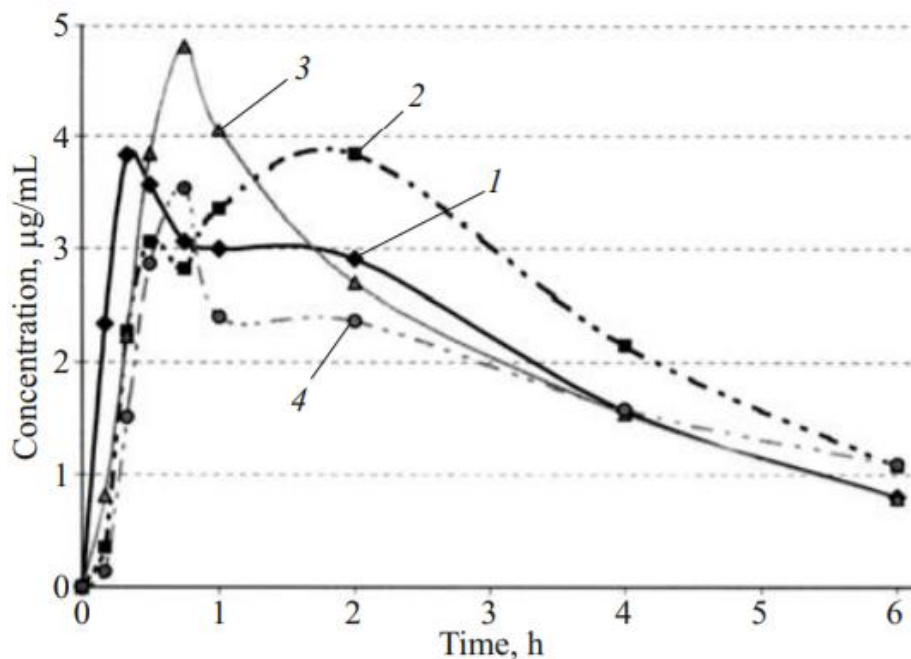


Figure 37 – Concentration en fonction du temps de l'acétaminophène, suite à la prise d'un comprimé sur terre (1) puis dans l'espace (2) ou d'une capsule sur terre (3) puis dans l'espace (4) (128).

Le nombre d'étude traitant de la pharmacocinétique dans l'espace est très restreint. De plus, peu ont été réalisées dans l'espace et pour celle qui l'ont été, elles sont pour certaines assez anciennes et n'ont donc pas été réalisées dans les meilleures conditions expérimentales possibles du fait de la difficulté de mise en place de ces études à l'époque. Les résultats aujourd'hui à notre disposition nous proposent seulement un aperçu hypothétique des variations dans la pharmacocinétique. Mais elles ne nous permettent pas de tirer de solides conclusions, ni d'adapter les posologies et les galéniques dans le but d'optimiser les traitements et d'éviter tout risque de toxicité.

IV. Altération de la stabilité des médicaments

Comme nous venons de le voir, l'action des médicaments peut être modifiée du fait des changements que subit le corps humain en microgravité. Beaucoup de choses restent encore à découvrir quant aux variations dans la pharmacocinétique des médicaments dans l'espace. Mais il est aussi intéressant et primordial de s'intéresser aux médicaments eux-mêmes : comment

évoluent-ils dans l'espace et comment se conservent-ils. A ce jour seul 6 études ont été réalisées sur ce sujet (Figure 38).

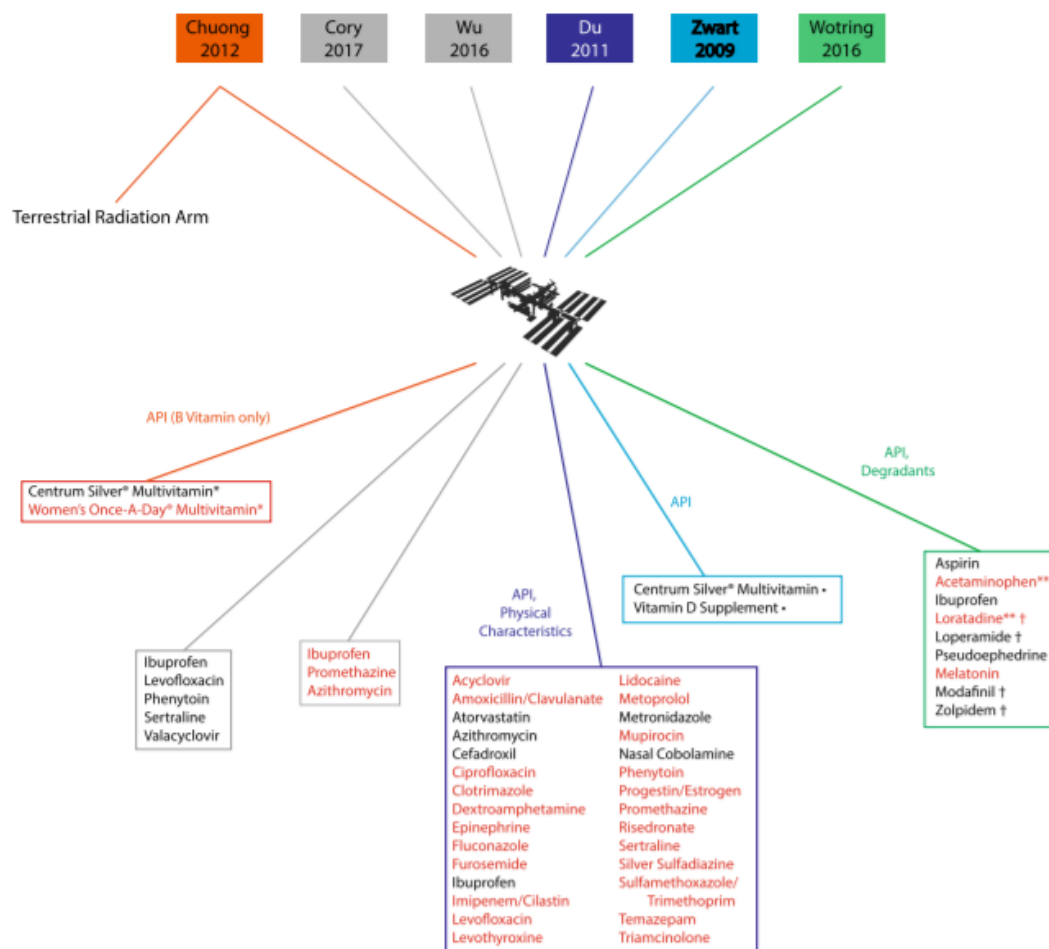


Figure 38 – Liste des études traitant de la stabilité des médicaments dans l'espace. API, substance active (109).

C'est donc dans le but d'étudier cette stabilité des médicaments dans l'espace que Du *et al.* (129) ont envoyé 4 trousse à pharmacie identiques à bord de l'ISS et ont laissé les 4 mêmes trousse sur terre comme groupes contrôles. Les trousse qui étaient à bord de l'ISS sont revenues sur terre chacune à leur tour après respectivement 13 jours, 9 mois, 17 mois et 28 mois dans l'espace. Ces trousse étaient composées de 22 solides (comprimés et gélules), 7 semi-solides (gels, crèmes, suppositoires et pommades) et 4 liquides (ophtalmiques et injectables). Les chercheurs ont tout d'abord réalisé des tests sur les possibles variations physiques des médicaments. Ils ont notamment trouvé des décolorations de comprimé, des séparations de phase pour les crèmes ainsi que des liquéfactions de pommade. Ils ont aussi testé le niveau de dissolution pour les solides mais aucune différence n'a été trouvée à ce niveau. Il est par contre

intéressant de noter que le nombre de formulation ayant subi des variations physiques est toujours plus grand dans la trousse ayant été dans l'espace par rapport aux contrôles, traduisant une possible détérioration plus rapide dans l'espace. Il est aussi important de noter que les formulations ayant subi des variations physiques varient entre les différentes trousse ayant été dans l'espace. Du fait du faible nombre d'échantillon, ces variations pourraient être liées à un défaut de fabrication du médicament ou de son contenant et non au stockage dans l'espace.

En ce qui concerne les critères chimiques, donc l'efficacité des médicaments, pour la troisième trousse, après 596 jours passés dans l'espace, un peu moins de 50% des formulations solides ont passé les tests des critères d'acceptances. Et pour la quatrième trousse, après 880 jours passés dans l'espace, seulement 27% des formulations solides ont passé les tests. Parmi les molécules présentes dans les trousse, il y avait de la lévothyroxine. C'est une molécule qui est très faiblement dosée dans les comprimés, de l'ordre du μg et qui est très fragile. La lévothyroxine a échoué au test d'acceptance dans les quatre trousse ayant été dans l'espace et aussi pour les deux dernières trousse restées sur terre. La prométhazine, la dextroamphétamine et la ciprofloxacine, trois molécules très sensibles à la lumière, ont montré un taux de dégradation plus fort dans l'espace que sur terre. Cela suggère que les molécules sensibles à la lumière auraient une vitesse de dégradation plus rapide dans l'espace du fait du fort taux de rayonnement cosmique. Néanmoins, l'étude menée dans le cadre du programme d'extension de la durée de conservation des médicament (SLEP, initiales en anglais), ayant pour but de tester le temps de stabilité des médicaments s'ils ne sont pas ouverts et stockés dans les bonnes conditions, a montré une stabilité de la ciprofloxacine jusqu'à 13 ans si elle n'est jamais en contact avec la lumière. Il serait donc possible d'avoir cet antibiotique à disposition, dans les stations et navettes spatiales, pendant 13 ans si les conditions de stockage évoluent. L'amoxicilline, quant à elle, a passé les tests jusqu'à la deuxième trousse soit plus de 353 jours. Les antiinfectieux étant de première nécessité pour les humains, ils le sont donc aussi pour ceux qui vont dans l'espace. Or, l'étude nous montrent bien une diminution plus forte en principe actif de ces 5 antibiotiques lorsqu'ils sont stockés dans l'espace (Figure 39). Cela pose problème en vue de voyages interplanétaires de plusieurs années (129).

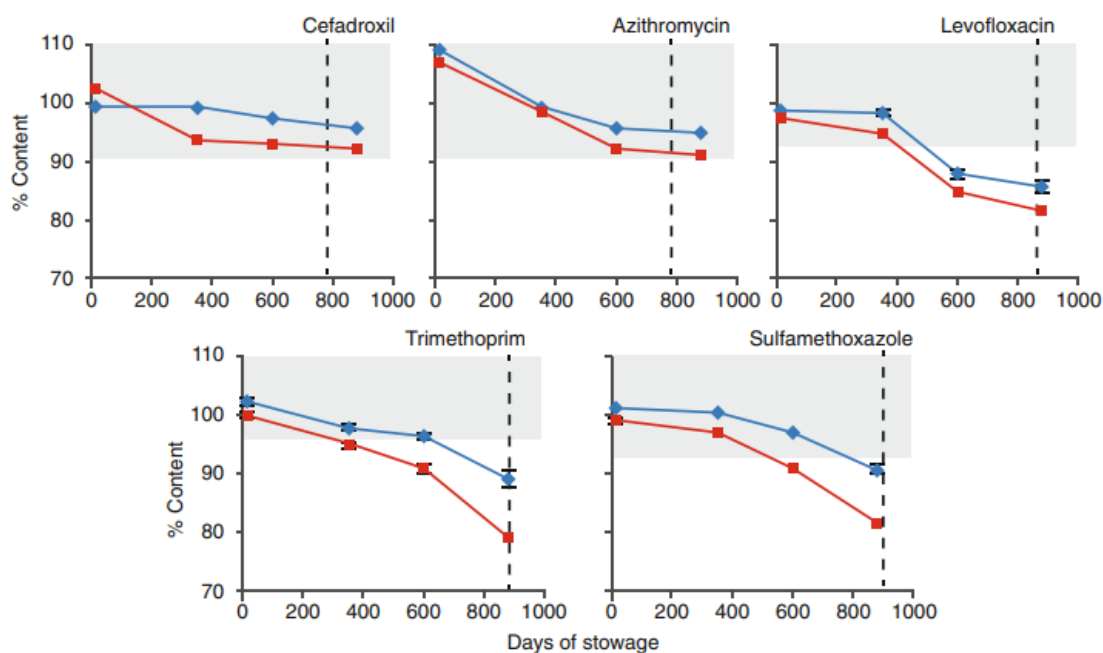


Figure 39 – Dégradation des principes actifs de comprimés antibiotiques en fonction du temps. Les points bleus représentent les troussees restées sur terre, les points rouges représentent les troussees qui sont allées à bord de l'ISS. La partie grisée correspond aux critères d'acceptations USP et la ligne en pointillé représente la date de péremption (129).

Contrairement aux molécules sensibles à la lumière, l'acide clavulanique subit un plus fort taux de dégradation sur terre comparé à l'espace. Il est possible que cela soit en lien avec le taux d'humidité qui est supérieur sur terre par rapport à la station spatiale. En effet, le taux d'humidité à bord de l'ISS aurait été inférieur d'environ 5% par rapport au lieu de stockage des troussees contrôles (Figure 40). La température quant à elle aurait été supérieure d'environ 2°C. Donc en dehors des radiations, l'environnement de stockage peut avoir une importance pour la conservation de certaines molécules. Néanmoins, le grand problème du stockage reste tout de même l'exposition aux rayons cosmiques puisqu'une estimation a montré que pour la quatrième trousse, soit au bout de 28 mois à bord de l'ISS, la dose de radiation reçue par les médicaments était environ 20 fois supérieur à celle sur terre (Figure 41). La dose de radiation sur terre augmentant seulement de 1 mGy, soit 4 fois moins que la dose reçue lors du processus de fabrication du médicament (129).

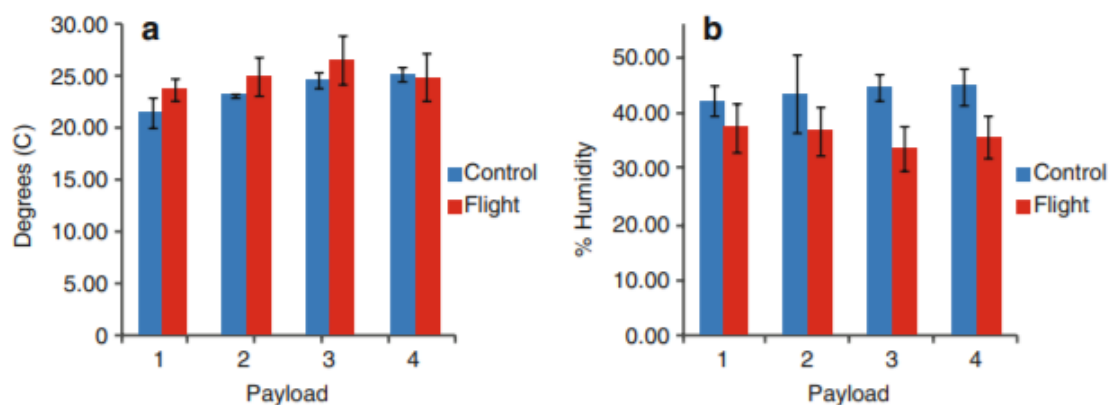


Figure 40 – Comparaison de la température moyenne (a) et du taux d’humidité moyen (b) dans le hangar de stockage sur terre (control) et à bord de l’ISS (flight) (129).

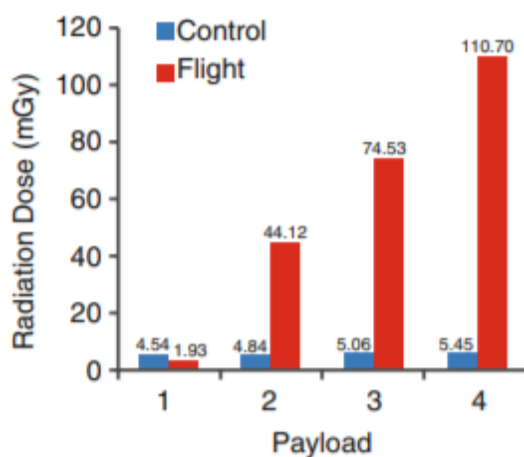


Figure 41 – Comparaison des doses cumulatives de radiation subi par les médicaments sur terre (control) et à bord de l’ISS (flight) (129).

De plus, dans le but de tester les différences de stabilité dans le temps entre les trois différentes formes galéniques (solide, semi-solide et liquide), la prométhazine ainsi que la ciprofloxacine étaient présentes sous les trois formes dans les trousse à pharmacie de cette étude (Figure 42). Les résultats ne montrent pas de grandes différences entre les trois formes, toutes ayant un taux de dégradation plus élevé que leur contrôle sur terre, à tous les stades de l’étude (129).

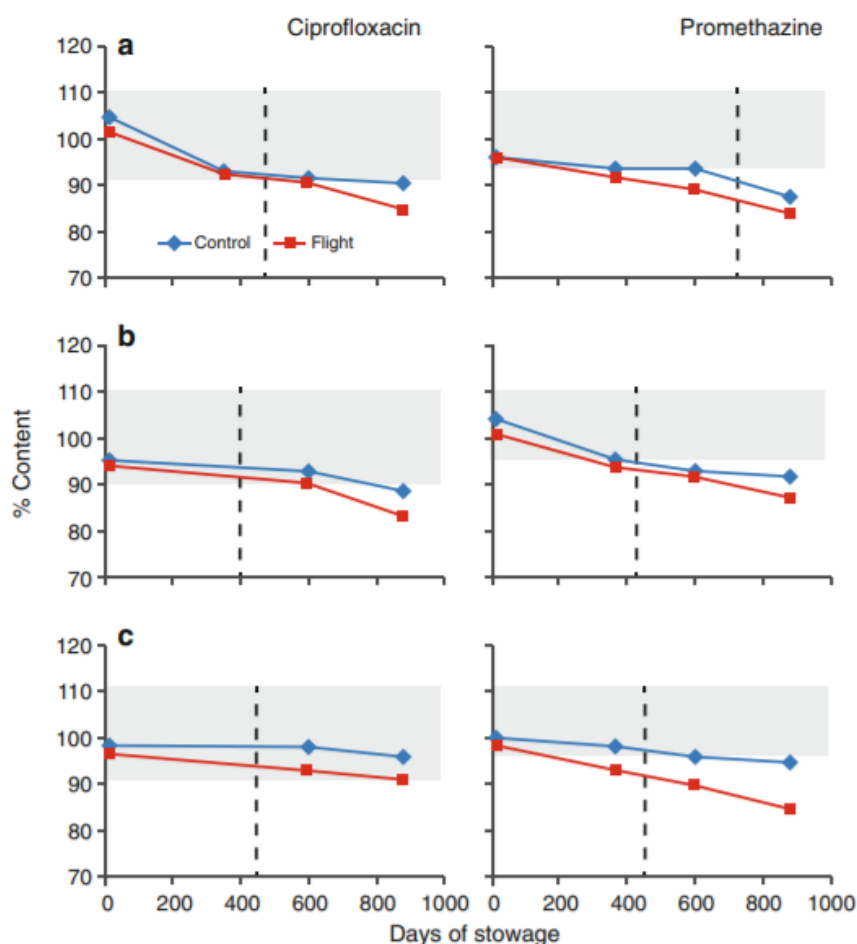


Figure 42 – Dégradation de la ciprofloxacine et de la prométhazine sous les trois galéniques existantes (a) solide, (b) semi-solide, (c) liquide. Les points bleus représentent les troussees restées sur terre, les points rouges représentent les troussees qui sont allées à bord de l'ISS. La partie grisée correspond aux critères d'acceptations USP et la ligne en pointillé représente la date de péremption (129).

Pour les deux dernières troussees à revenir sur terre, après respectivement 17 mois et 28 mois passés dans l'espace, une grande partie des médicaments avaient dépassé leurs dates de péremption (Tableau 6). Néanmoins, en ce qui concerne la troussee contrôle de la quatrième troussee, 10 spécialités ayant dépassé la date de péremption ont quand même passé les tests d'acceptance. Comparativement, seulement 2 spécialités les ont passé pour la troussee ayant été dans l'espace. Il y a donc une stabilité de certains médicaments, même une fois la date de péremption dépassée, sur terre comme dans l'espace (129).

Tableau 6 – Nombre de médicaments à avoir échoué aux tests d'acceptances chimiques (129).

	Payload 1		Payload 2		Payload 3		Payload 4	
	Control	Flight	Control	Flight	Control	Flight	Control	Flight
Number of failed formulations	0	1	2	11	8	17	16	24
Number of expired formulations	0		2		18		26	

Ce qui est aussi très important à noter, c'est que le poids des équipements pouvant être transportés par les fusées étant restreint, la plupart des médicaments sont donc reconditionnés dans des récipients beaucoup moins lourds que leurs emballages d'origines (Figure 43). Ce reconditionnement influence beaucoup la stabilité puisque les molécules sont mises en contact avec l'air puis à nouveau reconditionnées, souvent dans des récipients multiples entraînant donc un autre contact avec l'air à chaque ouverture du récipient secondaire (129). Il est donc nécessaire que de nouveaux récipients plus adaptés et protégeant plus les médicaments soient créés si l'homme veut entreprendre des voyages de longues durées dans l'espace.



Figure 43 – Photo des trousse à pharmacie de l'ISS (129).

C'est dans ce but qu'un appareil permettant de reproduire les radiations spatiales a été développée par la NASA. Malheureusement, cet appareil n'a pas la possibilité de produire ces radiations sur de longues durées, il n'est donc pas possible de l'utiliser pour tester la stabilité

des médicaments suite à de longues durées d'expositions. Néanmoins, elle pourrait être utilisée pour développer de nouveaux récipients moins perméables aux radiations (130).

Il existe d'autres travaux comme ceux de Wotring *et al.* (131). Ils ont étudié des médicaments périmés ayant passé plus de 550 jours à bord de l'ISS avant de périmier et qui ont été ramenés sur terre pour destruction. Malheureusement, ce travail ne possédait pas de groupe contrôle et seulement 9 médicaments ont été testés, ne permettant pas de réelles conclusions. Les seuls, en plus de Du *et al.* (129), à avoir réalisé une étude avec un groupe contrôle sont Chuong *et al.* (132). Ils ont envoyé des comprimés multivitaminés dans l'espace. Un premier groupe a passé 20 jours dans l'espace, le deuxième et le troisième groupe ont été stockés à bord de l'ISS pendant respectivement 12 et 19 mois. Les analyses chimiques des comprimés au retour sur terre n'ont pas montré de différence entre les groupes contrôles et les groupes ayant été dans l'espace. Par contre, tous les groupes, y compris ceux étant restés sur terre, ont montré une différence par rapport aux données du médicament à la sortie de l'usine de production.

Pour conclure, ces différentes études, malgré leur faible nombre et l'absence de groupes contrôles pour certaines, nous montrent que l'amélioration des conditions de conservation des médicaments à bord des stations et navettes spatiales est un enjeu de première nécessité en vue d'un développement des missions de longues durées vers d'autres planètes.

V. Conclusion

L'homme tel qu'il s'est adapté sur terre n'est pas fait pour vivre dans l'espace. Afin de survivre dans l'espace le corps doit s'adapter à la microgravité mais heureusement le corps humain est une machine exceptionnelle qui sait s'accommoder à de nombreuses conditions. Pour cela, le corps met en place des mécanismes à court terme mais aussi à long terme si les conditions nécessitant son adaptation persistent. Une des adaptations à court terme la plus marquante est la baisse du volume sanguin débutant dès la soustraction à l'attraction terrestre et se stabilisant en à peine quelques jours. Pour ce qui est des adaptations à long terme, la perte de masse osseuse et musculaire en est le meilleur exemple. Même si ce mécanisme débute dès les premiers jours de vols, il lui faut du temps pour se mettre en place. Ce mécanisme reflète parfaitement la capacité du corps humain à éliminer tout ce qui lui est inutile. Dans ce cas précis, le corps subit moins de contraintes mécaniques, il décide donc de fortement réduire la rigidité de ses os et la

puissance de ses muscles. Comme démontré dans la partie II, la microgravité entraîne donc de fortes modifications sur le corps des astronautes, mais toutes ces modifications ne sont pas encore connues. C'est pourquoi il est important que de nouvelles études soient menées et si possible directement dans l'espace afin d'affiner nos connaissances dans le but de sécuriser, le plus possible, les missions à bord des stations spatiales ainsi que les vols, à venir, vers d'autres planètes. Ces découvertes permettront de sécuriser le déroulement de la mission en elle-même mais aussi de développer des contre-mesures à ces modifications. En effet, l'homme rêve de découvrir et de conquérir de nouvelles planètes mais le corps humain, tel qu'il est construit aujourd'hui, est fait pour vivre sur terre. Les hommes qui sont allés, qui sont et qui iront dans l'espace voudront tous revenir sur terre. Ne serait-ce que d'un point de vue psychologique, la vie dans une fusée éloignée de la terre n'est pas envisageable. C'est pourquoi il faut comprendre comment le corps change et découvrir comment limiter au mieux ces changements pour un retour sur terre dans les meilleures conditions possibles.

Toutes ces modifications dans la physiologie humaine entraînent aussi des changements dans la prise des médicaments. Comme nous l'avons vu dans la partie III, les astronautes consomment des médicaments à cause de ces changements. Les troubles du sommeil ou encore les douleurs au niveau du dos sont des pathologies courantes, à bord des stations spatiales et nécessitent la prise de médicaments pour soulager les symptômes. Or, nous avons aperçu dans la partie III, via un nombre restreint d'études existantes, que la cinétique des médicaments pourrait être modifiée en microgravité. Notamment des variations dans les temps d'absorption ou d'élimination de certains médicaments sont à envisager. Il est donc important que de nouvelles études soient menées directement dans l'espace dans le but de construire les bases de ce qui serait la « pharmacocinétique de l'espace ». Malheureusement nous n'en sommes qu'aux prémices de celle-ci et du fait de la grande variété de familles de médicaments existantes et donc des mécanismes qui leur sont associés, il est impératif de concevoir un modèle d'étude adaptable et reproductible permettant de tester tout médicament qui serait envoyé dans l'espace.

Un cumul des modifications physiologiques et pharmacocinétiques pourrait s'avérer très dangereux et c'est probablement ce qui s'est produit avec l'astronaute ayant eu une thrombose à bord de l'ISS. Heureusement cette histoire s'est bien terminée puisque l'astronaute étant asymptomatique, il a pu finir sa mission et rentrer sur terre sans encombre. De plus, une navette de secours est disponible à bord de l'ISS permettant un rapatriement en cas de besoin. Néanmoins, cet événement montre bien que dans l'espace tout ne se passe pas comme sur terre.

Dans l'espace, les hommes subissent des changements dans leur physiologie mais les médicaments, en eux même, sont aussi modifiés. Comme nous l'avons vu dans la partie IV, certains médicaments ont été détériorés suite à leur stockage dans l'espace et donc l'exposition à des taux de rayonnement élevés, rendant leur action bien moins efficace voire possiblement toxique. Il est donc nécessaire que de nouveaux emballages, remplissant les conditions d'un stockage optimal mais aussi d'un poids et d'un volume les plus faibles possibles, soient développés. Un autre problème, en plus de la stabilité des médicaments suite aux expositions aux rayons, est la durée avant péremption. Dans l'optique de voyage vers d'autres planètes de notre système solaire, il est important de prévoir des denrées alimentaires mais aussi médicamenteuses pour de longues durées puisque ces missions dureront plusieurs mois voire années et que le ravitaillement ne sera pas possible ou du moins très compliqué et très espacé dans le temps.

Je conclurais ma thèse par cette note de la NASA de novembre 2020 qui explique clairement l'état de nos connaissances sur les sujets abordés plus haut : « À l'heure actuelle, on ne sait pas comment et dans quelle mesure 1) l'environnement du vol spatial modifie la stabilité des médicaments et 2) les altérations de la physiologie humaine ou des médicaments eux-mêmes, affectent les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Le potentiel d'instabilité médicamenteuse, aggravé par une réponse médicamenteuse modifiée, peut présenter un risque pour les équipes d'exploration. Des efforts de recherche actuels sont en cours pour proposer un formulaire de vols spatiaux d'exploration sûr et efficace, capable de maintenir une durée de conservation supérieure ou égale 3 ans. La recherche proposée par « exploration medical capability » de la NASA comprend : l'analyse des solutions d'emballage et de stockage des médicaments ; des études qui valideront la stabilité chimique / physique pharmaceutique ; la toxicité des produits de dégradation et les profils de sécurité des médicaments ; et mieux caractériser la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les propriétés pharmacothérapeutiques des médicaments lors des vols spatiaux. » (133).

VI. Bibliographie

1. Eyal S. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 3 mai 2020;16(5):353-6.
2. Maier JAM, Cialdai F, Monici M, Morbidelli L. The Impact of Microgravity and Hypergravity on Endothelial Cells. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cité 5 nov 2020];2015. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309246/>
3. Pietsch J, Gass S, Nebuloni S, Echegoyen D, Riwaldt S, Baake C, et al. Three-dimensional growth of human endothelial cells in an automated cell culture experiment container during the SpaceX CRS-8 ISS space mission - The SPHEROIDS project. *Biomaterials.* 2017;124:126-56.
4. Grimm D, Grosse J, Wehland M, Mann V, Reseland JE, Sundaresan A, et al. The impact of microgravity on bone in humans. *Bone.* 1 juin 2016;87:44-56.
5. Andreev-Andrievskiy AA, Popova AS, Lagereva EA, Vinogradova OL. Fluid shift versus body size: changes of hematological parameters and body fluid volume in hindlimb-unloaded mice, rats and rabbits. *J Exp Biol.* 1 sept 2018;221(17):jeb182832.
6. Prakash M, Fried R, Götze O, May F, Frings-Meuthen P, Mulder E, et al. Microgravity Simulated by the 6° Head-Down Tilt Bed Rest Test Increases Intestinal Motility but Fails to Induce Gastrointestinal Symptoms of Space Motion Sickness. *Dig Dis Sci.* oct 2015;60(10):3053-61.
7. Kakurin LI, Lobachik VI, Mikhailov VM, Senkevich YA. Antiorthostatic hypokinesia as a method of weightlessness simulation. *Aviat Space Environ Med.* oct 1976;47(10):1083-6.
8. Acket B, Amirova L, Gerdelat A, Cintas P, Custaud M-A, Pavy-LeTraon A. Dry immersion as a model of deafferentation: A neurophysiology study using somatosensory evoked potentials. *PLoS ONE* [Internet]. 22 août 2018 [cité 27 nov 2020];13(8). Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104952/>
9. Tomilovskaya E, Shigueva T, Sayenko D, Rukavishnikov I, Kozlovskaya I. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Front Physiol* [Internet]. 27 mars 2019 [cité 27 nov 2020];10. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446883/>
10. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 15 avr 2016;120(8):891-903.
11. Prisk GK. Microgravity and the lung. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2000;89(1):385-96.
12. Darquenne C. Aerosol deposition in the human lung in reduced gravity. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* juin 2014;27(3):170-7.

13. Dai K, Wang Y, Yan R, Shi Q, Wang Z, Yuan Y, et al. Effects of microgravity and hypergravity on platelet functions. *Thromb Haemost*. 2009;101(05):902-10.
14. Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, Leonard JI, Rambaut PC, Inners LD, et al. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1996;81(1):105-16.
15. Graebe A, Schuck EL, Lensing P, Putcha L, Derendorf H. Physiological, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Changes in Space. *J Clin Pharmacol*. août 2004;44(8):837-53.
16. Norsk P. Cardiovascular and fluid volume control in humans in space. *Curr Pharm Biotechnol*. août 2005;6(4):325-30.
17. Watenpaugh DE. Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance. *J Exp Biol*. sept 2001;204(Pt 18):3209-15.
18. Alfrey CP, Udden MM, Leach-Huntoon C, Driscoll T, Pickett MH. Control of red blood cell mass in spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1996;81(1):98-104.
19. Hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine [Internet]. CHUV. [cité 7 avr 2021]. Disponible à: <https://www.chuv.ch/fr/nephrologie/nep-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire/hormone-antidiuretique-adh-ou-vasopressine>
20. Norsk P, Drummer C, Röcker L, Strollo F, Christensen NJ, Warberg J, et al. Renal and endocrine responses in humans to isotonic saline infusion during microgravity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 1995;78(6):2253-9.
21. Larousse É. rénine - LAROUSSE [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/r%C3%A9nine/15826>
22. Larousse É. aldostérone - LAROUSSE [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/aldost%C3%A9rone/11046>
23. Facteur natriurétique auriculaire. Dans: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2021]. Disponible à: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Facteur_natriur%C3%A9tique_auriculaire&oldid=177883549
24. Drummer C, Hesse C, Baisch F, Norsk P, Elmann-Larsen B, Gerzer R, et al. Water and sodium balances and their relation to body mass changes in microgravity. *Eur J Clin Invest*. déc 2000;30(12):1066-75.
25. Lane HW, LeBlanc AD, Putcha L, Whitson PA. Nutrition and human physiological adaptations to space flight. *Am J Clin Nutr*. nov 1993;58(5):583-8.
26. Stein TP, Gaprindashvili T. Spaceflight and protein metabolism, with special reference to humans. *Am J Clin Nutr*. nov 1994;60(5):806S-819S.
27. Réticulocyte. Dans: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9ticulocyte&oldid=172019471>

28. Linnarsson D. Pulmonary function and cardiopulmonary interactions at microgravity. *Med Sci Sports Exerc.* oct 1996;28(10):14-7.
29. Prisk GK, Guy HJ, Elliott AR, West JB. Inhomogeneity of pulmonary perfusion during sustained microgravity on SLS-1. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 1994;76(4):1730-8.
30. Verbandt Y, Wantier M, Prisk GK, Paiva M. Ventilation-perfusion matching in long-term microgravity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2000;89(6):2407-12.
31. Hématose. Dans: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9matose&oldid=179334618>
32. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Les volumes respiratoires [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible à: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3_3.html
33. Squelette. Dans: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 12 mars 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Squelette&oldid=178504518>
34. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* déc 2000;1(2):157-60.
35. Blaber EA, Dvorochkin N, Lee C, Alwood JS, Yousuf R, Pianetta P, et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21. *PloS One.* 2013;8(4):e61372.
36. Tominari T, Ichimaru R, Taniguchi K, Yumoto A, Shirakawa M, Matsumoto C, et al. Hypergravity and microgravity exhibited reversal effects on the bone and muscle mass in mice. *Sci Rep* [Internet]. 29 avr 2019 [cité 6 nov 2020];9. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488638/>
37. Os spongieux. Dans: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2021]. Disponible à: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Os_spongieux&oldid=167619188
38. Figure 1 : Os cortical et os trabéculaire. L'os cortical représente... [Internet]. ResearchGate. [cité 2 avr 2021]. Disponible à: https://www.researchgate.net/figure/Os-cortical-et-os-trabeculaire-Los-cortical-represente-approximativement-80-de-la_fig1_278635604
39. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *médecine/sciences.* 1 déc 2001;17(12):1252-9.
40. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences.* 1 déc 2001;17(12):1260-9.
41. Le cytosquelette [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <http://virologie.free.fr/documents/virologie/02-cytosquelette/cytosquelette.htm>
42. Microtubules [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/epithilone/Microtubule.html>

43. Points focaux [Internet]. Celluloyd. [cité 18 mars 2021]. Disponible à: <https://celluloyd.tumblr.com/post/161178096958/points-focaux-les-jonctions-focales-ou-points>
44. Nabavi N, Khandani A, Camirand A, Harrison RE. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone*. nov 2011;49(5):965-74.
45. Tamma R, Colaianni G, Camerino C, Di Benedetto A, Greco G, Strippoli M, et al. Microgravity during spaceflight directly affects in vitro osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. août 2009;23(8):2549-54.
46. Chatani M, Morimoto H, Takeyama K, Mantoku A, Tanigawa N, Kubota K, et al. Acute transcriptional up-regulation specific to osteoblasts/osteoclasts in medaka fish immediately after exposure to microgravity. *Sci Rep*. 22 déc 2016;6:39545.
47. Vico L, Chappard D, Alexandre C, Palle S, Minaire P, Riffat G, et al. Effects of weightlessness on bone mass and osteoclast number in pregnant rats after a five-day spaceflight (COSMOS 1514). *Bone*. 1987;8(2):95-103.
48. Vico L, Chappard D, Palle S, Bakulin AV, Novikov VE, Alexandre C. Trabecular bone remodeling after seven days of weightlessness exposure (BIOCOSMOS 1667). *Am J Physiol*. août 1988;255(2 Pt 2):R243-247.
49. Vico L, Bourrin S, Genty C, Palle S, Alexandre C. Histomorphometric analyses of cancellous bone from COSMOS 2044 rats. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 1993;75(5):2203-8.
50. Zhang Y, Moreno-Villanueva M, Krieger S, Ramesh GT, Neelam S, Wu H. Transcriptomics, NF- κ B Pathway, and Their Potential Spaceflight-Related Health Consequences. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 mai 2017 [cité 5 nov 2020];18(6). Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485990/>
51. NF- κ B. Dans: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=NF-%CE%BAB&oldid=174802094>
52. Zwart SR, Pierson D, Mehta S, Gonda S, Smith SM. Capacity of omega-3 fatty acids or eicosapentaenoic acid to counteract weightlessness-induced bone loss by inhibiting NF- κ B activation: from cells to bed rest to astronauts. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. mai 2010;25(5):1049-57.
53. Nakamura H, Aoki K, Masuda W, Alles N, Nagano K, Fukushima H, et al. Disruption of NF- κ B1 prevents bone loss caused by mechanical unloading. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. juin 2013;28(6):1457-67.
54. Frings-Meuthen P, Boehme G, Liphardt A-M, Baecker N, Heer M, Rittweger J. Sclerostin and DKK1 levels during 14 and 21 days of bed rest in healthy young men. :8.
55. Jean G, Cavalier E, Chazot C. La sclérostine est-elle un marqueur des calcifications vasculaires chez les patients hémodialysés ? *Néphrologie Thérapeutique*. 1 sept 2014;10(5):264.

56. Ostéocyte. Dans: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ost%C3%A9ocyte&oldid=176532903>
57. Pelletier S, Jean G, Fouque D, Chronique » G de travail mixte S: « B de calcifications vasculaires au cours de l'Insuffisance rénale. La sclérostine : un nouveau biomarqueur d'intérêt en néphrologie. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mai 2015;73(3):305-13.
58. Smith SM, Wastney ME, Morukov BV, Larina IM, Nyquist LE, Abrams SA, et al. Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and biochemical changes. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1 juill 1999;277(1):R1-10.
59. Martin TP, Edgerton VR, Grindeland RE. Influence of spaceflight on rat skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1 nov 1988;65(5):2318-25.
60. Edgerton VR, Zhou MY, Ohira Y, Klitgaard H, Jiang B, Bell G, et al. Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 1995;78(5):1733-9.
61. Zange J, Müller K, Schuber M, Günther RW, Adam G, Neuerburg J-M, et al. Changes in Calf Muscle Performance, Energy Metabolism, and Muscle Volume Caused by Long-Term Stay on Space Station MIR. *ESA Spec Publ*. juin 1996;390:287.
62. Lambertz D, Pérot C, Kaspranski R, Goubel F. Effects of long-term spaceflight on mechanical properties of muscles in humans. *J Appl Physiol*. 1 janv 2001;90(1):179-88.
63. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J Exp Biol*. 15 sept 2001;204(18):3201-8.
64. Myofibrille [Internet]. AFM-Téléthon. 2016 [cité 2 avr 2021]. Disponible à: <https://www.afm-telethon.fr/glossaire/myofibrille-6671>
65. Ohira Y, Yoshinaga T, Nomura T, Kawano F, Ishihara A, Nonaka I, et al. Gravitational unloading effects on muscle fiber size, phenotype and myonuclear number. *Adv Space Res Off J Comm Space Res COSPAR*. 2002;30(4):777-81.
66. Jj W, St K, Km N, Jg R, JI B, Da R, et al. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres [Internet]. Vol. 516 (Pt 3), *The Journal of physiology. J Physiol*; 1999 [cité 2 déc 2020]. Disponible à: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10200437/?dopt=Abstract>
67. Widrick JJ, Romatowski JG, Bain JL, Trappe SW, Trappe TA, Thompson JL, et al. Effect of 17 days of bed rest on peak isometric force and unloaded shortening velocity of human soleus fibers. *Am J Physiol*. nov 1997;273(5 Pt 1):C1690-1699.
68. Wu C-L, Kandarian SC, Jackman RW. Identification of genes that elicit disuse muscle atrophy via the transcription factors p50 and Bcl-3. *PloS One*. 13 janv 2011;6(1):e16171.
69. Zwart SR, Launius RD, Coen GK, Morgan JLL, Charles JB, Smith SM. Body mass changes during long-duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med*. sept 2014;85(9):897-904.

70. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci. mars 2017*;67(2):271-81.
71. Afonin BV, Sedova EA, Goncharova NP, Solov'eva AA. [Investigation of the evacuatory function of the gastrointestinal tract in 5-day dry immersion]. *Aviakosmicheskaja Ekol Meditsina Aerosp Environ Med. déc 2011*;45(6):52-7.
72. Gandia P, Saivin S, Le-Traon AP, Guell A, Houin G. Influence of Simulated Weightlessness on the Intramuscular and Oral Pharmacokinetics of Promethazine in 12 Human Volunteers. *J Clin Pharmacol. 2006*;46(9):1008-16.
73. Amidon GL, DeBrincat GA, Najib N. Effects of Gravity on Gastric Emptying, Intestinal Transit, and Drug Absorption. *J Clin Pharmacol. 1991*;31(10):968-73.
74. Anvari M, Horowitz M, Fraser R, Maddox A, Myers J, Dent J, et al. Effects of posture on gastric emptying of nonnutrient liquids and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol. mai 1995*;268(5 Pt 1):G868-871.
75. Harm DL, Sandoz GR, Stern RM. Changes in gastric myoelectric activity during space flight. *Dig Dis Sci. août 2002*;47(8):1737-45.
76. Alvarez R, Stork CA, Sayoc-Becerra A, Marchelletta RR, Prisk GK, McCole DF. A Simulated Microgravity Environment Causes a Sustained Defect in Epithelial Barrier Function. *Sci Rep [Internet]. 26 nov 2019 [cité 11 nov 2020]*;9. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879622/>
77. 3-Indolepropionic acid [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible à: https://fr.other.wiki/wiki/3-Indolepropionic_acid
78. Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, Lin L, Macias BR, et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science [Internet]. 12 avr 2019 [cité 12 nov 2020]*;364(6436). Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7580864/>
79. Turrioni S, Magnani M, KC P, Lesnik P, Vidal H, Heer M. Gut Microbiome and Space Travelers' Health: State of the Art and Possible Pro/Prebiotic Strategies for Long-Term Space Missions. *Front Physiol [Internet]. 8 sept 2020 [cité 11 nov 2020]*;11. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505921/>
80. Liu H, Guo J, Li Y, Zhang Y, Wang J, Gao J, et al. Investigation on Intestinal Proteins and Drug Metabolizing Enzymes in Simulated Microgravity Rats by a Proteomics Method. *Molecules [Internet]. 24 sept 2020 [cité 11 nov 2020]*;25(19). Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7582489/>
81. Biotransformations [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
82. Flavin-Containing Monooxygenase - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/flavin-containing-monooxygenase>

83. Rabot S, Szylit O, Nugon-Baudon L, Meslin JC, Vaissade P, Popot F, et al. Variations in digestive physiology of rats after short duration flights aboard the US space shuttle. *Dig Dis Sci.* sept 2000;45(9):1687-95.
84. Merrill AH, Hoel M, Wang E, Mullins RE, Hargrove JL, Jones DP, et al. Altered carbohydrate, lipid, and xenobiotic metabolism by liver from rats flown on Cosmos 1887. *FASEB J.* 1990;4(1):95-100.
85. Chen B, Guo J, Wang S, Kang L, Deng Y, Li Y. Simulated Microgravity Altered the Metabolism of Loureirin B and the Expression of Major Cytochrome P450 in Liver of Rats. *Front Pharmacol.* 2018;9:1130.
86. Futura la rédaction de. Radical libre [Internet]. Futura. [cité 6 avr 2021]. Disponible à: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-radical-libre-242/>
87. Acétyldéhyde et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible à: <https://www.cancer-environnement.fr/525-Acetaldehyde.ce.aspx>
88. Carpentier WR, Charles JB, Shelhamer M, Hackler AS, Johnson TL, Domingo CMM, et al. Biomedical findings from NASA's Project Mercury: a case series. *NPJ Microgravity* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 26 nov 2020];4. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849611/>
89. Udden MM, Driscoll TB, Pickett MH, Leach-Huntoon CS, Alfrey CP. Decreased production of red blood cells in human subjects exposed to microgravity. *J Lab Clin Med.* avr 1995;125(4):442-9.
90. Taylor PW. Impact of space flight on bacterial virulence and antibiotic susceptibility. *Infect Drug Resist.* 2015;8:249-62.
91. Mehta SK, Laudenslager ML, Stowe RP, Crucian BE, Sams CF, Pierson DL. Multiple latent viruses reactivate in astronauts during Space Shuttle missions. *Brain Behav Immun.* oct 2014;41:210-7.
92. Durnova GN, Kaplansky AS, Portugalov VV. Effect of a 22-day space flight on the lymphoid organs of rats. *Aviat Space Environ Med.* juin 1976;47(6):588-91.
93. Gridley DS, Nelson GA, Peters LL, Kostenuik PJ, Bateman TA, Morony S, et al. Genetic models in applied physiology: selected contribution: effects of spaceflight on immunity in the C57BL/6 mouse. II. Activation, cytokines, erythrocytes, and platelets. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 2003;94(5):2095-103.
94. Baqai FP, Gridley DS, Slater JM, Luo-Owen X, Stodieck LS, Ferguson V, et al. Effects of spaceflight on innate immune function and antioxidant gene expression. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2009;106(6):1935-42.
95. Guéguinou N, Huin-Schohn C, Bascove M, Bueb J-L, Tschirhart E, Legrand-Frossi C, et al. Could spaceflight-associated immune system weakening preclude the expansion of human presence beyond Earth's orbit? *J Leukoc Biol.* 2009;86(5):1027-38.

96. Kaur I, Simons ER, Castro VA, Ott CM, Pierson DL. Changes in monocyte functions of astronauts. *Brain Behav Immun*. 1 nov 2005;19(6):547-54.
97. Rykova MP, Antropova EN, Larina IM, Morukov BV. Humoral and cellular immunity in cosmonauts after the ISS missions. *Acta Astronaut*. 1 oct 2008;63(7):697-705.
98. Cogoli A, Tschopp A, Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. *Science*. 13 juill 1984;225(4658):228-30.
99. Talas M, Batkai L, Stoger I, Nagy K, Hiros L, Konstantinova I, et al. Results of space experiment program « Interferon ». *Acta Astronaut*. août 1984;11(7-8):379-86.
100. Gould CL, Lyte M, Williams J, Mandel AD, Sonnenfeld G. Inhibited interferon-gamma but normal interleukin-3 production from rats flown on the space shuttle. *Aviat Space Environ Med*. oct 1987;58(10):983-6.
101. Influence of continuous, very low-dose gamma-irradiation on the mouse immune system: *International Journal of Radiation Biology*: Vol 77, No 5 [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible à: <https://www.tandfonline-com.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/abs/10.1080/09553000110034621>
102. Biofilm. Dans: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 avr 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Biofilm&oldid=181624112>
103. Kacena MA, Todd P. Gentamicin: effect on E. coli in space. *Microgravity Sci Technol*. 1999;12(3-4):135-7.
104. Juergensmeyer MA, Juergensmeyer EA, Guikema JA. Long-term exposure to spaceflight conditions affects bacterial response to antibiotics. *Microgravity Sci Technol*. 1999;12(1):41-7.
105. Guillemardet B. Rôle de la protéine chaperonne Hfq dans la réponse des ARN messagers à la régulation par les petits ARN [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Saclay; 2016 [cité 2 avr 2021]. Disponible à: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01393921>
106. Wilson JW, Ott CM, Höner zu Bentrup K, Ramamurthy R, Quick L, Porwollik S, et al. Space flight alters bacterial gene expression and virulence and reveals a role for global regulator Hfq. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 oct 2007;104(41):16299-304.
107. Fukuda T, Fukuda K, Takahashi A, Ohnishi T, Nakano T, Sato M, et al. Analysis of deletion mutations of the rpsL gene in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* detected after long-term flight on the Russian space station Mir. *Mutat Res*. 31 oct 2000;470(2):125-32.
108. Délétion. Dans: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 avr 2021]. Disponible à: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=D%C3%A9l%C3%A9tion&oldid=179561825>
109. Blue RS, Bayuse TM, Daniels VR, Wotring VE, Suresh R, Mulcahy RA, et al. Supplying a pharmacy for NASA exploration spaceflight: challenges and current understanding. *NPJ Microgravity* [Internet]. 13 juin 2019 [cité 4 déc 2020];5. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565689/>

110. Putcha L, Berens KL, Marshburn TH, Ortega HJ, Billica RD. Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions. *Aviat Space Environ Med.* juill 1999;70(7):705-8.
111. Barger LK, Flynn-Evans EE, Kubey A, Walsh L, Ronda JM, Wang W, et al. Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study. *Lancet Neurol.* sept 2014;13(9):904-12.
112. Auñón-Chancellor SM, Pattarini JM, Moll S, Sargsyan A. Venous Thrombosis during Spaceflight [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cité 3 déc 2020]. Disponible à: <https://www-nejm-org.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/10.1056/NEJMc1905875>
113. Berman E, Eyal S. Drug Interactions in Space: a Cause for Concern? *Pharm Res.* 31 mai 2019;36(8):114.
114. Tietze KJ, Putcha L. Factors affecting drug bioavailability in space. *J Clin Pharmacol.* juin 1994;34(6):671-6.
115. Renwick AG, Ahsan CH, Challenor VF, Daniels R, Macklin BS, Waller DG, et al. The influence of posture on the pharmacokinetics of orally administered nifedipine. *Br J Clin Pharmacol.* oct 1992;34(4):332-6.
116. Pharmacocinétique de base [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 6 avr 2021]. Disponible à: <https://palli-science.com/content/pharmacocinetique-de-base>
117. Idkaidek N, Arafat T. Effect of Microgravity on the Pharmacokinetics of Ibuprofen in Humans. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1685-9.
118. Rumble RH, Roberts MS, Denton MJ. Effects of posture and sleep on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* févr 1991;20(2):167-73.
119. Gandia P, Bareille M-P, Saivin S, Le-Traon AP, Lavit M, Guell A, et al. Influence of Simulated Weightlessness on the Oral Pharmacokinetics of Acetaminophen as a Gastric Emptying Probe in Man: A Plasma and a Saliva Study. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(11):1235-43.
120. Eyal S, Derendorf H. Medications in Space: In Search of a Pharmacologist's Guide to the Galaxy. *Pharm Res.* 14 août 2019;36(10):148.
121. Darquenne C, Prisk GK. Deposition of inhaled particles in the human lung is more peripheral in lunar than in normal gravity. *Eur J Appl Physiol.* août 2008;103(6):687-95.
122. Leach CS, Altchuler SI, Cintron-Trevino NM. The endocrine and metabolic responses to space flight. *Med Sci Sports Exerc.* 1983;15(5):432-40.
123. Markin AA, Zhuravleva OA, Morukov BV, Kuzichkin DS, Zabolotskaya IV, Vostrikova LV. Reference values of blood biochemical indices in Russian cosmonauts. *Hum Physiol.* mars 2013;39(2):178-83.

124. Schuck EL, Grant M, Derendorf H. Effect of Simulated Microgravity on the Disposition and Tissue Penetration of Ciprofloxacin in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(7):822-31.
125. Kates RE, Harapat SR, Keefe DLD, Goldwater D, Harrison DC. Influence of prolonged recumbency on drug disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(5):624-8.
126. Rumble RH, Roberts MS, Scott AR. The effect of posture on the pharmacokinetics of intravenous benzylpenicillin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(6):731-4.
127. Saivin S, Pavy-Le Traon A, Cornac A, Güell A, Houin G. Impact of a four-day head-down tilt (-6 degrees) on lidocaine pharmacokinetics used as probe to evaluate hepatic blood flow. *J Clin Pharmacol*. juill 1995;35(7):697-704.
128. Kovachevich IV, Kondratenko SN, Starodubtsev AK, Repenkova LG. Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions. *Pharm Chem J*. 1 mars 2009;43(3):130-3.
129. Du B, Daniels VR, Vaksman Z, Boyd JL, Crady C, Putcha L. Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals flown on space missions. *AAPS J*. juin 2011;13(2):299-308.
130. Blue RS, Chancellor JC, Antonsen EL, Bayuse TM, Daniels VR, Wotring VE. Limitations in predicting radiation-induced pharmaceutical instability during long-duration spaceflight. *NPJ Microgravity* [Internet]. 6 juin 2019 [cité 4 déc 2020];5. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554299/>
131. Wotring VE. Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station. *AAPS J*. janv 2016;18(1):210-6.
132. Chuong MC, Prasad D, Leduc B, Du B, Putcha L. Stability of vitamin B complex in multivitamin and multiminerale supplement tablets after space flight. *J Pharm Biomed Anal*. 15 juill 2011;55(5):1197-200.
133. HRR - Risk - Risk of Ineffective or Toxic Medications During Long-Duration Exploration Spaceflight [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible à: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/Risks/risk.aspx?i=177>

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES		N°
JANNES, Baptiste - Prise de médicament et voyage spatial		
97 feuilles, 43 figures, 6 tableaux, 30 cm Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2021 ; N°		
Résumé français		
<p>Lorsque l'homme voyage dans l'espace, du fait de la diminution de la gravité, son corps est obligé de s'adapter afin de pouvoir survivre dans ce nouvel environnement. Pour cela, le corps met en place des modifications à court terme comme la baisse du volume sanguin mais aussi à long terme comme la perte de masse musculaire et osseuse. Tous ces changements définissent ce que l'on pourrait appeler « la physiologie humaine de l'espace ».</p> <p>A cause de ces modifications, de nombreuses voies métaboliques sont touchées et notamment celle des médicaments. Il est donc nécessaire d'étudier les variations de pharmacocinétique dans l'espace afin d'établir des plans de prises adaptés à la vie en microgravité, permettant ainsi de sécuriser la prise de médicament dans l'espace.</p> <p>D'autre part, la conservation des médicaments est un enjeu majeur dans la conquête spatiale. Etant eux aussi soumis à ce nouvel environnement et donc exposés aux radiations solaires, les médicaments s'y altèrent plus rapidement.</p>		
Résumé anglais		
<p>When Human travel in space, because of the reduction of gravity, his body must adapt to survive into this new environment. For this, the body made short term changes like decrease in blood volume but also long term changes like loss of muscle and bone mass. All of these changes define what one might call "the human space physiology".</p> <p>As a result of these changes, many metabolic pathways are affected, including that of drugs. It is therefore necessary to study variations of pharmacokinetics in space to establish intake plans adapted to life in microgravity, making it possible to secure taking drug in space.</p> <p>On either side, conservation of drugs is a major state in the space conquest. Being also subjected to this new environment and therefore exposed to solar radiation, drugs deteriorate more quickly.</p>		
Rubrique de classement :	Pharmacie Physiologie Pharmacocinétique	
Mots-clés :	Modifications physiologiques ; Espace ; Microgravité ; Conséquences pharmacocinétiques ; Stabilité médicaments ; Astronautes	
Mots-clés anglais MeSH :	Physiological changes ; Space ; Microgravity ; Pharmacokinetic consequences ; Drug stability ; Astronauts	
JURY :	Président : Madame Aninat Caroline Assesseurs : Monsieur Le Ferrec Éric [directeur de thèse] Monsieur Lemaire Arnaud	