



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement
le 5 Juillet 2024 à POITIERS
par **Monsieur OZMEN Erol**

La santé des astronautes à bord de la Station Spatiale Internationale

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Membres : Monsieur KOCH Camille, Docteur en Pharmacie
Madame FOUCAULT Emilie, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame PINET Caroline, Maitre de Conférences



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement
le 5 Juillet 2024 à POITIERS
par **Monsieur OZMEN Erol**

La santé des astronautes à bord de la Station Spatiale Internationale

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Membres : Madame FOUCAULT Emilie, Docteur en Pharmacie
Monsieur KOCH Camille, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame PINET Caroline, Maitre de Conférences

*« La Terre est le berceau de l'Humanité.
Mais qui a envie de passer sa vie dans un berceau ? »*

Konstantin Tsiolkovski (1857-1935), Physicien russe (1)

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS Année universitaire 2023 – 2024

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie

- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, pharmacien

Enseignement de l'anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements :

À Madame Caroline Pinet, Maitre de Conférences en physiologie et anatomie humaine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter l'encadrement de la rédaction de ma thèse. Vos conseils et votre implication m'ont été d'une grande aide et j'en suis très reconnaissant.

À Monsieur le Professeur Bernard Fauconneau, pour me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

A Madame le Docteur Emilie Foucault, pour avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour ces merveilleux souvenirs, notamment lorsque je réchauffais ma vie d'étudiant à ton sourire. Il me tarde d'en créer de nouveaux.

A Monsieur le Docteur Camille Koch, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre confiance, vos encouragements et vos précieux enseignements.

A ma famille :

Merci Papa, merci Maman, pour les jolies colonies de vacances mais aussi et surtout pour votre soutien indéfectible,

A mes Grands-Parents, vous êtes une inspiration,

A mes sœurs Jana et Lara, personne ne croit en vous comme j'y crois et vous me rendez fier d'être votre frère,

A Allan et à toute ta famille, pour votre aide et vos encouragements, un vent, un grand vent nouveau soufflera désormais,

A Marilou, une Amie exceptionnelle, je ne me lasse pas de ton regard étincelant et ton exquise étreinte

A vous les copains, je ne vous oublierai jamais :

A mes compères de Blossac, Clémentine, Thibaut et Valentine, nous étions quatre et il y a sûrement d'autres moyens de rallumer ce grand feu tellement chaud à l'époque,

A Camille, la vie en chair et en os est fantastique depuis ton adoption en PH2

A Clément et Pierre, vous qui savez bien me peindre un sourire

A Jo et Manon, vous avez ma confiance notamment lorsqu'il s'agit de vous confier mes deux chats

A Gwen et Juliette, mes premières années d'exercice sont un souvenir joyeusement chapeauté de violet

A Aida, Caroline, Constance, Estelle, Héloïse, Léa, Léonor, Lucas, Matthieu, Maxime, Mégane, Natacha, Oriane, Tiphaine sans qui rien n'aurait eu la même saveur

A mes collègues anciens et actuels, vous contribuez à faire de moi le pharmacien que j'aspire à être :

A toute l'équipe de la pharmacie du Champy,

Aux équipes de la Grande Pharmacie de Poitiers et de la Pharmacie des Arches,

A toute l'équipe de la pharmacie des Cordeliers, et à Mme le Docteur Sandrine Coutable, pour votre humanité, votre humour et votre générosité

TABLE DES MATIERES

Remerciements :	7
Liste des figures et des tableaux	11
Liste des abréviations	13
1 Introduction	15
2 Station spatiale	16
2.1 Histoire de la conquête spatiale	16
2.2 Construction de la station spatiale	17
2.3 Caractéristiques	19
3 Contraintes liées au séjour dans l'espace	21
3.1 Définitions de la gravité, de la pesanteur et de l'impesanteur	21
3.2 Modifications liées à l'impesanteur	22
3.2.1 Système squelettique	23
3.2.2 Système musculaire	30
3.2.3 Modifications cardiovasculaires	34
3.3 Impact sur la santé mentale	37
3.3.1 Définition du sommeil	38
3.3.2 Qualité du sommeil	40
3.3.3 Stress	41
3.4 Risques liés aux radiations	45
3.4.1 Définitions	46
3.4.2 Conséquences sur le système hématopoïétique	47
4 Contremesures mises en place	49
4.1 Concernant les troubles musculo-squelettiques	49
4.1.1 L'activité physique	49
4.1.2 Médicaments	52
4.2 concernant la santé mentale	53
4.2.1 Le sommeil	53
4.2.2 Le stress	57
4.3 Autres mesures	58
4.3.1 Protection contre les radiations	58
4.3.2 L'alimentation	62

5	Conclusion.....	65
6	Bibliographie.....	66
7	Résumé et Mots-clés.....	75

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Schéma de la station spatiale internationale faisant figurer les différents modules fabriqués par les différents partenaires (illustration tirée du site de la NASA) (6)	19
Figure 2 : exemple de carte animée permettant de visualiser à un instant t la position de la station ISS, son altitude et sa vitesse (illustration tirée du site de l'ESA) (7).....	20
Figure 3: schéma représentant la trajectoire orbitale de la station spatiale internationale (illustration tirée du site de la JAXA)	22
Figure 4: Schéma représentant les hormones principales régulant la formation et la résorption de l'os (image issue de l'article de Jennifer S. Walsh citée précédemment) (17) .	24
Figure 5 Schéma illustrant le remodelage dynamique de l'os (image issu du site de la société française de rhumatologie) (19).....	25
Figure 6 : Schéma représentant la régulation hormonale de l'homéostasie calcique (19)	26
Figure 7 : Graphique représentant l'évolution physiologique de la densité minérale osseuse (ou DMO) en fonction de l'âge chez l'homme et chez la femme (20)	26
Figure 8 : Schéma représentant le système RANKL/RANK/OPG (21)	27
Figure 9 : Schéma indiquant les multiples effets de la sclérostine aboutissant à la résorption osseuse : par augmentation de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes, par différenciation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes au détriment des ostéoblastes, par inhibition de la prolifération des ostéoblastes (23)	28
Figure 10 : Schéma illustrant l'impact de la microgravité sur des cellules souches mésenchymateuses aboutissant à une baisse de différenciation de la lignée ostéocytaire (le facteur de transcription RUNX2 a une activité diminuée en réponse à une plus faible activité de la morphogénétique osseuse 2 BMP2) en faveur de la lignée adipeuse (26).....	29
Figure 11 Schéma représentant l'influence de la microgravité sur la différenciation des précurseurs hématopoïétiques et sur les cellules souches mésenchymateuses (27)	30
Figure 12 : Représentation de l'unité structurale du muscle : le sarcomère (30)	31
Figure 13 : Schéma représentant les voies de signalisation aboutissant à la baisse de la synthèse musculaire et donc à l'atrophie : les flèches noires indiquent la situation physiologique et les flèches rouges la situation de décharge de contraintes mécaniques (37)	33
Figure 14 : Facteurs favorisant l'atrophie musculaire influant plus ou moins l'atrophie musculaire (43).....	34
Figure 15 : Schéma représentant le passage (situation A) ou la rétention (situation B) des globules rouges à travers les fentes inter-endothéliales de la rate (en jaune) (53).....	36
Figure 16 : Schéma montrant l'évolution des processus circadien (en noir) et homéostatique (en vert) au cours de la journée (56).....	38
Figure 17: Schéma représentant les différents facteurs et paramètres régulant le rythme circadien. (avec GCS : ganglion cervical supérieur, NPV : noyau paraventriculaire, NSC : noyau suprachiasmatique, TRH : tractus rétinohypophysaire). D'après la revue de M-A Quera et B Claustrat (57).....	39
Figure 18 : L'astronaute japonais Koichi Wakata à bord de la station spatiale internationale (65)	41

Figure 19 Causes aiguës et chroniques du stress chez un individu qui possède ses propres facteurs bio-psycho-sociaux, et leurs conséquences. Traduction en français d'après Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, et al. (69)	42
Figure 20 : Stress aigu (74)	43
Figure 21 : Stress chronique(74)	44
Figure 22 : Dosimètre Lumina (photographie issue du site du CNES) (78)	45
Figure 23: schéma représentant la formation des différents éléments circulants composant le sang (52)	48
Figure 24 : Activités physiques pratiquées à bord de la station spatiale internationale (88). De gauche à droite : l'astronaute japonais Satoshi Furukawa sur un exerciceur à contre-résistance perfectionné, l'astronaute canadien Robert Thirsk sur un tapis roulant et l'astronaute américaine Loral O'Hara sur un vélo stationnaire.....	50
Figure 25 : Schéma illustrant les voies de signalisation conduisant à l'atrophie ou à la croissance musculaire (90).....	51
Figure 26 : Dispositif SSLA équipant la station spatiale internationale (101).....	54
Figure 27 : Schéma montrant les longueurs d'ondes émises par les différents modes du SSLA avec l'intensité de l'onde en ordonnée et la longueur d'onde en abscisse : en vert le mode général, en jaune le mode pré-sommeil et en cyan le mode alerte (d'après Introduction to the Solid State Based Interior Lighting System for ISS par James C. Maida – NASA).....	55
Figure 28 : Détecteur RAD utilisé par le SRAG pour mesurer l'exposition aux radiations (d'après « ISS-RAD: Charged Particle Detector Calibration and Readiness » par R. RIOS – NASA).....	59
Figure 29 : Unité de mobilité extravéhiculaire portée par les astronautes lors des sorties extravéhiculaires (121).....	61
Figure 30 : Exemple de repas destinés aux astronautes lors de la mission Gemini-Titan 4 en 1965 composé de bœuf en sauce, de sandwich au bœuf, de pêches et de cubes de céréales aux fraises ainsi que le pistolet à eau servant à la reconstitution de ces aliments (123).....	62
Figure 31 : Schéma illustrant les rôles de certains nutriments sur les processus de la sarcopénie(126).....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA-NAT : Arylalkylamine N-acétyltransférase
- AASM : *American Academy of Sleep Medicine*
- ACTH : *AdrenoCorticoTrophic Hormon*
- ARED : *Advanced Resisitive Exercise Device*
- ATP : Adénosine TriPhosphate
- CaSR : *Calcium sensing receptors*
- CEVIS : *Cycle Ergometer Vibration Isolation System*
- CPD : Charged Particle Detector
- CRH : *Corticotropin Releasing Hormon*
- CSA : *Canadian Space Agency*
- CNES : *Centre national d'Etudes Spatiales*
- EEG : électro encéphalogramme
- EMG : électro myogramme
- EMU : *Extravehicular Mobility Unit*
- EOG : électro oculogramme
- Epo : Erythropoïétine
- ESA : *European Space Agency*
- EVA : *extra-vehicular activity*
- FAK : Kinase d'Adhésion Focale
- FND : Fast Neutron Detector
- GCS : Ganglion Cervical Supérieur
- GR : Récepteur des glucocorticoïdes
- GSK3 β : *Glycogène Synthase Kinase β*
- IGF : *Insulin Growth Factor*
- iRED : *Interim Resistive Exercise Device*
- ISS : *International space station*
- JAXA : *Japan Aerospace Exploration Agency*
- mTORC1 : *Kinase Mechanistic Target of Rapamycin*
- NASA : *National aeronautics and space administration*

- NASDA : *National Space Development Agency of Japan*
- NPV : Noyau ParaVentriculaire
- NSC : Noyau SupraChiasmaticque
- NSF : *National Sleep Fondation*
- OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*
- OPG : OstéoProtéGérine
- PD : Pharmacodynamie
- PK : Pharmacocinétique
- PTH : ParaTHormone
- RAD : Radiation Assessment Detector
- REM : Radiation Environment Monitor
- RANKL : *Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa-B Ligand*
- REDD : *Regulated in Development and DNA damage-response*
- ROS : *Reactive Oxygen Species*
- SANS : *Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome*
- SRAG : *Space Radiation Analysis Group*
- SSLA : *Solid-State Lighting Assembly*
- TRH : Tractus Rétino Hypothalamique
- TRH : *Thyrotropin-Releasing Hormone*
- TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*
- TVIS : *Treadmill Vibration Isolation and Stabilization system*
- UPS : *Ubiquitin-proteasome system*

1 INTRODUCTION

La Station Spatiale Internationale (ISS) est le fruit d'une incroyable coopération internationale dont le but a été de créer un laboratoire en orbite terrestre avec pour mission la réalisation de diverses études scientifiques, en plus de servir d'observatoire terrestre et de base de relai. Une de ses nombreuses missions est d'analyser et de comprendre l'impact de la microgravité sur la physiologie du corps humain afin de préserver la santé des astronautes dans des conditions aussi exceptionnelles que celles-là, pendant leurs missions et après leur retour sur Terre car les conséquences des voyages spatiaux persistent plus ou moins longtemps. Ces découvertes ont un impact direct sur la santé humaine terrestre et permettent de progresser dans des domaines variés tels que la physiologie, la pharmacologie et les technologies médicales chez les personnes vieillissantes et/ou alitées pendant de longues périodes notamment.

Le but de cette thèse est donc d'analyser ces contraintes et de voir comment il est possible de les prendre en charge afin d'appréhender au mieux ces paramètres pour qu'ils ne représentent pas un danger trop important pour la sécurité des astronautes et par conséquent permettent le bon déroulement des missions.

Après avoir présenté historiquement les événements ayant abouti à la construction de la station spatiale internationale, nous verrons dans une première partie les paramètres affectant la santé d'un membre de l'équipage. L'impesanteur subie par le corps humain se manifeste notamment par des perturbations des processus physiologiques régulant les systèmes musculaire, squelettique et cardiovasculaire. De plus, la vie en environnement clos loin de ses proches augmente le stress surtout dans un contexte où la qualité du sommeil est dégradée affectant ainsi la santé mentale.

La partie suivante détaille les contre-mesures et les moyens de prévention utilisés permettant de réduire l'impact des contraintes citées précédemment sur l'environnement de la station spatiale mais également au niveau des astronautes par des adaptations de leur hygiène de vie et des médications notamment.

2 STATION SPATIALE

La conquête de l'espace fascine l'humanité : le roman de Jules Verne *De la Terre à la Lune* paru en 1865 et le film *2001 : L'Odyssée de l'Espace* de Stanley Kubrick sorti en 1968, pour ne citer qu'eux, sont des exemples célèbres de ce que cette passion a produit. La construction de la station spatiale telle qu'on la connaît aujourd'hui est la résultante d'un long processus certes technologique, mais aussi diplomatique, qui a permis la participation internationale et la mutualisation d'ingénieurs, de scientifiques et de moyens financiers.

2.1 HISTOIRE DE LA CONQUETE SPATIALE

L'histoire de la conquête spatiale débute techniquement lors de la Seconde Guerre mondiale. D'un point de vue technologique, ce sont les Allemands qui ont mis au point les premières fusées, qui étaient lancées contre l'Angleterre. A la fin du conflit, les Soviétiques et les Américains récupèrent cette technologie et vont la perfectionner pour qu'elle soit de plus en plus puissante. La menace atomique paralyse ce processus de développement et la compétition à l'armement change de terrain, visant désormais la propagande et le champ médiatique : le but n'étant pas le progrès scientifique mais le prestige international. Les soviétiques prennent une longueur d'avance : ils arrivent à envoyer le tout premier satellite Spoutnik 1 en 1957 puis le tout premier être vivant avec la chienne Laïka la même année. Le premier vol en orbite habité par un humain sera réalisé par Youri Gagarine en 1961 et ces prouesses valent aux soviétiques une publicité médiatique mondiale. En retard par rapport aux soviétiques, les Américains décident de se lancer à la conquête de la Lune comme l'affirme le président John F. Kennedy lors de son discours du 25 mai 1961 au congrès des Etats Unis et c'est ainsi que Neil Armstrong et Buzz Aldrin posent le pied sur la Lune lors de la mission Apollo 11 le 20 juillet 1969, 8 ans plus tard plaçant les Américains en première place de la course à l'espace. Les soviétiques ne parviendront pas à égaler cette prouesse et c'est après quatre tentatives infructueuses qu'ils décident de changer d'objectif et de porter leurs efforts sur les stations spatiales. Finalement, en 1972, les Américains et les Soviétiques signent un accord de

collaboration portant le nom Apollo-Soyouz : c'est la première mission commune entre les deux superpuissances et le début de l'histoire des stations spatiales internationales (2).

Une jonction dans l'espace à 250 km d'altitude est ainsi réalisée entre un vaisseau Apollo et un vaisseau Soyouz. Le 15 juillet 1975, l'astronaute Thomas Stafford et le cosmonaute Alexis Leonov se serrent la main dans l'espace. Au-delà des défis techniques considérables qu'elle implique, cette rencontre symbolise le réchauffement des relations entre les deux superpuissances. Il faudra attendre 1995 et l'amarrage d'Atlantis à la station russe Mir pour assister à une nouvelle poignée de main dans l'espace (3).

2.2 CONSTRUCTION DE LA STATION SPATIALE

La NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) a été créée le 29 juillet 1958 aux Etats-Unis pour administrer les projets d'aéronautique civile qui étaient jusque-là gérés par des entités de l'armée américaine notamment dans le but de rattraper l'avancée des Soviétiques dans la conquête spatiale. Elle avait pour projet la mise en place d'une station spatiale mais comme expliqué précédemment, la priorité avait été donnée au programme Apollo visant l'alunissage. L'exploit accompli, le projet initial reprit et le matériel résiduel du programme Apollo fût utilisé pour mettre en orbite la station expérimentale Skylab en 1973 mais celle-ci ne servit que quelques années avant d'être finalement abandonnée. Elle disparaîtra lors de sa désintégration dans l'atmosphère en 1979. Pendant son discours au Congrès des Etats-Unis du 25 décembre 1984, le président Ronald W. Reagan attribua finalement un maximum de 10 ans à la NASA pour mettre au point une station spatiale habitée en permanence, invitant explicitement à une collaboration internationale. Des accords furent par la suite signés avec l'ESA (*European Space Agency*) et la NASDA (*National Space Development Agency of Japan*) qui fourniraient leurs propres modules de recherche. Le projet initial était cependant trop onéreux et il fallut attendre 4 ans pour qu'en septembre 1988 soit signé un accord intergouvernemental entre les États-Unis, le Japon, le Canada et neuf États membres de l'ESA, qui définisse le cadre de la construction et de l'utilisation de cette station qui devait porter le nom de *Freedom*.

De son côté, l'Union Soviétique avait déjà envoyé la station *Salyut* en 1971 puis la station Mir en 1986 qui présentait un avantageux système de modules venant s'ajouter aux

précédents modules en place complétant au fur et à mesure l'évolution et l'agrandissement de la station. Suite à l'effondrement de l'URSS en 1991, le président invita en 1993 la nouvelle Russie à prendre part au programme en tant que partenaire. C'est ainsi que des modules initialement prévus pour le projet Mir-2 seront complétés par des éléments américains, européens, japonais et canadiens. Cette station spatiale prendra alors le nom symbolique de Station Spatiale Internationale ou ISS.

En décembre 1998, des représentants des États-Unis (avec la NASA), de la Russie (avec la ROSCOMOSOS), du Japon (avec la NASDA qui deviendra en 2003 la JAXA avec la fusion de deux autres entités spécialisées dans l'aérospatiale), du Canada (avec la CSA) et des pays participants de l'ESA (Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni) se réunirent aux États-Unis afin de signer une version actualisée de l'accord intergouvernemental afin notamment d'inclure la Russie dans le nouveau partenariat. Dix mois après, les Russes lancèrent le premier élément du segment en orbite de l'ISS : le module *Zarya*. Le premier élément américain, le module *Unity Node 1* arriva trois semaines plus tard débutant ainsi la construction. Le module de service russe *Zvezda* suivit en juillet 2000 et pu alors fournir des logements aux membres de l'équipage. Le 31 janvier 2000, le commandant de l'expédition William M. Shepherd (surnommé « Shep »), l'ingénieur de vol Sergei K. Krikalev et le commandant Yuri P. Gidzenko décollèrent à bord d'un vaisseau spatial de catégorie *Soyouz* pour s'amarrer à l'ISS deux jours plus tard. Ils constituèrent ainsi le premier équipage occupant l'installation orbitale(4).

Depuis, la collaboration internationale n'a eu de cesse de faire grandir l'ISS. De nombreuses découvertes sont encore à ce jour régulièrement faites, dont certaines seront abordées dans cette thèse.

C'est le deuxième objet le plus lumineux du ciel nocturne après la Lune. Son observation à l'œil nu est donc possible. Il est même possible de trouver sur Internet les zones prédictives de sa présence dans le ciel (cf Figure 2) (7).

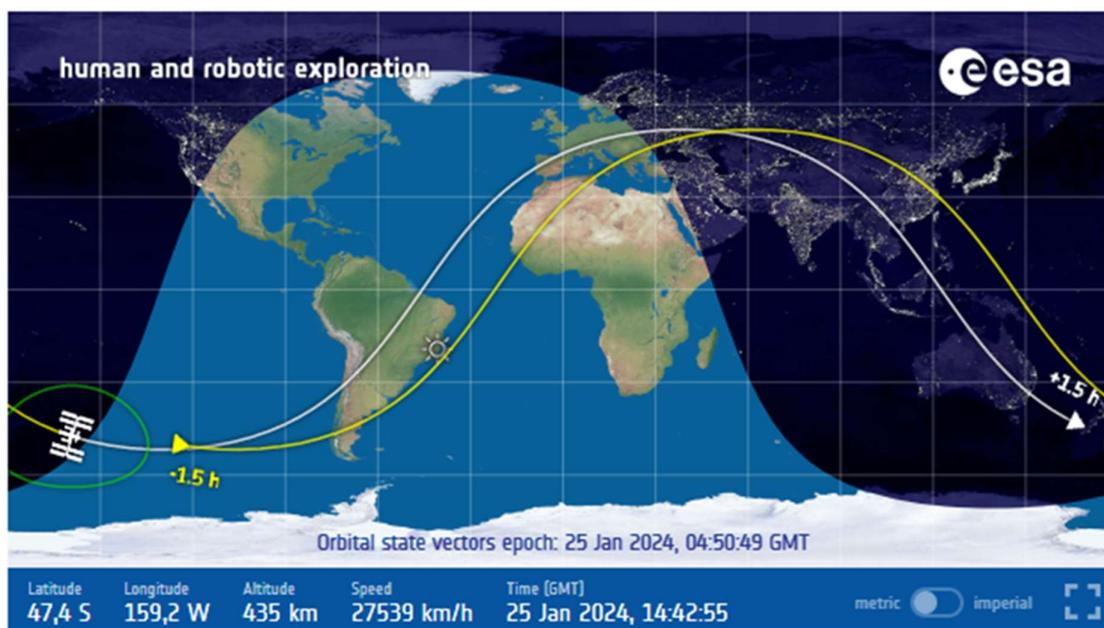


Figure 2 : exemple de carte animée permettant de visualiser à un instant t la position de la station ISS, son altitude et sa vitesse (illustration tirée du site de l'ESA) (7)

Par ailleurs, le terme « astronaute » qui définit une personne effectuant ou ayant effectué un vol dans l'espace extra-atmosphérique sera le terme employé ici, mais il existe également d'autres termes donnés en fonction de la nationalité des astronautes (8). Il vient des mots grecs *astron* (étoile) et *nautes* (navigateur) et est celui le plus utilisé initialement par les états-unis. On peut parler de « spatonaute » pour désigner un astronaute français mais ce terme est peu utilisé, « cosmonaute » pour un astronaute russe ou soviétique, « taïkonaute » pour un astronaute chinois et de « vyomanaute » pour un astronaute indien.

La vie à bord de la station spatiale diffère de la vie sur Terre par de nombreux aspects qui affectent la santé des astronautes que ce soit à cause de la microgravité, du confinement, de l'exposition supérieure aux radiations solaires et spatiales etc... Tous les systèmes physiologiques du corps humain sont perturbés dans une plus ou moins grande mesure. Le corps est donc obligé de mettre en place certains mécanismes d'adaptation, plus ou moins

efficaces, pour répondre à ces perturbations. Nous allons voir dans les prochaines parties certaines de ces modifications et leurs conséquences, afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'organisme dans de telles conditions.

3 CONTRAINTES LIEES AU SEJOUR DANS L'ESPACE

Une des principales caractéristiques du séjour dans l'espace repose sur la quasi-disparition de l'effet de pesanteur. De ce fait, l'organisme humain dont l'adaptation à la vie sur Terre résulte d'un processus long de plusieurs millions d'années, est perturbé. Sans contre-mesure adéquates, la santé est donc menacée et les risques d'échecs des missions augmentés.

3.1 DEFINITIONS DE LA GRAVITE, DE LA PESANTEUR ET DE L'IMPESANTEUR

La pesanteur est une force qui attire deux objets l'un vers l'autre. La pesanteur est responsable du poids d'un objet, c'est-à-dire de la force avec laquelle il est attiré vers le sol.

La masse (appelée m) est la quantité de matière contenue dans un objet. Elle s'exprime en gramme et est constante quel que soit le lieu de la mesure. Le poids (appelé P) est la force exercée sur la masse d'un objet. On l'exprime en Newton (N) et il est égal au produit de la masse par l'intensité de la pesanteur (appelée g) soit :

$$P = m \cdot g$$

On parle d'impesanteur (et non d'apesanteur) lorsque la résultante des forces gravitationnelles et inertielles d'un objet est nulle, c'est-à-dire qu'il n'est pas soumis à un mouvement ou à la gravité d'un autre objet. Le terme d'apesanteur n'est plus utilisé car il présente un risque de confusion à l'oral avec la pesanteur (9).

Cette situation ne décrit pas l'état dans lequel se trouve la station spatiale internationale car elle tourne autour de la Terre : depuis son altitude d'environ 400 km, elle subit tout de même 90% de la gravité terrestre (cf Figure 3). On parle dans ce cas de microgravité (10).



Figure 3: schéma représentant la trajectoire orbitale de la station spatiale internationale (illustration tirée du site de la JAXA)

Le schéma de la figure 3 permet de comprendre comment la gravité terrestre maintient la station spatiale en orbite autour de la Terre en courbant sa trajectoire. Sans la gravité terrestre, la trajectoire de la station spatiale s'éloignerait de A vers B' or elle suit la trajectoire A vers B, puis B vers C et ainsi de suite. Pour quitter l'attraction terrestre et passer de A vers B', il faudrait qu'un corps atteigne la vitesse de 11,2km/s : c'est la vitesse de libération (11). Or la station spatiale avance environ à 8km/s et ne s'éloigne donc pas de la Terre : ce phénomène physique qui permet à la station spatiale de rester en orbite terrestre porte le nom de satellisation (12). Les astronautes et les objets qui les entourent semblent donc flotter car ils sont en chute libre continue vers la Terre à la même vitesse et dans la même direction.

L'adaptation du corps humain à la pesanteur, ou à la gravité terrestre, est un processus complexe qui implique plusieurs systèmes physiologiques. Voici comment les différents systèmes du corps fonctionnent et s'adaptent en fonction de la gravité et notamment à la microgravité au sein de l'ISS.

3.2 MODIFICATIONS LIEES A L'IMPESANTEUR

Le corps humain possède une capacité d'adaptation à de nombreuses perturbations et chaque système met en place des contre-mesures permettant de s'en accommoder. Par exemple, en haute altitude, de nombreux mécanismes moléculaires se déclenchent *via* des reprogrammations métaboliques, différentes réponses mitochondriales et d'activations de

défenses anti inflammatoires ainsi que des défenses contre le stress oxydatif pour répondre à une situation particulière : l'hypoxie (13).

Le Dr Hubertus Strughold est né en 1898 et mort en 1986. C'était un physiologiste allemand naturalisé américain et est considéré encore aujourd'hui comme le père de la médecine spatiale. C'est une branche de la médecine s'intéressant à la santé de l'Homme dans l'espace. En 1956, il proposait déjà une « Classification simple des étapes présentes et futures de vols habités » identifiant déjà les facteurs clés et les risques du développement du voyage spatial (14) témoignant ainsi de l'intérêt précoce pour de telles préoccupations.

De nombreux travaux ont succédé dans ce domaine comme en 2004 lorsque la NASA publie « *Bioastronautics Roadmap, A Risk Reduction Strategy for Human Space Exploration* » : un document cadrant et évaluant les risques pour les équipages spatiaux afin de mieux les appréhender en donnant une classification et une priorisation des menaces qui incombent au voyage spatial (15). Il y est question des risques classés par discipline dont certaines seront abordées dans cette thèse : le système squelettique, musculaire et cardiovasculaire. C'est ce que nous allons détailler maintenant.

3.2.1 Système squelettique

Fondamental, le système squelettique forme l'ensemble des structures rigides du corps humain qui contribuent à son maintien. Il est constitué d'une partie cartilagineuse assurant un rôle mécanique par protection de l'usure des surfaces articulaires et constitue l'attache de nombreux muscles, et d'une partie osseuse. Cette dernière est constituée de 206 os (16). On distingue le squelette axial (os de la tête, os hyoïde, colonne vertébrale et squelette thoracique) et le squelette appendiculaire (os des membres supérieurs et os des membres inférieurs). La croissance de l'os est liée à des facteurs génétiques, hormonaux et mécaniques et se termine vers les 25-28 ans. D'un point de vue fonctionnel, l'os assure principalement un rôle mécanique.

Ce système a deux fonctions majeures. La première, dite fonction statique est d'assurer le soutien du corps et la protection de certains organes comme la cage thoracique pour les poumons et le cœur. La force de tension nécessaire à sa rupture est de l'ordre de 1000kg/cm² ce qui la rend comparable à une cage de fer. Sa seconde fonction, dite fonction

dynamique, est de transmettre les forces musculaires permettant d'assurer un mouvement. De plus la traction tendineuse stimule de façon importante l'activité de synthèse de l'os.

L'os est aussi une réserve de calcium contenant près de 99% du calcium total de l'organisme. Le métabolisme calcique et les échanges sont régulés par des hormones (parathormone, hormones thyroïdiennes, œstrogènes ...) (17), par la vitamine D, et des micronutriments comme le fluor (cf Figure 4) (16).

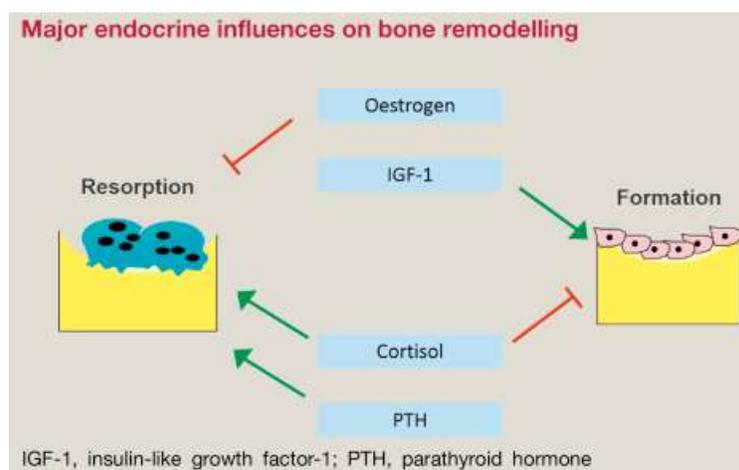


Figure 4: Schéma représentant les hormones principales régulant la formation et la résorption de l'os (image issue de l'article de Jennifer S. Walsh citée précédemment) (17)

Le remodelage physiologique et constant de l'os s'effectue par l'action concomitante de 2 types des cellules ayant des rôles opposés mais complémentaires : les ostéoclastes qui sécrètent des acides et des enzymes creusant l'os en lacunes de résorption et les ostéoblastes qui comblent ces lacunes en sécrétant du collagène, de la phosphatase alcaline et de l'ostéoprotégérine (cf Figure 5) (18).

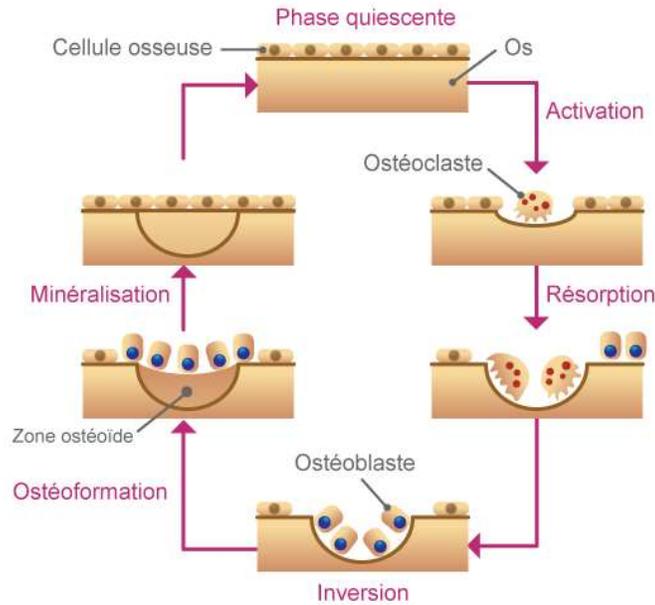


Figure 5 Schéma illustrant le remodelage dynamique de l'os (image issu du site de la société française de rhumatologie) (19)

Les organes impliqués dans la régulation de la calcémie sont l'intestin qui absorbe le calcium de l'alimentation, le rein qui réabsorbe le calcium éliminé et l'os qui est une réserve de calcium (cf Figure 6), les pertes urinaires de calcium sont équivalentes à l'absorption digestive grâce à l'intervention de deux hormones (20) :

- La vitamine D qui, après activation dans le foie favorise l'absorption digestive du calcium
- La parathormone ou PTH, sécrétée par les glandes parathyroïdes quand les récepteurs CaSR (*calcium sensing receptors*) détectent une trop grande baisse de la calcémie

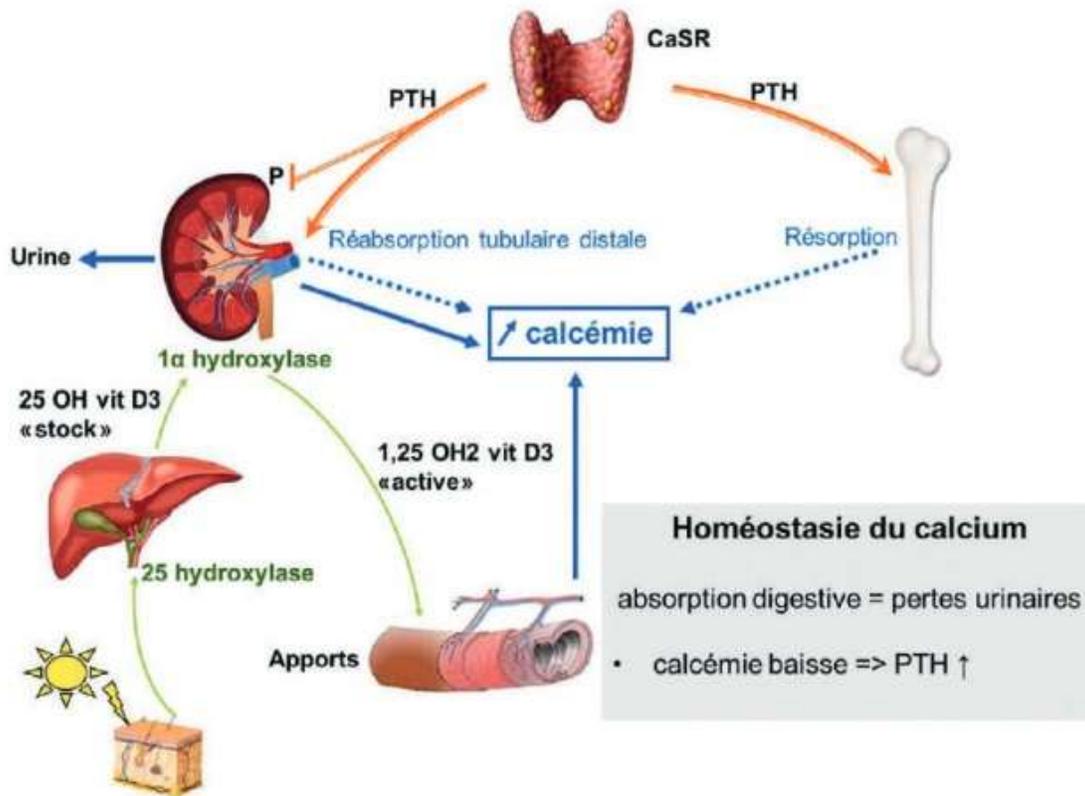


Figure 6 : Schéma représentant la régulation hormonale de l'homéostasie calcique (19)

De façon physiologique, la densité minérale osseuse augmente dès la naissance jusqu'à atteindre son maximum entre 20 et 30 ans ce qui correspond à la fin de la croissance, puis diminue progressivement : elle est considérée comme étant rapide chez la femme après la ménopause lorsque la perte osseuse représente 2 à 3% de perte par an (20) .

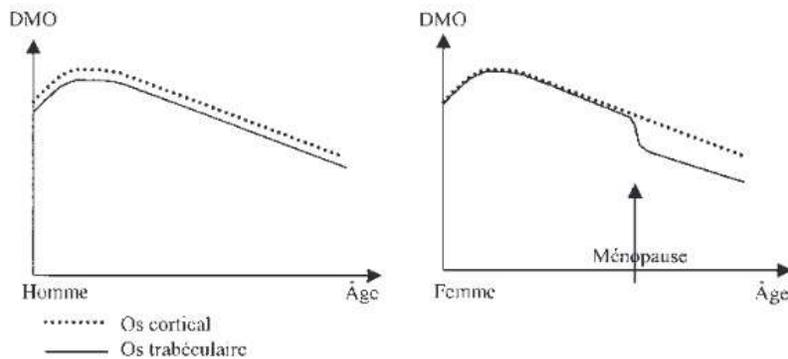


Figure 7 : Graphique représentant l'évolution physiologique de la densité minérale osseuse (ou DMO) en fonction de l'âge chez l'homme et chez la femme (20)

Cependant, lorsque son organisme est soumis à la microgravité, un astronaute va subir un déséquilibre de son métabolisme osseux qui se traduit par une perte de densité osseuse de l'ordre de 0,5 à 1,5% par mois dans l'espace (21). C'est donc une baisse rapide et les conséquences de cela peuvent être nombreuses : augmentation du risque de fractures, allongement de la durée et réduction de la qualité de la guérison, perturbation de la calcémie donc augmentation du risque de calculs rénaux (15) . Il est donc crucial de comprendre comment se produit ce phénomène afin de limiter les risques pour les astronautes lors des missions spatiales actuelles et pour celles de plus longue durée, mais aussi pour mieux comprendre les mécanismes dont les découvertes permettraient d'améliorer notamment la prise en charge de l'ostéoporose qui est une pathologie impliquant également une perte de densité osseuse.

Nous allons maintenant observer plusieurs mécanismes qui se mettent en place *in vitro* dans des conditions de microgravité, et tenter de comprendre ce qu'il se passe.

Un des facteurs responsables de la régulation de la physiologie osseuse est le ligand RANKL (pour *Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa-B Ligand*). Les ostéoblastes expriment le RANKL qui se fixe à son récepteur RANK à la surface des ostéoclastes (cf Figure 8) et de leurs précurseurs ce qui a pour effet d'augmenter la survie des ostéoclastes et donc d'en favoriser la différenciation ce qui conduit à la résorption osseuse. A l'inverse, l'OPG (ou ostéoprotégérine) est sécrétée par les ostéoblastes et va se lier au RANKL pour bloquer sa fixation avec RANK et éviter une résorption osseuse trop importante. Toute cette signalisation est à l'équilibre dans des conditions normales ce qui permet un renouvellement dynamique du tissu osseux (22) .

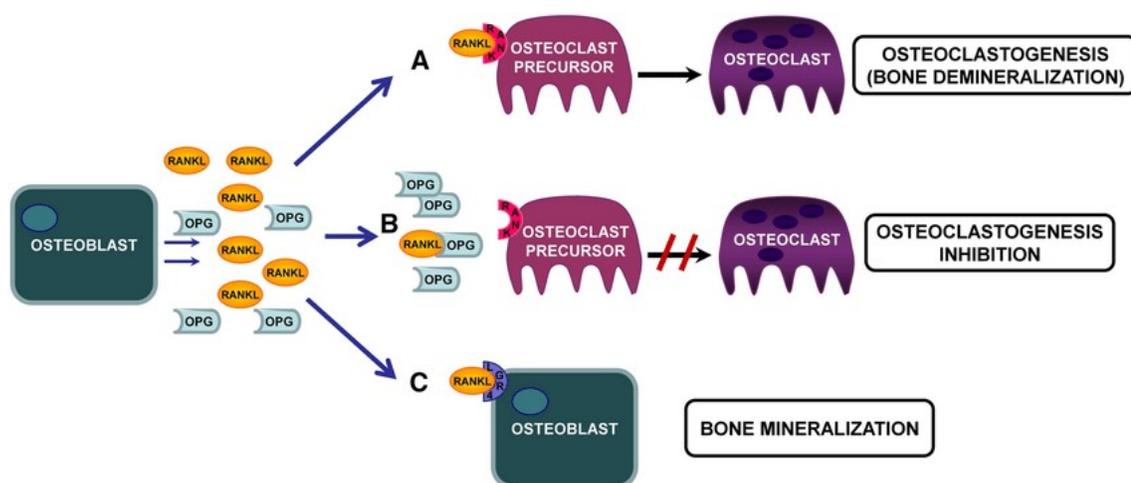


Figure 8 : Schéma représentant le système RANKL/RANK/OPG (21)

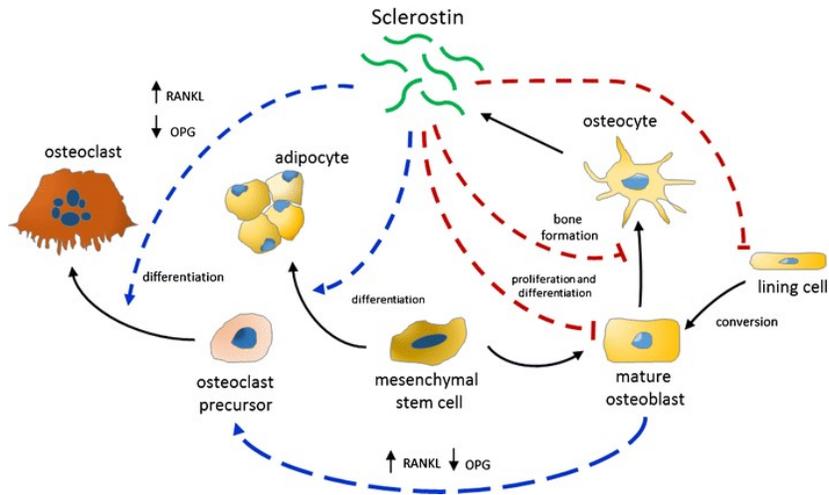


Figure 9 : Schéma indiquant les multiples effets de la sclérostine aboutissant à la résorption osseuse : par augmentation de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes, par différenciation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes au détriment des ostéoblastes, par inhibition de la prolifération des ostéoblastes (23)

Il a été montré *in vitro* dans des conditions de microgravité simulée, que les taux de sclérostine, un inhibiteur de la formation osseuse sécrétés par les ostéocytes (cf Figure 9), ainsi que les taux de RANKL, un facteur de résorption osseuse (cf Figure 8) étaient augmentés en réponse à la baisse de gravité. En effet, les ostéocytes sont capables de détecter cette baisse de gravité (comme des « capteurs mécaniques ») et d’y réagir (24). Les études à ce sujet restent relativement récentes, et il est nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre comment les mécanismes de résorption osseuse se mettent en place.

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules retrouvées dans la moelle osseuse, elles sont pluripotentes ce qui signifie qu’elles peuvent se différencier en différents tissus : en tissu osseux, cartilagineux, musculaire, adipeux et également en fibroblastes (25) .

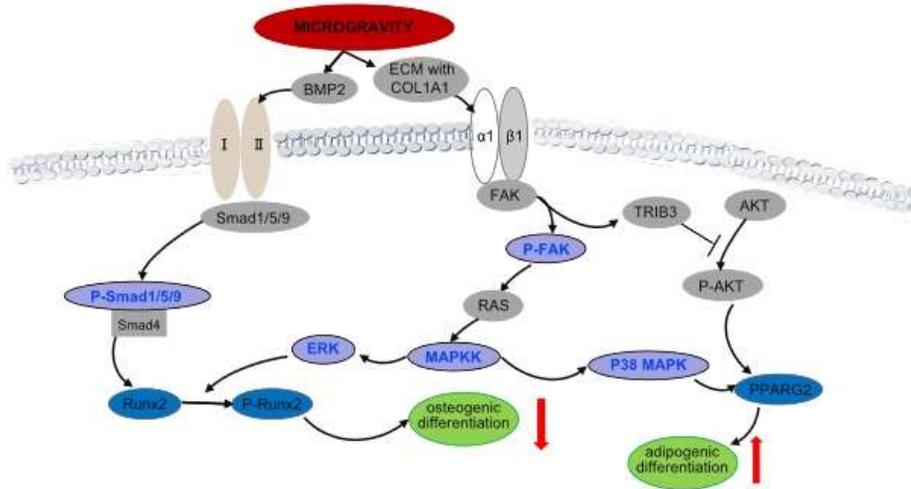


Figure 10 : Schéma illustrant l'impact de la microgravité sur des cellules souches mésenchymateuses aboutissant à une baisse de différenciation de la lignée ostéocytaire (le facteur de transcription RUNX2 a une activité diminuée en réponse à une plus faible activité de la morphogénétique osseuse 2 BMP2) en faveur de la lignée adipeuse (26)

Après avoir envoyé des cellules souches mésenchymateuses dans un satellite scientifique donc en condition de microgravité réelle et après analyse de ces dernières, il a été observé une plus faible différenciation de ces cellules en cellules ostéogéniques au profit de cellules adipeuses. Il a aussi été mis en évidence que la régulation des gènes avait été affectée (cf Figure 11) (26) . Le résultat est le même que précédemment, mais par une autre voie que celle de la sclérostine.

On peut supposer que les mécanismes cités précédemment se produisent également et simultanément chez les astronautes pendant leur séjour dans l'espace et expliqueraient pourquoi la densité osseuse diminue aussi rapidement.

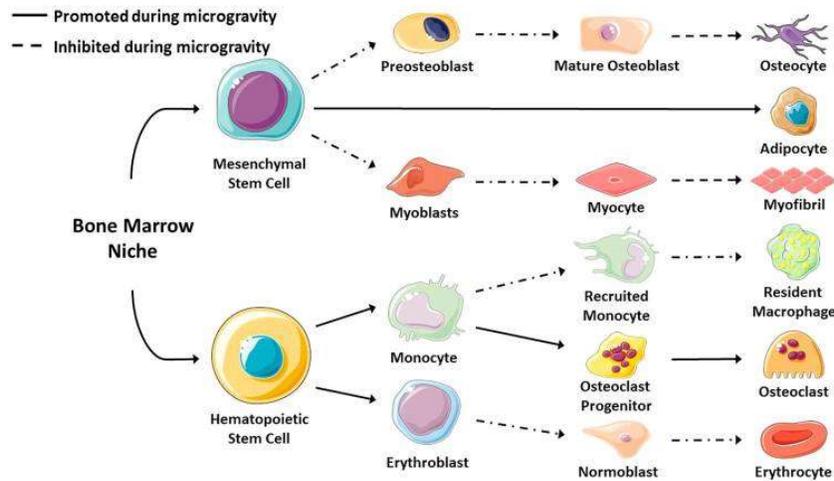


Figure 11 Schéma représentant l'influence de la microgravité sur la différenciation des précurseurs hématopoïétiques et sur les cellules souches mésenchymateuses (27)

Il est également à noter que le tissu osseux trabéculaire, également appelé os spongieux qui est le site privilégié pour l'hématopoïèse, est impacté par cette baisse de densité et si on ajoute à ce phénomène une colonisation de ces sites par les adipocytes générés par la différenciation préférentielle des cellules souches hématopoïétiques au détriment des érythrocytes, alors on comprend mieux pourquoi on observe chez les astronautes une anémie et un volume plasmatique réduit (28).

3.2.2 Système musculaire

Le système musculaire est constitué par les muscles qui sont les éléments moteurs du mouvement. On retrouve 3 catégories de muscles : les muscles squelettiques, les muscles lisses et les muscles mixtes. Succinctement, on considère que les muscles squelettiques (c'est-à-dire liés au système squelettique) sont constitués par les muscles striés et qu'ils peuvent se contracter par la volonté. Ils représentent près de 43% du poids du corps et leur masse tend à diminuer progressivement entre 20 et 80 ans selon le niveau d'activité physique. Ils transforment l'énergie chimique en énergie mécanique et se contractent pour garantir la stabilité et les mouvements du corps. Les muscles lisses quant à eux sont indépendants de la volonté et sont localisés au niveau des organes, des vaisseaux et de la peau. Enfin, les muscles mixtes sont les muscles de l'ouïe, et le muscle cardiaque de type squelettique mais à activité involontaire (16).

Au niveau du tissu musculaire squelettique, on trouve une unité fonctionnelle, nommée sarcomère, qui est composée par un enchainement de filaments épais de myosine s'imbriquant entre des filaments fins d'actine (cf Figure 12) dont le chevauchement provoque la contraction musculaire (29).

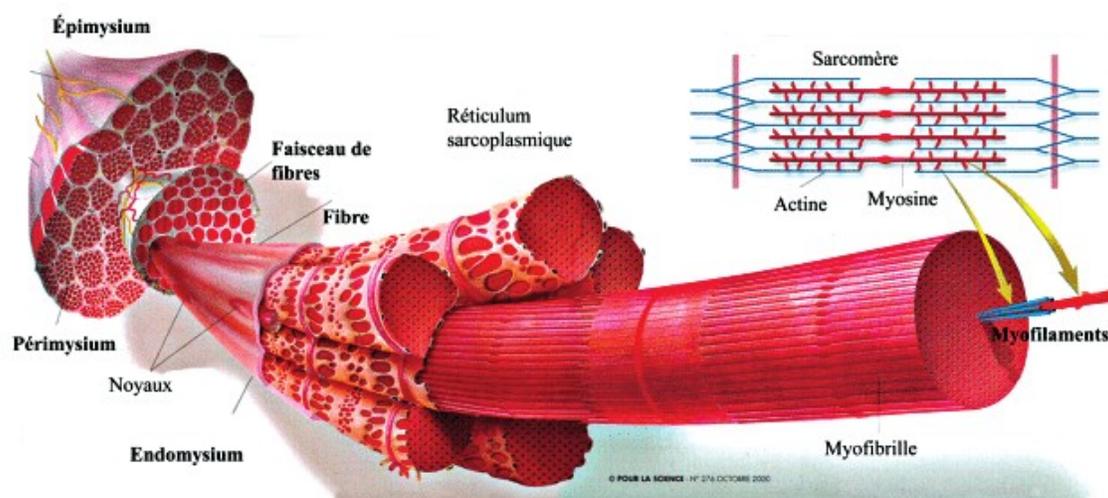


Figure 12 : Représentation de l'unité structurale du muscle : le sarcomère (30)

L'atrophie des muscles squelettiques est définie comme étant une réduction de la masse musculaire. C'est une conséquence connue des voyages spatiaux, et c'est la résultante de plusieurs facteurs dont les plus importants seront abordés ici.

On parle de sarcopénie pour définir la diminution de la masse musculaire qui se produit à partir de 60 ans. La sarcopénie est accélérée par un mode de vie sédentaire et par la dénutrition : la force musculaire diminue alors de 1 à 2% par an (31). Sa prévalence est de 15% à 65 ans et de 50% à 80 ans (32). Par ailleurs, l'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population en font une problématique qui concernera de plus en plus de monde dans les années à venir : un intérêt supplémentaire à la compréhension des mécanismes en jeu. Il est également intéressant de noter que la nutrition et l'activité physique y jouent un rôle et nous verrons ultérieurement comment.

C'est un phénomène à peu près similaire qui se produit chez les astronautes. Une méta-analyse a en effet relevé que les adaptations physiopathologiques de l'humain en condition de microgravité comprennent notamment une perte de masse du muscle

squelettique, une diminution de la force musculaire, une modification du type de fibres ainsi que des altérations métaboliques (33).

Il a été observé chez des souris transportées sur une navette spatiale pendant presque 12 jours et après analyse de leur muscle gastrocnémien (le muscle du mollet (16)), qu'il y avait eu de nombreuses modifications au niveau de l'expression d'ARNm, notamment celui de la myostatine qui avait tendance à augmenter et celui d'inhibiteurs de la myostatine qui avait tendance à diminuer (34). La myostatine est un facteur de transcription dont l'expression limite la croissance musculaire et favorise la dégradation protéique (35).

Mais le paramètre le plus important à l'origine de l'atrophie musculaire est la décharge de contraintes mécaniques et la moindre sollicitation des muscles en situation de microgravité. Nous allons voir comment.

Physiologiquement, (cf Figure 13), le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 ou IGF-1 (pour *Insulin like Growth Factor 1*) se fixe à son récepteur. Cela active la phosphatidylinositol 3 kinase ou PI3K, qui phosphoryle la kinase Akt (également appelée Protéine Kinase B = PKB). Cette dernière active à son tour la mTORC1 (pour *kinase mechanistic Target of Rapamycin*) ainsi que la glycogène synthase kinase β ou GSK3 β . Cette voie de signalisation aboutit à la croissance musculaire (36).

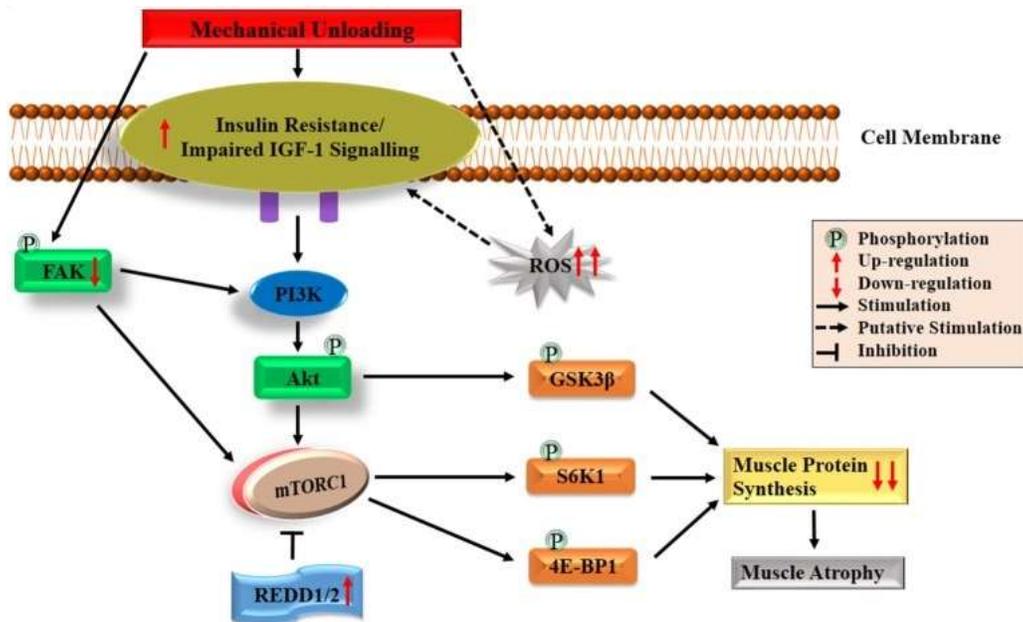


Figure 13 : Schéma représentant les voies de signalisation aboutissant à la baisse de la synthèse musculaire et donc à l'atrophie : les flèches noires indiquent la situation physiologique et les flèches rouges la situation de décharge de contraintes mécaniques (37)

En cas de décharge musculaire, une résistance à l'insuline se met en place (38), ce qui diminue l'activation de la voie physiologique citée précédemment. De plus, les protéines REDD1 et REDD2 (pour *Regulated in Development and DNA damage-response 1 et 2*), qui sont des inhibiteurs de la voie mTORC1, sont induites en cas d'immobilisation musculaire (39). Cette induction a notamment le but de limiter les dépenses énergétiques en ATP en situation de stress énergétique (40). Ensuite, la Kinase d'Adhésion Focale (FAK) qui favorise en particulier l'hypertrophie musculaire *via* mTOR et PI3K (41) voit son expression diminuer en situation de décharge musculaire, conduisant aussi à une moindre synthèse protéique (42). Enfin, l'augmentation de la production d'espèces oxygénées réactives (ou ROS pour *Reactive Oxygen Species*) en cas de stress oxydatif liée à la non utilisation musculaire conduit également à l'atrophie par plusieurs mécanismes : par activation de voies protéolytiques comme le système de protéolyse ubiquitine-protéasome (ou UPS pour *Ubiquitin-proteasome system*), par l'activation de 2 protéases : la calpaïne et la caspase-3 et par la modification oxydative des protéines myofibrillaires conduisant à une plus grande sensibilité à la protéolyse (37).

Toutefois, il ne faut pas oublier les autres spécificités du voyage spatial (cf Figure 14), qui pourraient induire également ce phénomène, en particulier les radiations ou le stress, paramètres que j'aborderai ultérieurement.

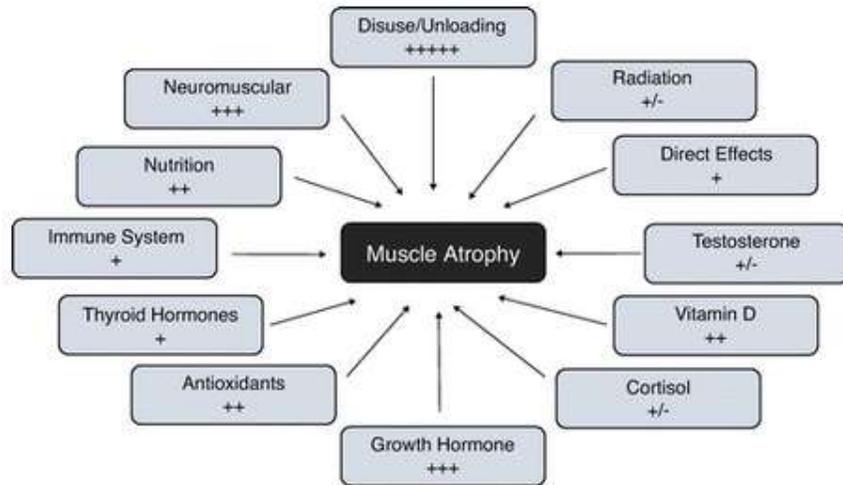


Figure 14 : Facteurs favorisant l'atrophie musculaire influant plus ou moins l'atrophie musculaire (43)

Les radiations touchent peu les astronautes qui bénéficient de la protection du champ magnétique terrestre. Leur atrophie musculaire aura donc d'autres causes, comme nous le détaillerons ultérieurement. Toutefois, ces radiations pourront s'avérer problématiques lorsqu'il s'agira de missions vers la Lune ou vers Mars, car la durée d'exposition aux rayonnements étant plus longue, cela induira des pertes osseuses et musculaires, qui lorsqu'elles sont associées à une baisse des contraintes musculaires, auront surtout un effet aggravant (44).

3.2.3 Modifications cardiovasculaires

Le cœur est le moteur de la circulation sanguine. Il est composé de quatre chambres : les oreillettes (ou *atria*) et les ventricules. Le cœur bat de façon rythmique pour faire circuler le sang dans tout le corps, dont les poumons. Le système cardiovasculaire dont la fonction est de faire circuler le sang après son oxygénation dans les poumons, en direction de tous les organes est composé du sang lui-même, du cœur, des artères qui envoient le sang du cœur vers les organes et des veines qui ramènent le sang des organes vers le cœur (16).

Il y a deux circuits principaux dans la circulation sanguine : la grande circulation et la petite circulation. La petite circulation décrit le passage du sang désoxygéné du cœur vers les

poumons, où il se charge en oxygène et se débarrasse du dioxyde de carbone. La grande circulation décrit le passage du sang oxygéné du cœur vers le reste du corps, fournissant de l'oxygène et des nutriments aux cellules et éliminant les déchets métaboliques (45).

En environnement spatial, l'hémodynamique subit des changements significatifs entraînant des conséquences importantes sur la santé des astronautes pendant et après leurs missions. En effet, avec la microgravité, la diminution de la pression hydrostatique et la baisse d'activité physique induite par la moindre sollicitation des muscles entraîne un déplacement des liquides du corps vers le haut, entraînant une accumulation transitoire des volumes au niveau du thorax, du cœur et des poumons. La taille des cavités cardiaques augmente alors de 20% (46).

Une autre conséquence notable est la modification de l'hémogramme avec l'apparition d'une anémie. Ce phénomène est particulièrement important à comprendre car une anémie est associée, en plus d'une baisse de l'oxygénation des tissus, à une baisse des capacités cognitives (47), ce qui peut avoir des répercussions sur la sécurité à bord.

Comme cité précédemment, le nombre d'hématies produites diminue en raison d'une différenciation préférentielle des cellules souches hématopoïétiques en ostéoclastes plutôt qu'en hématies. L'érythropoïétine (ou Epo) est une hormone fabriquée par le rein en cas d'anémie ou d'hypoxie qui active la production d'hématies en se liant à son récepteur EpoR au niveau de leurs précurseurs dans la moelle osseuse. Cela entraîne donc l'érythropoïèse (48). *In vitro*, on a démontré que dans des cellules exposées à une microgravité simulée par instrument de mesure rotatif, la liaison de l'Epo à son récepteur ne se faisait plus correctement. Ceci est dû à une régulation négative du récepteur, induisant finalement une baisse de l'érythropoïèse (49).

Un autre fait qui pourrait expliquer l'anémie observée chez les astronautes est le constat que le voyage spatial entraîne une hémolyse donc par définition une destruction précoce des globules rouges, et qu'elle serait la conséquence directe de la microgravité (50).

Les globules rouges des astronaute varient morphologiquement : il a été observé qu'ils perdent entre 2 et 21% de leur masse, que la masse de l'hémoglobine est réduite de 12 à 33% et que le volume plasmatique perd entre 4 et 16% de son volume original (51). Cette

modification structurale en taille et en forme pourrait donc également conduire à une augmentation de l'hémolyse, comme nous allons le voir.

La rate est située dans l'hypochondre gauche, c'est un site de l'hématopoïèse actif du 3^{ème} au 5^{ème} mois de la vie embryonnaire ou en situation pathologique. Elle assure une fonction de régulation du flux sanguin, de stockage (on y retrouve 30% de la masse des plaquettes de l'organisme), de production d'anticorps ainsi que de filtre (cf Figure 15). Elle permet ainsi l'élimination par les macrophages des globules rouges anormaux et/ou âgés qui ne traversent pas les fentes inter-endothéliales (52).

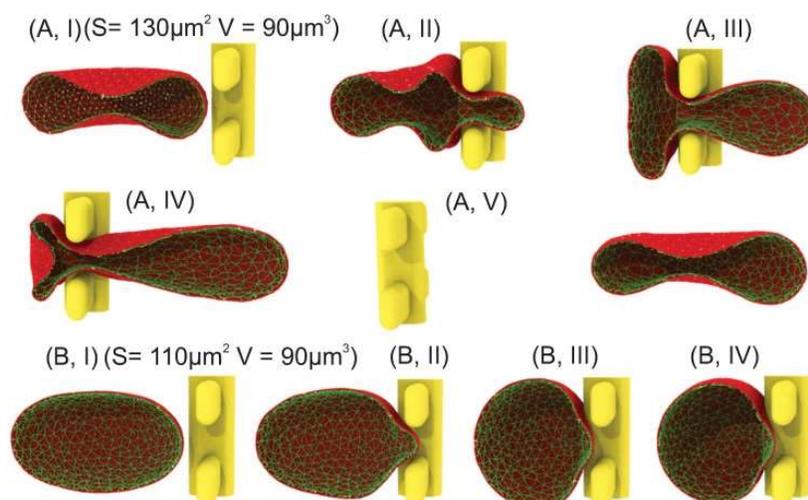


Figure 15 : Schéma représentant le passage (situation A) ou la rétention (situation B) des globules rouges à travers les fentes inter-endothéliales de la rate (en jaune) (53)

Cette rétention des hématies se fait sur des critères morphologiques comme illustré dans la figure 15 et en cas de déformabilité réduite, favorisant ainsi sa destruction. Cette réduction de la déformabilité apparaît progressivement avec l'âge de l'hématie (53).

Or, *in vitro*, des globules rouges maintenus en situation de microgravité ont présenté une rugosité membranaire et une morphologie de globule rouge vieillis de manière précoce comparativement à des globules rouges restés à gravité terrestre (54). Ceci pourrait notamment expliquer pourquoi une anémie se déclare chez les astronautes par rapport aux humains sur Terre.

Une des conséquences notables des modifications citées précédemment est le syndrome neuro-oculaire associé aux vols spatiaux (ou SANS pour *Spaceflight-associated*

neuro-ocular syndrome). Ce syndrome a été observé chez les astronautes pendant et après un voyage spatial de longue durée et ils ont notamment présenté des modifications hyperoptiques (certains ont gagné jusqu'à +1,75 dioptries), un œdème du disque optique et un aplatissement du globe oculaire (55). Ce phénomène n'est pas complètement compris mais une des causes probables est l'augmentation de la pression intracrânienne due au déplacement du liquide céphalique par perte de pression hydrostatique et/ou une augmentation du volume de la jugulaire interne (veine recueillant le sang provenant du cerveau, d'une partie de la face et de la zone antérieure du cou (16)) favorisant une baisse de drainage normal du liquide céphalo-rachidien (55).

3.3 IMPACT SUR LA SANTE MENTALE

La santé mentale est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2001 comme « un état de bien-être dans lequel la personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et fructueux et contribuer à la vie de sa communauté ».

Il est important d'étudier ce point car il influe directement sur le succès des missions spatiales qui sont complexes et exigeantes. Dans un document du programme de recherche humaine sur la santé, concernant la santé comportementale et les performances intitulé « *Risk of Adverse Cognitive or Behavioral Conditions and Psychiatric Disorders* » (Risque de troubles cognitifs ou comportementaux indésirables et troubles psychiatriques) publié en avril 2016, la NASA a observé que 22,8 % des hommes et 85,2 % des femmes astronautes présentaient des symptômes d'anxiété, tandis que 34,8 % des hommes et 43,2 % des femmes astronautes présentaient des symptômes de dépression, basé sur les 120 années-personnes depuis le début des vols spatiaux habités.

Des obstacles à cette santé mentale peuvent être un sommeil insuffisant et/ou de mauvaise qualité ainsi qu'un état de stress ponctuel ou prolongé. Nous verrons par la suite que ce sont deux paramètres qu'il faut prendre en compte lorsqu'il est question de santé des astronautes.

3.3.1 Définition du sommeil

Le sommeil est un état physiologique s'alternant avec l'état de veille : on parle de cycle veille-sommeil. Chez l'adulte, le sommeil normal dure environ 8 heures et survient la nuit. Deux processus régulent cette alternance (56) (cf Figure 16):

- Le processus homéostatique qui augmente au cours de la journée et diminue pendant le sommeil : c'est le besoin / la pression de sommeil
- Le processus circadien qui dépend de « l'horloge biologique » appelée également l'oscillateur circadien dont l'activité se déroule dans les noyaux suprachiasmatiques (cf Figure 17) soumis à l'influence de synchroniseurs externes dont l'alternance lumière-obscurité mais également les rythmes sociaux, l'activité physique et l'alimentation.

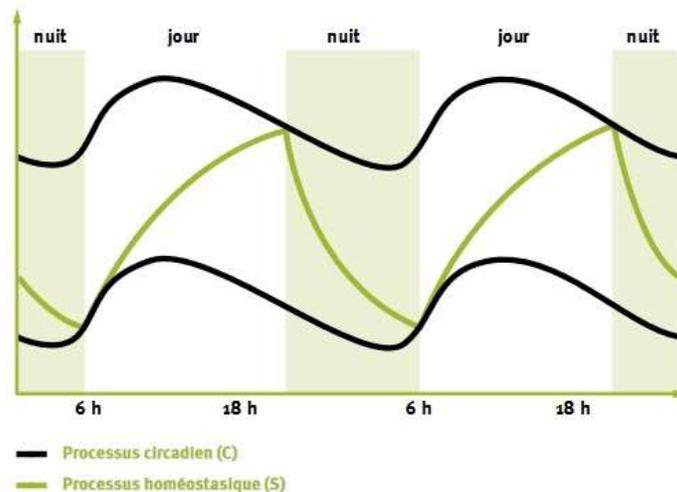


Figure 16 : Schéma montrant l'évolution des processus circadien (en noir) et homéostatique (en vert) au cours de la journée (56)

L'étude du sommeil se fait grâce à la polysomnographie qui consiste en un enregistrement électro-physiologique des paramètres suivants (56) :

- Pour la mesure du sommeil normal :
 - o électro-encéphalogramme (EEG) pour mesurer l'activité électrique du cortex cérébral
 - o électro-oculogramme (EOG) qui permet la détection des mouvements oculaires
 - o électro-myogramme (EMG) pour la mesure du tonus musculaire
- Pour diagnostiquer les pathologies du sommeil :

- paramètres cardio-respiratoires (détection des variations du débit respiratoire, saturation en oxygène, mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux, rythme cardiaque) ;
- paramètres moteurs : détection des mouvements de jambes ;
- enregistrement vidéo concomitant

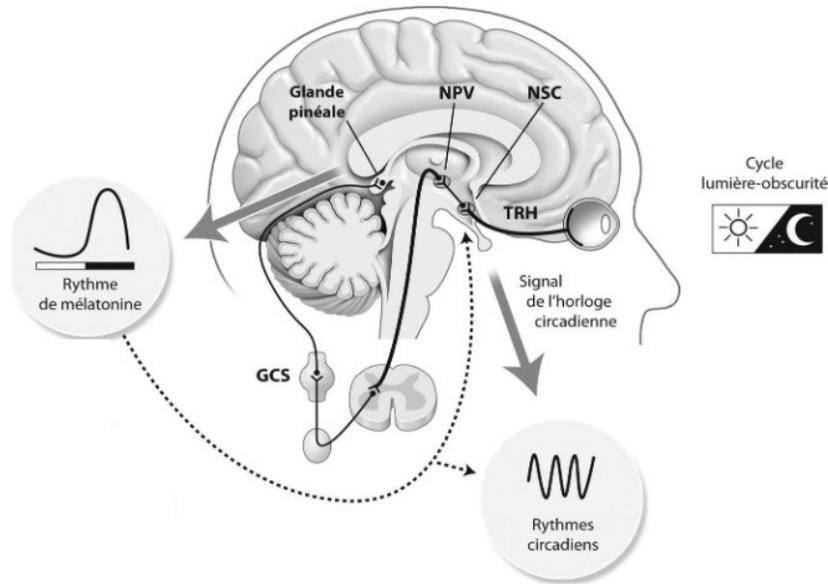


Figure 17: Schéma représentant les différents facteurs et paramètres régulant le rythme circadien. (avec GCS : ganglion cervical supérieur, NPV : noyau paraventriculaire, NSC : noyau suprachiasmatique, TRH : tractus rétino hypothalamique). D'après la revue de M-A Quera et B Claustrat (57)

La mélatonine est une hormone contribuant à la régulation du cycle veille-sommeil. Sa fonction est de transmettre à l'organisme des informations sur le cycle rythmique lumière-obscurité car sa sécrétion endogène est stimulée par l'obscurité (58). Lorsque la luminosité diminue, cette information perçue par la rétine est envoyée via le tractus rétinohypothalamique (TRH) jusqu'au noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, qui va à son tour activer le système nerveux sympathique via les ganglions cervicaux supérieurs (GCS) qui innervent et donc activent la glande pinéale produisant l'enzyme arylalkylamine N-acétyltransférase (AA-NAT) pour convertir la sérotonine en N-acétyl-sérotonine, l'étape limitante de la formation de mélatonine (59). Cet intermédiaire est ensuite converti en mélatonine active.

Ses rôles sont donc de promouvoir le sommeil, synchroniser les fonctions circadiennes, réguler l'immunité et moduler les hormones de l'hypophyse et des glandes surrénales (60). Elle possède en effet des récepteurs directement au niveau de l'hypophyse et régulent la

libération de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) (61). Succinctement, les hormones thyroïdiennes dont un des rôles important au réveil de l'organisme est d'augmenter le métabolisme basal, sont sécrétées par la thyroïde sous l'influence de la TSH qui est une hormone produite par l'hypophyse elle-même sous influence de la production de l'hormone TRH (*Thyrotropin-Releasing Hormone*) par l'hypothalamus (62).

3.3.2 Qualité du sommeil

La qualité du sommeil a commencé à être étudiée en 1976 chez les astronautes ayant résidé à bord du Skylab. Il a été observé que la durée moyenne de leur sommeil était diminuée d'une heure par rapport à celles en moyennes sur Terre, passant de 7 à 6 heures. En 2015, la NASA a analysé les données issues de 7 études conduites sur 177 astronautes, et a également conclu que les 6 heures de sommeil observées en moyenne restaient insuffisantes car significativement inférieures aux recommandations de la *National Sleep Fondation* et de l'*American Academy of Sleep Medicine*. De plus, à bord de l'ISS, le sommeil des astronautes peut être interrompu lors d'opérations particulières comme l'amarrage et le détachement de vaisseau spatial ou lors de sorties extravéhiculaires. Certains astronautes suggèrent que la mauvaise répartition du travail peut expliquer la mauvaise qualité de leur sommeil (63). On peut également noter l'absence de variation de lumière qui a une influence importante sur le rythme circadien (64) comme expliqué précédemment car les astronautes assistent chaque jour à 16 levers et couchers de Soleil (65). Il est également important de noter que la vie à bord de la station spatiale représente un environnement produisant beaucoup de bruits, que ce soit par la présence de nombreux ventilateurs, des équipements d'exercices et de contrôle environnemental etc... et la moyenne du niveau sonore sur 24h a été enregistré à environ 70 décibels (66) ce qui représente le bruit d'une machine à laver. C'est également un facteur altérant la qualité du sommeil (67).

Certains marqueurs du rythme tels que les variations de la température corporelle ou les dosages de cortisol plasmatiques sont par exemple perturbés, ce qui est associé à une dégradation de la qualité du sommeil, et a de nombreuses conséquences en particulier sur la cognition, l'attention visuelle, les performances opérationnelles et le moral (63). La Figure 18 montre l'environnement de sommeil d'un astronaute et nous verrons ultérieurement ce qui est actuellement mis en place pour en améliorer la qualité.



Figure 18 : L'astronaute japonais Koichi Wakata à bord de la station spatiale internationale (65)

3.3.3 Stress

Le stress, qui est un élément incontournable dans la vie des astronautes est exacerbé par les conditions de vie uniques de l'espace. L'OMS définit le stress comme « un état d'inquiétude ou de tension mentale causé par une situation difficile » (68). Ce stress peut être aigu en cas de situation stressante ponctuelle comme l'annonce d'une mauvaise nouvelle ou chronique à cause du travail par exemple (69). La réponse immédiate de l'organisme est multiple (cf Figure 19), faisant intervenir les systèmes sympathiques et parasympathiques : une augmentation de la glycémie, de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Il présente toutefois l'avantage d'améliorer la vigilance essentielle à la survie des espèces animales (70).

Cependant, une exposition chronique au stress est un facteur de risque pour diverses pathologies comme des troubles cardio-vasculaires, une baisse de sensibilité à l'insuline (diabète) voire certains cancers (71).

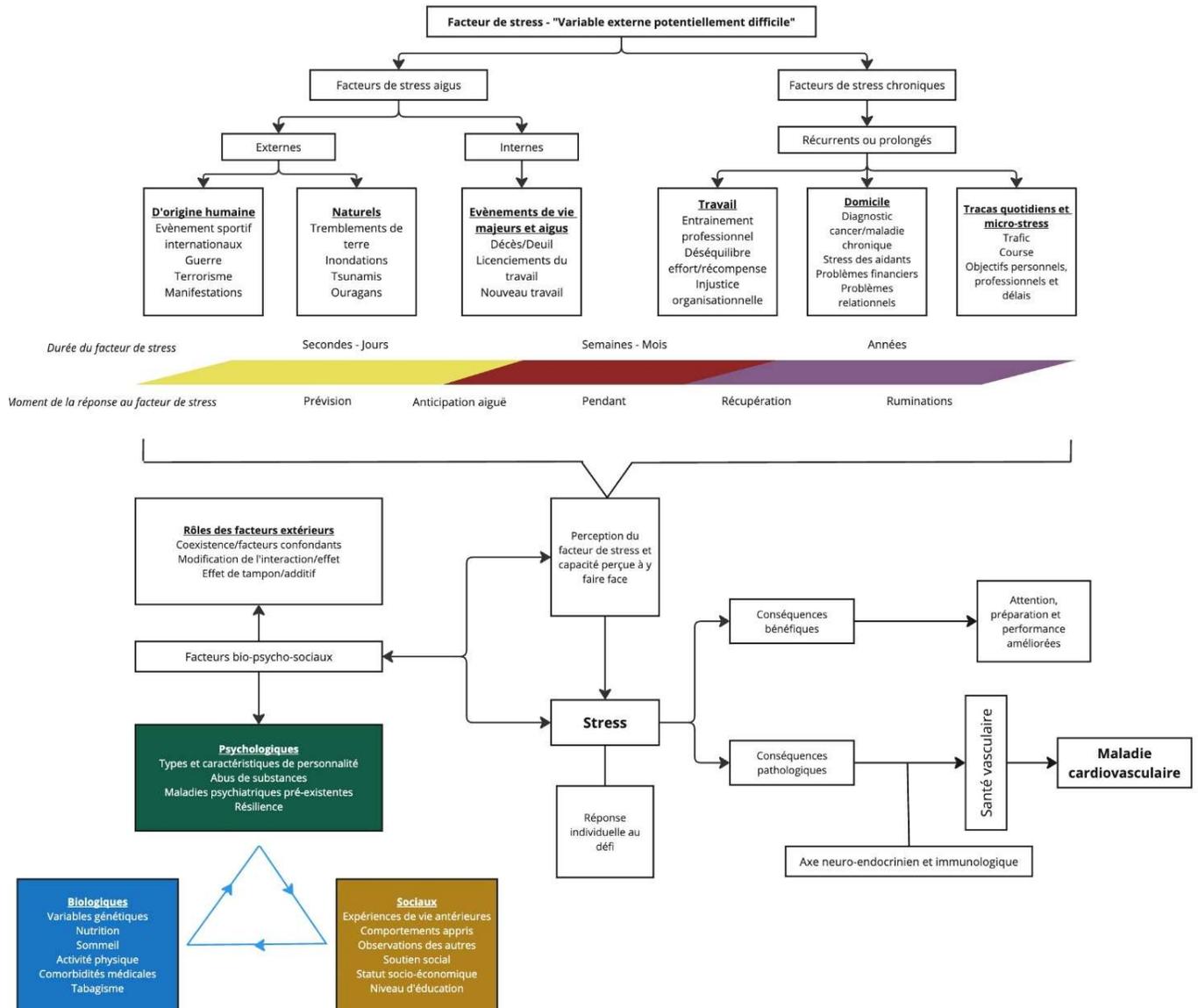


Figure 19 Causes aigues et chroniques du stress chez un individu qui possède ses propres facteurs bio-psycho-sociaux, et leurs conséquences. Traduction en français d'après Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, et al. (69)

Qu'il soit aigu ou chronique, la réaction cognitive du corps humain face à la perception du stress au niveau cérébral implique principalement 3 organes : le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe (72) et nous allons voir dans quelle mesure.

3.3.3.1 Stress aigu

Comme illustré sur la figure 20, la perception d'une source de stress aigu active deux voies hormonales (73):

- L'hypothalamus est initialement activé après perception du stress, il va mobiliser le système nerveux autonome ce qui a pour conséquence de déclencher la libération par la glande médullo-surrénale (partie centrale de la glande surrénale) des catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline. L'information est envoyée *via* le nerf vague (tractus solitaire) qui active à son tour le *locus coeruleus* ce qui déclenche l'activation du système noradrénergique central. Le *locus coeruleus* sécrète de la noradrénaline qui va rejoindre les noyaux noradrénergiques centraux de l'amygdale et de l'hippocampe.
- L'hypothalamus va sécréter de la CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*), qui va stimuler la production par l'hypophyse de l'ACTH (*AdrenoCorticoTrophic Hormone*). Cette dernière stimule la libération de cortisol par la corticosurrénale (partie périphérique de la glande surrénale). Le cortisol va se fixer sur ses récepteurs GR (récepteur des glucocorticoïdes), situés en périphérie et au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe, ce qui va effectuer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus : la sécrétion de CRH diminue, et celle de l'ACTH par l'hypophyse aussi. Ainsi, les taux de cortisol sanguin diminuent.

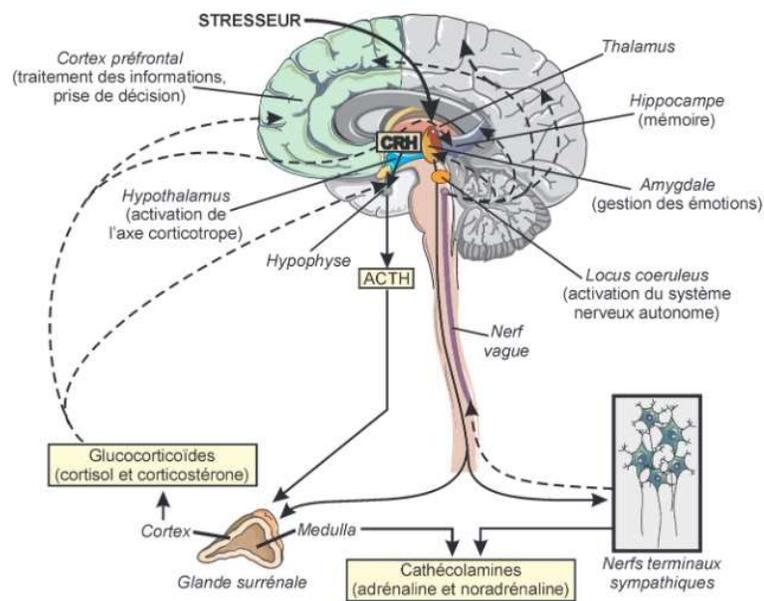


Figure 20 : Stress aigu (74)

3.3.3.2 Stress chronique

Lorsque le stress devient chronique (Figure 21), on observe plusieurs modifications : la diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal entraîne une baisse du rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamus-hypophyse ce qui conduit à une augmentation des taux de cortisol. La sensibilité au stress augmente et les performances cognitives sont impactées négativement (74).

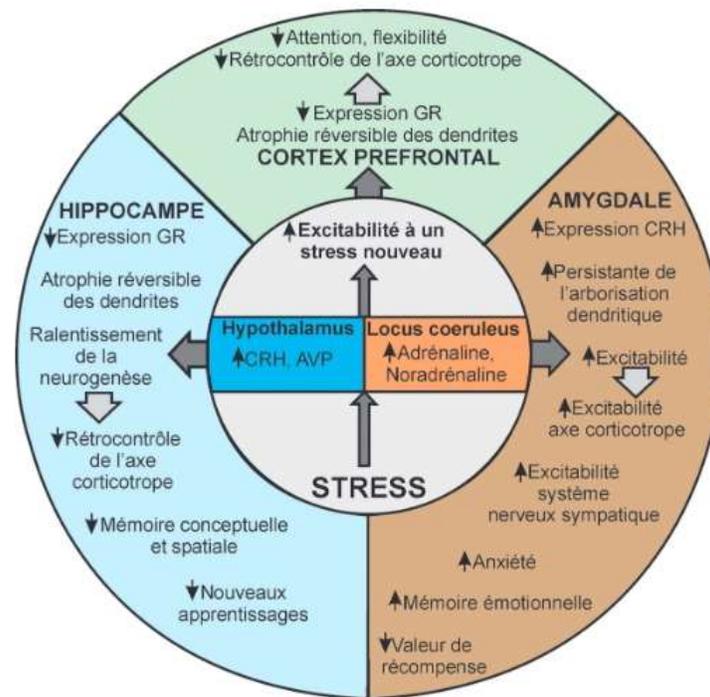


Figure 21 : Stress chronique(74)

Le stress peut donc nuire à la prise en compte des informations relatives à la notion de récompense et donc perturber le jugement et la prise de risque (75). Il altère également les capacités de mémorisation et d'apprentissage (72).

3.4 RISQUES LIES AUX RADIATIONS

La participation des astronautes aux missions expose leur corps à des conditions extrêmes pour lesquelles il existe dans une certaine mesure une adaptation physiologique et dont les conséquences apparaissent relativement tôt et se résolvent selon le même ordre de grandeur de temps. Il existe certes une corrélation entre le temps passé dans l'espace et l'impact des modifications qui apparaissent et disparaissent progressivement. Cependant, dans le cas des rayonnements, même si la durée d'exposition est un facteur aggravant, il existe des risques à la fois de manière précoce et à la fois retardés, avec des répercussions qui peuvent apparaître jusqu'à plusieurs années après.

Afin d'en mesurer plus précisément l'impact, le CNES (le Centre National d'Etudes Spatiales) a développé un dosimètre nommé Lumina (cf Figure 22) : cet appareil français consiste en deux longues bobines de fibre optique de 2 et 7 km dont l'assombrissement traduit une exposition à des radiations ionisantes. La mesure se fait en faisant passer de la lumière à travers les fibres et en déduisant la dose de radiations reçues (76). L'assombrissement de la fibre augmente linéairement avec l'exposition aux radiations ce qui permet d'en mesurer l'intensité (77).



Figure 22 : Dosimètre Lumina (photographie issue du site du CNES) (78)

3.4.1 Définitions

Certains atomes ont des noyaux instables (par excès de protons et/ou de neutron), ils vont subir des réactions nucléaires spontanément dans le but de gagner un état plus stable : ces réactions définissent la radioactivité et les éléments instables sont dits radioactifs (79).

Les radiations sont des formes d'énergie qui peuvent se propager sous forme de particules ou d'ondes électromagnétiques à travers l'espace. Elles sont présentes naturellement dans l'environnement, mais peuvent également être produites artificiellement par des activités humaines, telles que l'utilisation de rayons X en médecine ou la production d'énergie nucléaire (80).

Les unités utilisées pour parler de radiations sont (79) :

- Le Gray (Gy) qui correspond à la quantité d'énergie cédée à la matière par un rayonnement ionisant rapportée à la masse de matière irradiée : c'est la dose absorbée.
 - Dose absorbée = énergie (en joule) / masse (kg)
- Le Sievert (Sv) qui correspond à la dose absorbée multipliée par un facteur de pondération WR dont la valeur dépend du type de rayonnement et de sa nocivité : c'est la dose équivalente.
 - Dose équivalente = dose absorbée x WR

Les radiations spatiales auxquelles les astronautes sont exposés sont de 3 types : les radiations solaires, les radiations cosmiques galactiques qui ne proviennent pas du système solaire et les rayons piégés par le champ magnétique terrestre. Sur Terre, nous sommes protégés par le champ magnétique terrestre, dont bénéficie aussi l'équipage de la station spatiale internationale (80). Les radiations présentent une contrainte dans une mesure plus importante pour les voyages vers la Lune ou Mars et il faudra trouver un moyen d'y pallier.

L'étude approfondie des conséquences de cette exposition sur le corps humain n'est par conséquent pas possible sur Terre pour des raisons techniques, puisque l'on ne peut pas reproduire à l'identique ces paramètres particulièrement uniques, et surtout pour des raisons

éthiques car il n'est pas envisageable d'exposer volontairement des humains à de telles conditions expérimentales. Certains modèles de rongeurs exposés à des radiations ont néanmoins servi d'objet d'études et il a été mis en évidence, par comparaison avec des échantillons d'astronautes, que l'exposition à ces radiations avait déclenché des dégradations de l'ADN, du stress oxydatif, de l'inflammation et de la peroxydation lipidique (81).

L'épithélium intestinal, qui est soumis à un fort taux de réplication cellulaire, est considéré comme le deuxième organe le plus sensible aux radiations (79). Des défaillances de la muqueuse intestinale dues aux erreurs de réplifications induites par les radiations sont donc particulièrement à craindre car elles peuvent entraîner des malabsorptions de nutriments, supposément plus facilement captés par la muqueuse quand elle est saine (82).

La sensibilité des organes aux radiations est variable mais elle est la plus importante pour les organes hématopoïétiques (79). Ces derniers produisent les éléments figurés du sang qui sont responsables de fonctions capitales pour l'organisme comme le transport de l'oxygène, l'hémostase ou les défenses de l'organisme face aux agents pathogènes ou aux corps étrangers(83). Il est donc indispensable pour la santé et la sécurité des astronautes de comprendre les risques d'une telle exposition.

3.4.2 Conséquences sur le système hématopoïétique

Le sang est constitué de cellules circulantes (hématies, leucocytes et plaquettes) en suspension dans le plasma lui-même constitué du sérum et des facteurs de la coagulation (52). Ces cellules ont une demi-vie dans la circulation relativement courte (jusqu'à 120 jours pour les hématies) et nécessitent un renouvellement continu : l'hématopoïèse siège chez l'adulte dans la moelle des os plats et courts (cf Figure 23). Les cellules souches hématopoïétiques se différencient progressivement en progéniteurs puis en précurseurs afin de former les cellules matures du sang (52). Les hématies assurent le transport et le maintien à l'état fonctionnel de l'hémoglobine, les leucocytes participent aux réactions immunitaires et les plaquettes sont recrutées dans l'hémostase primaire qui sera suivie de la coagulation en cas de brèche dans la paroi d'un vaisseau (84).

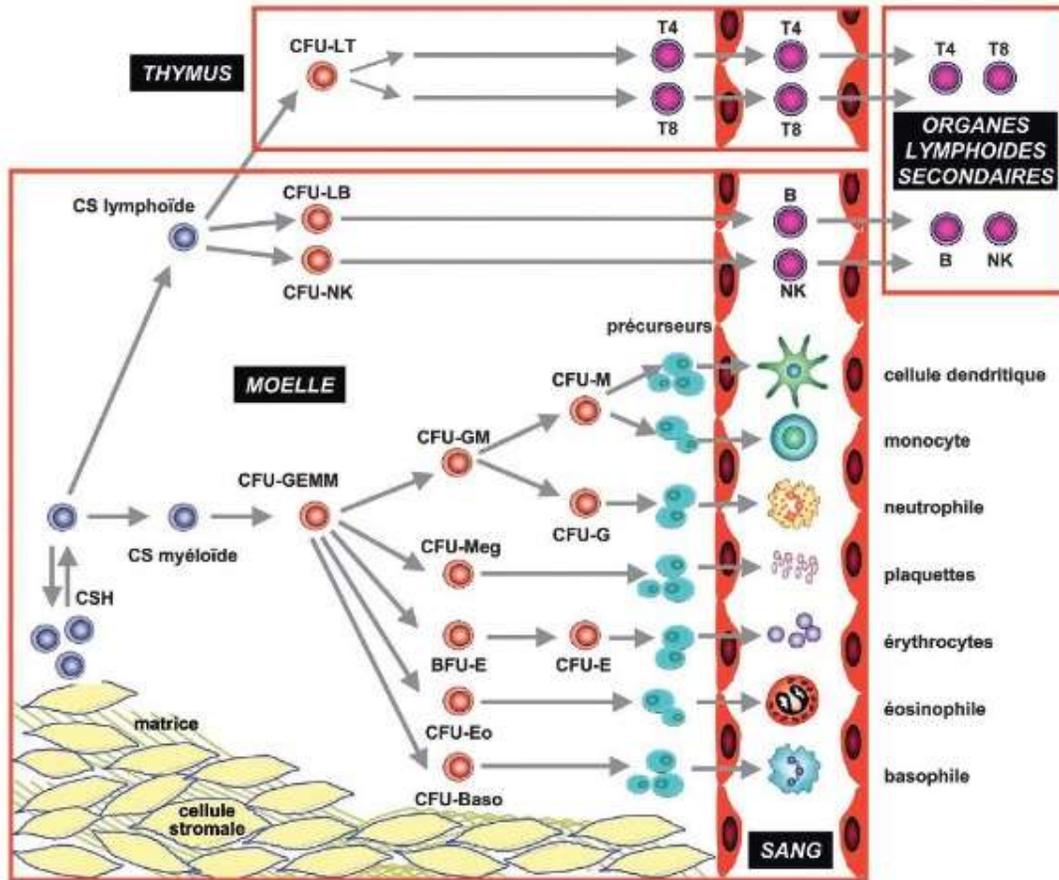


Figure 23: schéma représentant la formation des différents éléments circulants composant le sang (52)

La moelle osseuse est l'organe le plus radio sensible. Or, des atteintes à son intégrité prédisposent à des risques d'infections, des septicémies voir au décès. Lorsque les progéniteurs des différentes lignées sont atteints, il n'est plus possible de renouveler le stock de cellules matures. A des doses supérieures à 2 Gray (Gy), une perte significative de précurseurs hématopoïétiques entraîne un risque accru d'infections et de saignements potentiellement mortels s'ils ne sont pas pris en charge. La dose mortelle de rayonnement pour 50% de la population est estimée entre 3,5 et 4,5 Gy donc les astronautes sont plus à risque en raison de leur exposition supérieure (81). En effet, l'exposition naturelle terrestre est en moyenne de 2,4 mSv/an et reste en deçà de l'exposition à bord de l'ISS qui est de 0,15 mSv/jour soit environ 55mS/an (85).

Après avoir passé en revue certaines des conséquences du voyage spatial sur la santé des astronautes, nous allons à présent voir quelles sont les mesures qui sont ou qui peuvent être mises en place afin de garantir leur sécurité au maximum.

4 CONTREMESURES MISES EN PLACE

Les missions spatiales de longue durée comme celles qui se déroulent actuellement à bord de l'ISS ou prochainement lors des expéditions vers la Lune ou vers Mars représentent encore aujourd'hui un risque pour la santé des astronautes. Les contre-mesures sont donc rapidement apparues comme nécessaires depuis les prémices de la conquête spatiale pour garantir la santé des astronautes et donc le bon déroulement des missions. Ceci implique des protocoles, des équipements et des technologies qui doivent être continuellement évaluées et étudiées et ces découvertes bénéficient déjà à la santé humaine terrestre ce qui en fait un sujet particulièrement intéressant et qui justifie son coût. En effet, la station possède à ce jour le titre décerné par le Livre Guinness des Records d'objet artificiel le plus cher avec un budget estimé à plus de 100 milliards de dollars (86).

4.1 CONCERNANT LES TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES

4.1.1 L'activité physique

L'activité physique est un vecteur de bonne santé incontournable. Les preuves concernant ses bénéfices sont nombreuses et confirment qu'elle contribue à la prévention et à la prise en charge de pathologies cardiaques, de certains cancers et du diabète. Elle permet aussi de réduire les symptômes de l'anxiété et de la dépression tout en améliorant les capacités de réflexion, d'apprentissage et de jugement (87). C'est d'autant plus important pour les astronautes car l'activité physique leur permet de contrer la détérioration de leurs os, de rester en forme mais aussi de maintenir leurs forces musculaires et cardiaques (Cf Figure 24) dans le but de pouvoir assurer leurs missions en cas de sortie de la station et pour effectuer les manœuvres lors du retour sur Terre (88). Pour cela, ils doivent suivre un entraînement physique 6 jours sur 7 pendant 2h30 lorsqu'ils sont à bord de la station (46).



Figure 24 : Activités physiques pratiquées à bord de la station spatiale internationale (88). De gauche à droite : l'astronaute japonais Satoshi Furukawa sur un exerciceur à contre-résistance perfectionné, l'astronaute canadien Robert Thirsk sur un tapis roulant et l'astronaute américaine Loral O'Hara sur un vélo stationnaire

Voici les activités pratiquées par les astronautes illustrées sur la Figure 24 au moyen d'appareils conçus pour limiter au maximum les vibrations qui pourraient perturber les expériences scientifiques en cours de réalisation à bord de la station (88):

- L'exerciseur à contre-résistance perfectionnée ARED (pour *Advanced Resistive Exercise Device*) : c'est un appareil constitué de cylindres sous vide qui exercent une résistance allant jusqu'à 272kg et qui permet de travailler différents groupes musculaires selon les exercices. Il se pratique à la manière d'un soulevé d'altères et permet de maintenir la force musculaire et la densité osseuse.
- Le tapis roulant TVIS (pour *Treadmill Vibration Isolation and Stabilization system*) : l'astronaute s'équipe d'un harnais attaché au tapis qui va exercer une tension croissante au niveau des épaules pendant la course ce qui permet de travailler à la fois le système cardiovasculaire, la force musculaire et la densité osseuse.
- Le vélo stationnaire CEVIS (pour *Cycle Ergometer Vibration Isolation System*) : il s'agit simplement d'un appareil permettant de pédaler pour travailler essentiellement la santé cardiovasculaire

L'activité physique permet donc d'atténuer la perte de performances musculaires liée au séjour spatial. Par exemple, l'inclusion de l'ARED dans l'entraînement des astronautes a montré de meilleurs résultats que les techniques utilisées précédemment (iRED ou *interim*

resistive exercise device) concernant la perte de la force isométrique des muscles de la cuisse. En effet, cette force était diminuée -9 à -20% avec la méthode iRED, alors qu'elle n'est diminuée que de -4 à -15% avec la méthode ARED (89).

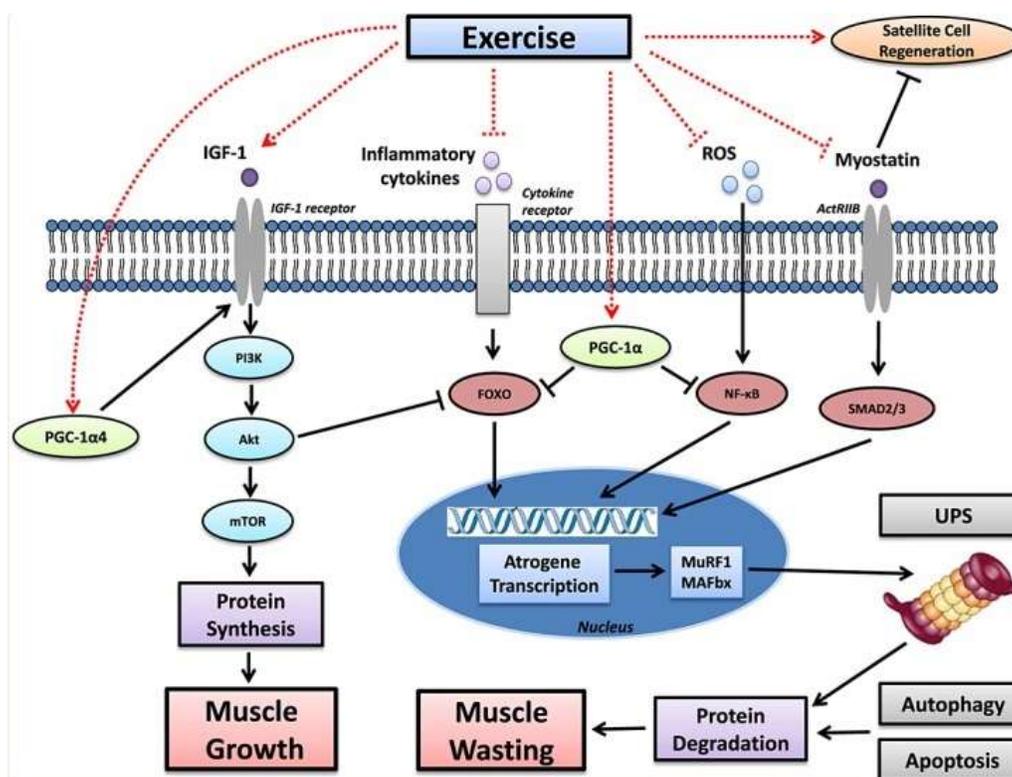


Figure 25 : Schéma illustrant les voies de signalisation conduisant à l'atrophie ou à la croissance musculaire (90)

Comme cela a déjà été évoqué dans le paragraphe 3.2.2 sur le Système musculaire et à la Figure 13, certaines voies de signalisation mises en jeu en cas de décharge musculaire montrent des effecteurs communs avec ceux qui conduisent à l'atrophie (Cf Figure 25). Pour rappel, la baisse d'activité physique conduit à une production d'espèces oxygénées réactives et à une plus faible sollicitation de la voie IGF-1 ce qui conduit à l'expression du système de dégradation protéique : le protéasome. L'activité physique possède à l'inverse de puissants effets anti-inflammatoires et antioxydants qui permettent donc de lutter contre l'activation de ce système, d'activer la voie de transcription protéique *via* l'IGF-1, et de réprimer la voie de signalisation de la myostatine (90).

L'impact de l'entraînement physique a également été étudié comme contre mesure comparative sur la santé cardiaque des astronautes par rapport à des missions précédentes

et les analyses montrent bien qu'il est bénéfique de maintenir les mécanismes cardiaques à l'exception d'une légère augmentation de la fréquence cardiaque au repos et d'une réduction de 25 à 34% de la réponse baroréflexe (91). Cela peut expliquer les malaises orthostatiques qui accompagnent les astronautes à leur retour sur Terre.

w

4.1.2 Médicaments

Les bisphosphonates sont une classe de médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose de la personne âgée (92). Ils sont à l'étude pour les astronautes qui subissent également une perte de densité osseuse. Les médicaments de cette famille ont une forte affinité pour l'os et vont donc s'y lier, rentrer dans les ostéoclastes et entraîner une perte de leur fonction de résorption osseuse sans perturber l'ostéof ormation par les ostéoblastes ce qui permet de diminuer le remodelage osseux et d'augmenter la masse osseuse (18).

Lorsque l'on étudie les effets de l'activité physique chez les astronautes, on observe bel et bien une moindre baisse de perte de densité osseuse mais qui n'a pas été homogène sur l'ensemble des systèmes osseux étudiés : la comparaison par rapport à des astronautes ayant réalisé le même niveau d'activité physique et ayant passé un temps équivalent en station montre que l'association de l'activité physique avec la prise de médicaments de la famille des bisphosphonates montrait de meilleurs résultats sur la préservation osseuse. L'association activité physique + bisphosphonates est donc intéressante à mettre en place (93). Cependant, la prise de bisphosphonate seule n'a jamais été étudiée ce qui ne permet pas d'analyser l'impact de cette solution seule.

Pris *per os*, les bisphosphonates présentent la contrainte d'être irritants pour le tractus gastro-intestinal supérieur, ce qui implique de prendre ce traitement à jeun en position assise et de rester debout pendant 30min après la prise (92). Cette précaution d'emploi est impossible à bord de la station spatiale internationale où les astronautes sont en microgravité. Il existe également une forme injectable qui présente l'avantage de ne pas avoir cet effet mais les études manquent à ce sujet.

On pourrait également envisager l'utilisation de l'anticorps monoclonal Denosumab qui réduit la résorption osseuse en inhibant l'action de RANK sur son récepteur situé au niveau des ostéoclastes (cf Figure 8) (92). Il présente moins d'effets secondaires et est mieux toléré mais cette molécule n'a encore jamais été étudiée dans de telles circonstances (94). Le

Denosumab mime l'action physiologique de l'ostéoprotégérine sur RANK (95). Des souris traitées avec des doses d'ostéoprotégérine pendant 12 jours de vol spatial ont montré une préservation osseuse à l'inverse de souris non traitées (96) ce qui suggère une piste intéressante à étudier à l'avenir.

Ces deux options médicamenteuses présentent cependant un risque car elles peuvent induire une ostéonécrose de la mâchoire et exceptionnellement des fractures atypiques de la hanche. Il est donc nécessaire de procéder à un bilan osseux au préalable (92) car on peut craindre des infections dentaires et des traumatismes iatrogènes, car le remodelage osseux reste un phénomène physiologique nécessaire à la guérison des lésions de l'os (46).

Il reste donc encore beaucoup de recherches à mener au sujet de la perte de densité osseuse afin de garantir au mieux la santé osseuse des astronautes tout en leur évitant des risques iatrogènes.

4.2 CONCERNANT LA SANTE MENTALE

4.2.1 Le sommeil

Comme expliqué précédemment, le sommeil des astronautes est essentiel à leur santé mentale et physique mais aussi au bon déroulement des missions. Les problèmes de cet ordre sont courants et il existe plusieurs approches pour permettre d'en améliorer la qualité.

4.2.1.1 *Amélioration de l'environnement*

Dormir à bord de l'ISS est une expérience bien différente de celle effectuée sur Terre. Certains ajustements sont donc nécessaires à commencer par l'environnement de sommeil lui-même. En effet, un astronaute dort dans son sac de couchage (cf Figure 18) fixé et équipé d'un coussin exerçant une pression sur son dos pour mimer la sensation d'un couchage sur Terre. Il est situé aussi à proximité d'une bouche d'aération pour éviter que le CO₂ expiré lors de la respiration ne forme une bulle qui pourrait l'asphyxier (65).

De plus, les astronautes avaient mis en évidence un manque de cohérence entre la qualité et la quantité de travail demandé, et avec leurs phases de sommeil : il serait donc intéressant de planifier leur emploi du temps en fonction de leurs périodes de sommeil, afin

de s'adapter aux besoins de chacun en incluant des siestes ou des temps de sommeil prolongés, lorsqu'on leur impose par ailleurs des restrictions du temps de sommeil (63).

Ensuite, nous avons vu que la lumière est un stimulus qui influe sur le sommeil tant par réponse neuroendocrinienne que par réponse neurocomportementale. Elle est donc utilisée à bord de la station spatiale afin de synchroniser les rythmes circadiens de son équipage de façon bien précise. En effet, la longueur d'onde de la lumière perçue peut avoir une influence sur les fonctions d'endormissement mais aussi sur la vigilance. C'est le principe de la luminothérapie. Succinctement, la lumière est considérée comme une particule et comme une onde dont la couleur perçue dépend de sa longueur : le spectre de la lumière visible correspond donc aux longueurs d'ondes comprises entre 360 et 830 nm. En dessous se trouvent les ultraviolets et au-dessus les infrarouges (97).

La lumière à courte longueur d'onde (460nm) donc bleue permet d'atténuer la pression homéostatique du sommeil et permet donc d'améliorer rapidement la vigilance et la capacité à maintenir l'attention (98) en supprimant la sécrétion de mélatonine (99). La lumière verte (550nm) possède la même propriété de blocage de sécrétion de la mélatonine que la lumière bleue mais de façon moins durable (100).

Ces données ont été combinées pour mettre au point un ensemble d'éclairage à semi-conducteurs (SSLA ou *Solid-State Lighting Assembly*) (cf Figure 26) équipées de 3 LED différentes verte bleue et rouge permettant d'activer 3 modes d'éclairage : le mode général, le mode déphasage/alerte et le mode pré-sommeil (63).



Figure 26 : Dispositif SSLA équipant la station spatiale internationale (101)

Le mode général contient une combinaison de toutes les couleurs avec notamment une intensité équivalente pour les longueurs d'ondes bleues, vertes et rouges : son action est donc plutôt neutre, la présence du bleu permettant de supprimer la mélatonine et d'améliorer la vigilance.

Le mode pré-sommeil contient un pic d'intensité pour les longueurs d'ondes jaune/rouge avec une faible intensité pour les longueurs d'ondes verte et bleue ce qui permet d'éviter d'inhiber la sécrétion de mélatonine pour préparer les astronautes au sommeil.

Le mode alerte/déphasage contient peu de rouge et jaune et une longueur d'onde bleue intense pour permettre d'améliorer au maximum la vigilance : ce mode est utilisé lorsqu'il est nécessaire de décaler le rythme circadien, notamment lorsqu'une mission à bord doit s'effectuer en dépit du rythme de sommeil d'un astronaute.

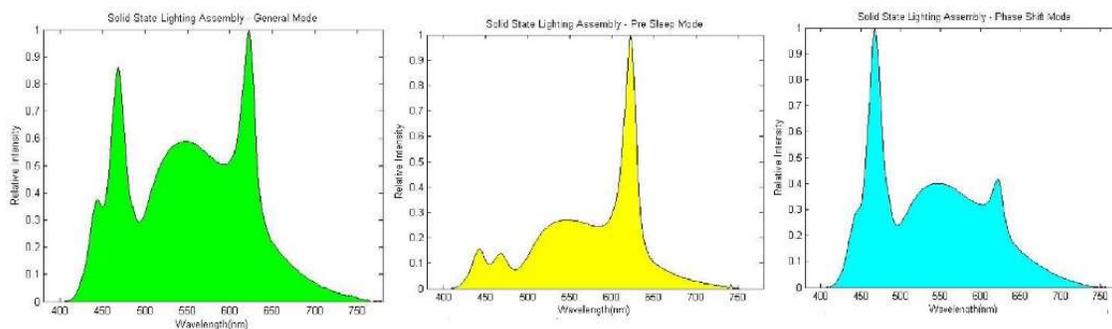


Figure 27 : Schéma montrant les longueurs d'ondes émises par les différents modes du SSLA avec l'intensité de l'onde en ordonnée et la longueur d'onde en abscisse : en vert le mode général, en jaune le mode pré-sommeil et en cyan le mode alerte (d'après Introduction to the Solid State Based Interior Lighting System for ISS par James C. Maida – NASA)

4.2.1.2 Méthodes médicamenteuses

De manière générale, les astronautes ont fréquemment recours à des méthodes médicamenteuses pour traiter leurs affections. Les médicaments les plus utilisés à bord de l'ISS sont ceux qui permettent de traiter les troubles du sommeil, les douleurs, les congestions et les allergies (102). Ces utilisations se font malgré l'absence d'études pharmacologiques sur la pharmacocinétique (ou PK : comment le médicament se déplace dans l'organisme) et la pharmacodynamie (ou PD : quel effet produit le médicament sur l'organisme) des traitements utilisés car au regard des nombreuses modifications de l'organisme on peut émettre

l'hypothèse que le comportement des médicaments est modifiée et que les paramètres PK et PD sont différents de ceux obtenus lors des études cliniques faites sur Terre (103).

Les astronautes bénéficient d'un appui médical sur Terre et peuvent régulièrement traiter de ce sujet avec des médecins. C'était notamment le cas pour un astronaute de la station spatiale internationale chez qui on a découvert lors d'une échographie réalisée dans le cadre d'une étude vasculaire, qu'il souffrait d'une thrombose veineuse jugulaire interne obstructive : les équipes médicales sur Terre ont prescrit de l'énoxaparine (molécule antithrombotique) jusqu'à ce qu'il débute un traitement par apixaban (anticoagulant oral) qui lui avait été livré ensuite lors d'un ravitaillement. Dix jours après son retour sur Terre, le thrombus était indétectable et l'astronaute ne présentait plus aucun symptôme 6 mois après (104). Cet incident témoigne de l'importance capitale de la surveillance active des astronautes, mais aussi de l'efficacité du suivi.

Concernant les troubles du sommeil, les astronautes utilisent à la fois des traitements pour favoriser le sommeil et/ou stimuler la vigilance. Dans un document de la NASA intitulé « *Emergency Medical Procedures Manual for the International Space Station (ISS)* » datant de 2016, on peut retrouver l'inventaire du kit médical disponible pour les astronautes. On retrouve dans ce kit (105):

- Dans la catégorie Sommeil
 - De la mélatonine dosée à 3mg : hormone naturelle produite par la glande pinéale à effet hypnotique qui possède une libération accrue au moment du sommeil
 - Du Zaleplon dosé à 10mg : hypnotique non-benzodiazépinique de la famille des pirazolopyrimidinas, mais non utilisé en France
 - Du Zolpidem dosé à 10mg : imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines, qui possède des propriétés myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante
- Dans la catégorie Stimulant
 - De la caféine dosée à 200mg : stimulant du système nerveux central (la dose de caféine contenue dans un café standard est de 40mg)
 - Du Modafinil dosé à 200mg : pour restaurer et/ou améliorer le niveau et la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante

Dans une étude portant sur 17 astronautes, 71% d'entre eux avait signalé avoir utilisé du Zolpidem, du Zalepton ou de la mélatonine (102) ce qui prouve la pertinence de la présence de tels traitements à bord.

4.2.2 Le stress

Les astronautes vivent dans un environnement unique et les sources de stress sont multiples : la microgravité, l'isolement, le confinement, le bruit, les perturbations du rythme circadien et ce pendant des périodes relativement longues. Il existe heureusement plusieurs méthodes pour y palier.

La première des méthodes se déroule avant le voyage. La résilience et la gestion du stress sont des capacités subjectives et font partie des critères de sélection des astronautes puisqu'une des conditions pour devenir astronaute lors de la campagne de recrutement des astronautes européens de l'ESA en 2021-2022 était la suivante : « avoir quelques aptitudes psychologiques et personnelles comme la capacité à garder son calme sous la pression et à se déplacer longuement et loin de son domicile » (106). Un candidat est évalué sur la base de tâches spécifiques mais aussi sur des tests de performance, des questionnaires de personnalité, des entretiens et des observations comportementales prenant en compte les compétences interpersonnelles et interculturelles (107). Ceux qui possèdent un faible névrosisme, avec une grande amabilité et une ouverture d'esprit possèdent de meilleures prédispositions au travail d'équipe que ceux ayant des antécédents de maladies mentales ou une tendance plus élevée à en souffrir (108). La gestion du stress se fait donc en amont avec une sélection des candidats et un entraînement rigoureux qui doit préparer les astronautes à toute éventualité.

Une fois en vol, les astronautes sont surveillés et peuvent bénéficier de soutien lorsque c'est nécessaire. Pour cela, des méthodes subjectives existent par le biais d'auto-évaluations périodiques ou en évoquant la manifestation de symptômes anxieux. Toutefois, il y a un risque que l'astronaute ne soit pas disposé à évoquer ses difficultés ou à reconnaître leurs manifestations. Il existe donc en plus des méthodes objectives telles que la surveillance de l'EEG, la surveillance audio, l'observation vidéo du comportement (107). L'emploi du temps d'un astronaute comporte 5 jours de travail et 2 jours de repos ce qui leur laisse le temps de se détendre en pratiquant diverses activités telles que : profiter de la vue imprenable sur la

Terre, communiquer avec leurs proches par messages ou vidéo, ou même de jouer de la musique (109) comme Thomas Pesquet avec son saxophone. Un article russe suggère que les prochaines solutions de support psychologique pourraient inclure des casques de réalité virtuelle qui permettraient de traiter le mal du pays et le rythme circadien, ou même d'une serre à bord, dont la gestion aurait une vocation autre que scientifique ou alimentaire, c'est-à-dire de restaurer la sensation de connexion avec la Terre par la culture de végétaux à bord de l'ISS tout en ayant un impact positif sur l'état émotionnel (110).

4.3 AUTRES MESURES

4.3.1 Protection contre les radiations

4.3.1.1 La surveillance de l'exposition

Au sein de son centre de contrôle des missions à Houston (États-Unis), la NASA intègre le Groupe d'Analyse des Rayonnements Spatiaux (ou SRAG pour *Space Radiation Analysis Group*). Cet organisme surveille les données d'exposition des astronautes grâce aux détecteurs de rayonnements à bord de la station. Ce groupe est chargé de garantir que l'exposition des astronautes aux rayonnements reste inférieure aux limites de sécurité établies (111) : en 2022 la valeur d'exposition limite est fixée par la NASA à 600mSv (112). Les recommandations peuvent consister par exemple à interrompre une sortie extra véhiculaire en cours ou à en décaler la programmation lorsque les conditions sont trop risquées.

Pour cela, plusieurs types de dosimètres sont utilisés (113) :

- Le détecteur de rayonnement RAD (pour *Radiation Assessment Detector*) (cf Figure 28) lui-même composé de deux modules dont la combinaison des mesures permet d'obtenir des données sur la mesure de l'énergie des rayonnements (114) en électron-volt (eV)
 - Le CPD (pour *Charged Particle Detector*) : détecteur de particules chargées capable d'effectuer des mesures d'énergie de l'ordre de 4MeV à plusieurs centaines de MeV
 - Le FND (pour *Fast Neutron Detector*) : détecteur de neutrons rapides, capable d'effectuer des mesures de l'ordre de 0,2 à 8 MeV

- Le détecteur REM (moniteur de radiations de l'environnement ou *Radiation Environment Monitor*) qui permet de surveiller les niveaux de blindage de masse à différents endroits de la station
- Les dosimètres actifs individuels dont la mesure des doses est périodiquement envoyée par *Bluetooth* aux ordinateurs de la station en lien avec le SRAG

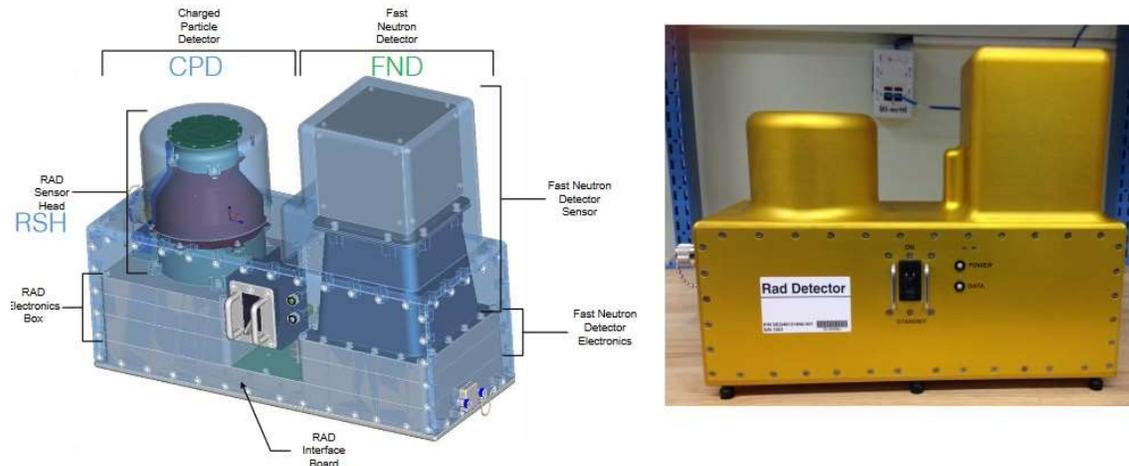


Figure 28 : Détecteur RAD utilisé par le SRAG pour mesurer l'exposition aux radiations (d'après « ISS-RAD: Charged Particle Detector Calibration and Readiness » par R. RIOS – NASA)

Le SRAG ajoute aux données mesurées des informations du champ magnétique terrestre, des cartes de flux de rayonnements piégés dans la magnétosphère ainsi que des projections de leurs trajectoires pour les intégrer aux paramètres des missions ce qui permet de corriger l'altitude et l'inclinaison de la station spatiale tout en synchronisant les sorties extravéhiculaires aux moments opportuns qui présentent le moins de danger pour l'équipage.

4.3.1.2 La protection mécanique

4.3.1.2.1 La station spatiale internationale

Les matériaux utilisés pour la conception de la station spatiale permettent une protection passive contre les rayonnements et implique de nombreuses contraintes en termes de résistance, légèreté et longévité. Un engin spatial est ainsi composé classiquement d'un blindage en aluminium et la station spatiale est équipée de zones dont la densité varie de 5 à 20g/cm² (115). Les dortoirs des astronautes possèdent en plus un blindage supplémentaire en polyéthylène qui permet de réduire de 20% la dose de rayonnements (116).

Les radiations cosmiques galactiques qui sont propres au voyage spatial représentent cependant une contrainte particulière dans la mesure où, contrairement à une situation classique terrestre, l'épaisseur du blindage ne permet pas d'obtenir une protection proportionnelle à son épaisseur car étant plus énergiques et ayant une masse plus élevée, un impact avec un matériel de protection produit plusieurs gerbes de rayonnements secondaires augmentant ainsi l'incidence des dégâts initiaux (117). Cet effet est d'autant plus important que le nombre de neutrons du matériel étudié est grand et plus faible lorsqu'il y a moins de neutrons comme pour l'hydrogène (118). Une étude a étudié l'effet d'un blindage fait par des serviettes et lingettes imbibées d'eau (substance liquide riche en hydrogène) à une densité de 6,3g/cm² et il a été mesuré une réduction de la dose de rayonnements de 37% (119) : ce résultat montre un potentiel très intéressant et prometteur mais il faut cependant en étudier cette capacité dans le temps.

4.3.1.2.2 La combinaison spatiale

La combinaison spatiale des astronautes ou unité de mobilité extravéhiculaire (ou EMU pour *Extravehicular Mobility Unit*) (Cf Figure 29) leur fournit également de nombreuses protections face aux conditions extrêmes de l'espace où la température varie environ entre -120 et +150 degré Celsius (120) :

- Un vêtement rafraichissant : composé de tissu extensible et de tubes d'eau glacée, il permet de réguler la température corporelle qui augmente pendant les longues heures d'une sortie dans l'espace

- Le haut du torse : partie rigide reliant l'intérieur de la combinaison avec les gants et les systèmes de survie portables
- Les gants : conçus pour être aussi maniables que possibles, ils sont équipés de chauffages pour permettre d'éviter l'engourdissement causé par le froid
- Le bas du torse : composé du pantalon et des bottes, il est relié au haut du torse par un joint métallique étanche
- Les couches : au nombre de 16, elles permettent les fonctions de protection mécanique et thermique contre le feu, la chaleur du Soleil et les projectiles
- Le système de survie : situé au dos de la combinaison, il contient l'oxygène nécessaire pour la respiration, un ventilateur permettant la circulation de l'oxygène et des batteries fournissant l'énergie utilisée par les systèmes de chauffage, de communication et de refroidissement de l'eau
- Le système de communication : il intègre haut-parleurs et microphones
- Le casque : protégé par une visière de protection surmontée par des pare-soleils dorés, il favorise la vision de l'astronaute

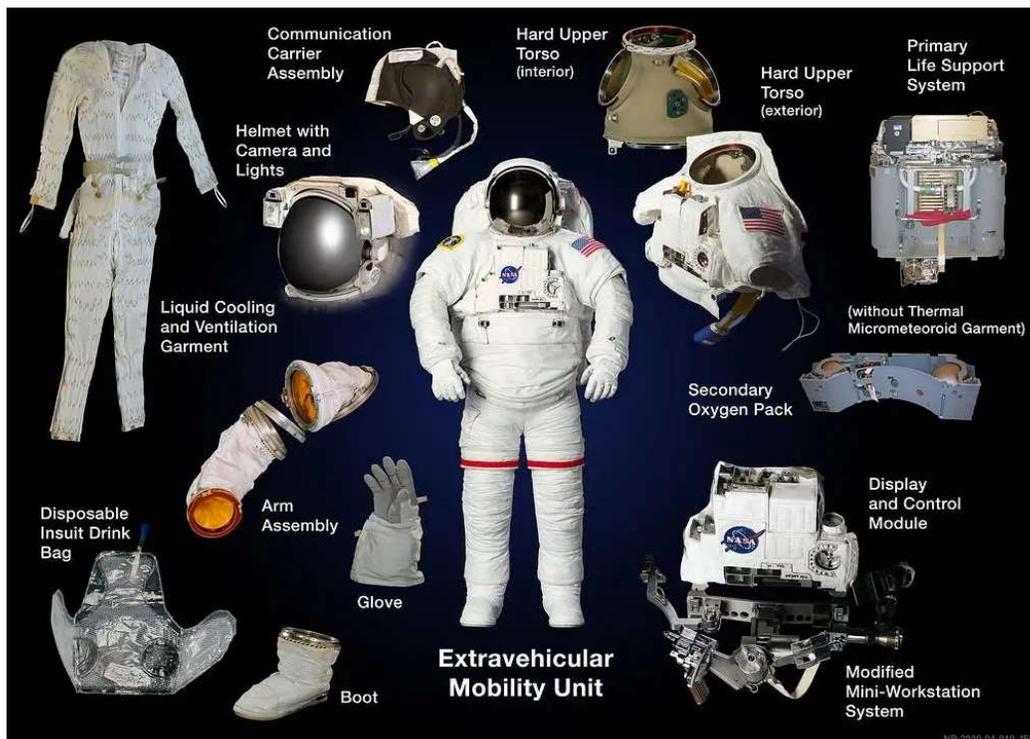


Figure 29 : Unité de mobilité extravéhiculaire portée par les astronautes lors des sorties extravéhiculaires (121)

4.3.2 L'alimentation

Depuis les premières missions spatiales, l'alimentation des astronautes a connu de nombreuses améliorations. Initialement conçus pour limiter le risque de miettes pouvant abimer l'équipement, les repas étaient composés de purées mixées, de bouchées compactes et de poudres lyophilisées à réhydrater (122). La vocation de ces repas était avant tout alimentaire sans autre fonction utile.



Figure 30 : Exemple de repas destinés aux astronautes lors de la mission Gemini-Titan 4 en 1965 composé de bœuf en sauce, de sandwich au bœuf, de pêches et de cubes de céréales aux fraises ainsi que le pistolet à eau servant à la reconstitution de ces aliments (123)

Aujourd'hui fort heureusement, d'autres considérations sont prises en compte et il est question lors de l'élaboration des menus, d'appétence pour favoriser leur consommation et les bénéfices sur le moral qui s'en suivent, de nutrition pour éviter toute carence pour promouvoir santé et performance et d'avantages pratiques comme un temps de préparation minimisé (124). Le Chef cuisinier étoilé Thierry Marx a par ailleurs collaboré en 2021 avec l'ESA et la conserverie française Hénaff pour mettre au point une sélection de plats gastronomiques à l'occasion de la deuxième mission à bord de la station spatiale de l'astronaute français Thomas Pesquet : un gâteau de pommes de terre et oignons de Roscoff truffés, un bœuf de 7 heures sauce aux cèpes, une amandine aux poires caramélisées, ainsi qu'une recette expérimentale à base de tomates cerise lyophilisées (125).

La nutrition joue un rôle important dans les mécanismes de la sarcopénie comme illustré à la Figure 31 qui montre sur quelles voies de signalisation agissent certains nutriments (126) :

- L'acide ursolique que l'on retrouve dans la pomme, la myrtille ou la canneberge combiné à l'activité physique active la voie IGF qui favorise la croissance musculaire
- Les acides gras oméga-3 retrouvés dans les poissons gras comme le maquereau, activent la voie mTORC1 induisant également la croissance musculaire
- L'oligonol est un mélange de polyphénols que l'on retrouve dans le litchi et limite la perte de masse musculaire en régulant négativement les processus autophagiques de dégradations

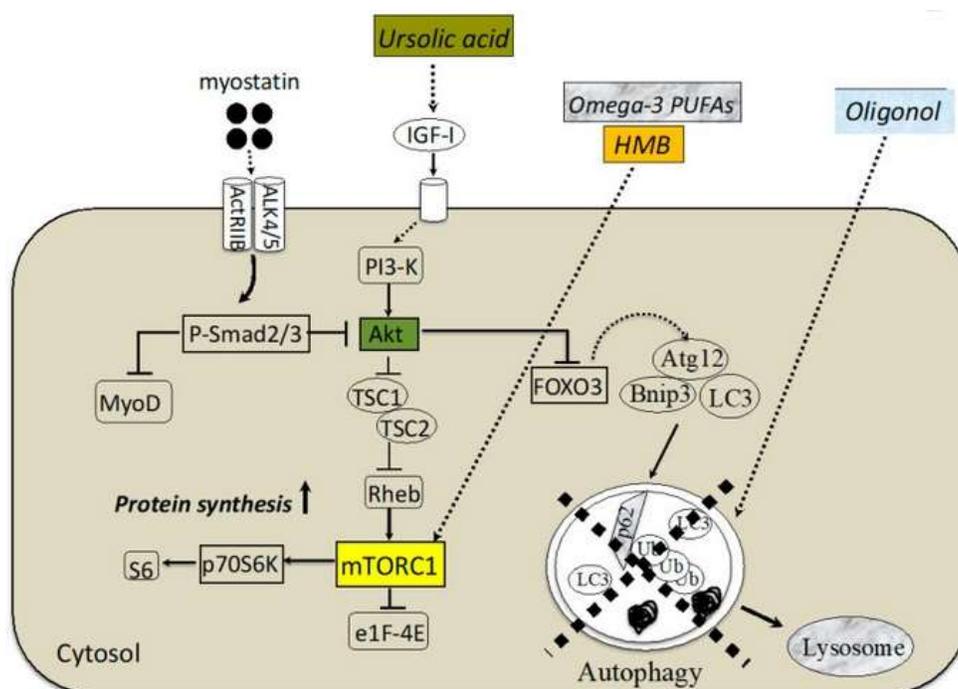


Figure 31 : Schéma illustrant les rôles de certains nutriments sur les processus de la sarcopénie(126)

Il existe notamment de nombreux bénéfices liés aux antioxydants qui sont contenus dans les aliments, qui ont un effet protecteur sur les espèces oxygénées réactives induites par la microgravité, et qui permettent ainsi de lutter contre le stress oxydatif (127). Parmi eux, on retrouve :

- La N-acétylcystéine : acide aminé retrouvé dans la viande, les produits laitiers et les œufs
- La vitamine C : vitamine hydrosoluble retrouvée dans les fruits et légumes comme les agrumes ou les tomates par exemple
- L'acide folique ou vitamine B9 : vitamine hydrosoluble contenue dans les légumineuses, les légumes à feuilles vertes ou le foie.

La vitamine C est une vitamine essentielle pour l'organisme qui n'est pas capable de la synthétiser : les apports sont donc indispensables (128). Cependant, elle n'est pas stable à température ambiante (129). La culture de légumes réalisée avec succès à bord de la station spatiale offre donc une importante source de vitamine C (130) et justifie donc la mise en place de méthodes de cultures optimisées. L'organisation de telles cultures présente également l'avantage évoqué précédemment de contribuer de façon bénéfique à la santé mentale. L'agriculture spatiale possède donc un potentiel prometteur et représente une option intéressante pour fournir une source de nutrition satisfaisante et de qualité constante, tout en générant de l'oxygène et en purifiant l'air.

Toutes les contre-mesures mises en place, que ce soient par des modifications de l'hygiène de vie, par les médicaments ou par la conception de la station permettent donc aux astronautes de faire face aux contraintes liées à la vie à bord de cet environnement hostile. La microgravité, les rayonnements et le confinement représentent en effet des défis techniques et humains et le concours scientifique international s'illustre ici par de nombreuses découvertes.

5 CONCLUSION

A l'échelle de l'évolution de l'humanité, la microgravité est un paramètre nouveau face auquel le corps humain n'a pas eu le temps de s'adapter. Certains mécanismes adaptatifs se mettent automatiquement en place mais souvent à la défaveur de la santé des astronautes. La mission scientifique de la station spatiale internationale est d'autant plus intéressante que ces découvertes profitent aussi à l'actuelle grande majorité des humains restant au sol puisqu'on retrouve des points communs entre la vie en microgravité et le vieillissement, l'alitement prolongé ou certaines pathologies comme l'ostéoporose. Dans une perspective de missions plus longues vers la Lune, Mars et même en dehors du système solaire, il est indispensable de maîtriser toutes les contraintes et conséquences du voyage spatial car seule la capacité de l'espèce humaine à comprendre et à savoir comment surmonter ces dangers lui permettra de s'étendre au-delà de la Terre.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Lesourd F, éditeur. Le cosmisme russe. 1: Tentative de définition / Françoise Lesourd (ed.). Toulouse: Université de Toulouse; 2018. 308 p. (Slavica Occitania).
2. La conquête spatiale, de la guerre froide à la coopération internationale. *Inflexions*. 2020;43(1):109-16.
3. 45 Years Ago: Soyuz and Apollo Launch - NASA [Internet]. 2020 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/history/45-years-ago-soyuz-and-apollo-launch/>
4. Space Station 20th: Historical Origins of ISS - NASA [Internet]. 2020 [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/history/space-station-20th-historical-origins-of-iss/>
5. ISS: International Space Station [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: https://www.esa.int/Science_Exploration/Human_and_Robotic_Exploration/International_Space_Station/ISS_International_Space_Station
6. International Space Station Facts and Figures - NASA [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/international-space-station/space-station-facts-and-figures/>
7. Where is the International Space Station? [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.esa.int/Science_Exploration/Human_and_Robotic_Exploration/International_Space_Station/Where_is_the_International_Space_Station
8. Vocabulaire de la spatiologie (liste de termes, expressions et définitions adoptés).
9. Arrêté du 20 février 1995 relatif à la terminologie des sciences et techniques spatiales.
10. Cadmos [Internet]. 2015 [cité 25 mars 2024]. La micropesanteur. Disponible sur: <https://cadmos.cnes.fr/fr/web/CNES-fr/10061-micropesanteur.php>
11. Vitesse de libération | FranceTerme | Culture [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.culture.fr/franceterme/terme/SPAT330>
12. cnes [Internet]. 2015 [cité 25 mars 2024]. Qu'est ce que l'impesanteur ? Disponible sur: <https://cnes.fr/fr/quest-ce-que-limpesanteur>
13. Mallet RT, Burtscher J, Pialoux V, Pasha Q, Ahmad Y, Millet GP, et al. Molecular Mechanisms of High-Altitude Acclimatization. *Int J Mol Sci*. 15 janv 2023;24(2):1698.
14. Campbell MR, Mohler SR, Harsch VA, Baisden D. Hubertus Strughold: the « Father of Space Medicine ». *Aviat Space Environ Med*. juill 2007;78(7):716-9; discussion 719.
15. Bioastronautics Roadmap: A Risk Reduction Strategy for Human Space Exploration [Internet]. 2005 [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20050081847>
16. Kamina P. Anatomie clinique Tome 1. 4ème édition. Maloine; 2009.

17. Walsh JS. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surg Oxf.* 1 janv 2018;36(1):1-6.
18. Cours de A. Chauzy MCF de l'université de Poitiers (faculté de Médecine Pharmacie). 2019.
19. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux>
20. Marotte H. *Rhumatologie*. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collègues).
21. Baran R, Wehland M, Schulz H, Heer M, Infanger M, Grimm D. Microgravity-Related Changes in Bone Density and Treatment Options: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 3 août 2022;23(15):8650.
22. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep.* sept 2007;5(3):98-104.
23. Mcdonald M, Delgado-Calle J. Sclerostin: an Emerging Target for the Treatment of Cancer-Induced Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 1 déc 2017;15:1-10.
24. Spatz JM, Wein MN, Gooi JH, Qu Y, Garr JL, Liu S, et al. The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro*. *J Biol Chem.* 3 juill 2015;290(27):16744-58.
25. Gennai S, Monsel A, Lee JW. Cellules souches mésenchymateuses : une nouvelle perspective de traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Ann Fr Anesth Reanim.* janv 2014;33(1):52-3.
26. Zhang C, Li L, Jiang Y, Wang C, Geng B, Wang Y, et al. Space microgravity drives transdifferentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells from osteogenesis to adipogenesis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* août 2018;32(8):4444-58.
27. Juhl OJ, Buettmann EG, Friedman MA, DeNapoli RC, Hoppock GA, Donahue HJ. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system. *NPJ Microgravity.* 23 juill 2021;7:28.
28. De Santo NG, Cirillo M, Kirsch KA, Correale G, Drummer C, Frassl W, et al. Anemia and erythropoietin in space flights. *Semin Nephrol.* nov 2005;25(6):379-87.
29. Wang L, Geist J, Grogan A, Hu LYR, Kontrogianni-Konstantopoulos A. Thick Filament Protein Network, Functions, and Disease Association. *Compr Physiol.* 13 mars 2018;8(2):631-709.
30. ResearchGate [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Figure 1. Organisation générale du muscle (Pour la Science, n°274,... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Organisation-generale-du-muscle-Pour-la-Science-n274-2000-modifie-par-Astruc-Le_fig1_282569959
31. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve.* janv 2002;25(1):17-25.

32. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab.* mai 2013;20(1):1-10.
33. Comfort P, McMahon JJ, Jones PA, Cuthbert M, Kendall K, Lake JP, et al. Effects of Spaceflight on Musculoskeletal Health: A Systematic Review and Meta-analysis, Considerations for Interplanetary Travel. *Sports Med Auckl NZ.* oct 2021;51(10):2097-114.
34. Allen DL, Bandstra ER, Harrison BC, Thorng S, Stodieck LS, Kostenuik PJ, et al. Effects of spaceflight on murine skeletal muscle gene expression. *J Appl Physiol.* févr 2009;106(2):582-95.
35. Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, Costigliolo F, Viazzi F, Verzola D. Myostatin: Basic biology to clinical application. *Adv Clin Chem.* 2022;106:181-234.
36. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle.* 24 janv 2011;1:4.
37. Gao Y, Arfat Y, Wang H, Goswami N. Muscle Atrophy Induced by Mechanical Unloading: Mechanisms and Potential Countermeasures. *Front Physiol.* 20 mars 2018;9:235.
38. Gordon BS, Kelleher AR, Kimball SR. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *Int J Biochem Cell Biol.* oct 2013;45(10):2147-57.
39. Kelleher AR, Kimball SR, Dennis MD, Schilder RJ, Jefferson LS. The mTORC1 signaling repressors REDD1/2 are rapidly induced and activation of p70S6K1 by leucine is defective in skeletal muscle of an immobilized rat hindlimb. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 15 janv 2013;304(2):E229-36.
40. Britto F. REDD1 contribue au dialogue entre le métabolisme énergétique et la masse musculaire. 23 oct 2015;237 p.
41. Graham ZA, Gallagher PM, Cardozo CP. Focal adhesion kinase and its role in skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil.* oct 2015;36(0):305-15.
42. Gorza L, Sorge M, Seclì L, Brancaccio M. Master Regulators of Muscle Atrophy: Role of Costamere Components. *Cells.* 3 janv 2021;10(1):61.
43. Lee PHU, Chung M, Ren Z, Mair DB, Kim DH. Factors mediating spaceflight-induced skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol-Cell Physiol.* mars 2022;322(3):C567-80.
44. Krause AR, Speacht TL, Zhang Y, Lang CH, Donahue HJ. Simulated space radiation sensitizes bone but not muscle to the catabolic effects of mechanical unloading. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182403.
45. Cours de D. Sarrouilhe, Professeur à l'université de Poitiers (faculté de Médecine Pharmacie).
46. Iwase S, Nishimura N, Tanaka K, Mano T, Iwase S, Nishimura N, et al. Effects of Microgravity on Human Physiology. In: *Beyond LEO - Human Health Issues for Deep Space Exploration* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/70679>

47. Agrawal S, Kumar S, Ingole V, Acharya S, Wanjari A, Bawankule S, et al. Does anemia affects cognitive functions in neurologically intact adult patients: Two year cross sectional study at rural tertiary care hospital. *J Fam Med Prim Care*. sept 2019;8(9):3005-8.
48. Watowich SS. The Erythropoietin Receptor: Molecular Structure and Hematopoietic Signaling Pathways. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. oct 2011;59(7):1067-72.
49. Zou L xue, Cui S yan, Zhong J, Yi Z chun, Sun Y, Fan Y bo, et al. Simulated microgravity induce apoptosis and down-regulation of erythropoietin receptor of UT-7/EPO cells. *Adv Space Res*. 15 nov 2010;46(10):1237-44.
50. Trudel G, Shahin N, Ramsay T, Laneville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. *Nat Med*. 2022;28(1):59-62.
51. Cogoli A. Hematological and immunological changes during space flight. *Acta Astronaut*. 1981;8(9-10):995-1002.
52. Ifrah N, Maynadié M. *Hématologie*. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collèges).
53. Li H, Liu ZL, Lu L, Buffet P, Karniadakis GE. How the spleen reshapes and retains young and old red blood cells: A computational investigation. *PLoS Comput Biol*. 1 nov 2021;17(11):e1009516.
54. Dinarelli S, Longo G, Dietler G, Francioso A, Mosca L, Pannitteri G, et al. Erythrocyte's aging in microgravity highlights how environmental stimuli shape metabolism and morphology. *Sci Rep*. 27 mars 2018;8:5277.
55. Ong J, Tarver W, Brunstetter T, Mader TH, Gibson CR, Mason SS, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome: proposed pathogenesis, terrestrial analogues, and emerging countermeasures. *Br J Ophthalmol*. juill 2023;107(7):895-900.
56. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, éditeurs. *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 3e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2021. (L'officiel ECN).
57. Quera-Salva MA, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale*. 1 déc 2018;44(6):548-57.
58. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 1 févr 2005;9(1):11-24.
59. Melatonin - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/>
60. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science. *Medscape Gen Med*. 14 avr 2004;6(2):46.

61. Ciani E, Haug TM, Maugars G, Weltzien FA, Falcón J, Fontaine R. Effects of Melatonin on Anterior Pituitary Plasticity: A Comparison Between Mammals and Teleosts. *Front Endocrinol.* 11 janv 2021;11:605111.
62. Ghanassia É, Baraut MC. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition: R2C.* 10e éd. entièrement revue et adaptée. Paris: Éditions Vernazobres-Grego; 2021. (La référence iKB).
63. Wu B, Wang Y, Wu X, Liu D, Xu D, Wang F. On-orbit sleep problems of astronauts and countermeasures. *Mil Med Res.* 30 mai 2018;5:17.
64. Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, Gronfier C, Bradstreet DS, Duffy JF, et al. Human responses to bright light of different durations. *J Physiol.* 1 juill 2012;590(13):3103-12.
65. canadienne A spatiale. Agence spatiale canadienne. 2006 [cité 9 juin 2024]. Le sommeil dans l'espace. Disponible sur: <https://www.asc-csa.gc.ca/fra/astronautes/vivre-dans-l-espace/sommeil-dans-l-espace.asp>
66. Limardo J, Allen C, Danielson R. Status: Crewmember Noise Exposures on the International Space Station. In 2015.
67. Halperin D. Environmental noise and sleep disturbances: A threat to health? *Sleep Sci Sao Paulo Braz.* déc 2014;7(4):209-12.
68. Stress [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/stress>
69. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO, et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin Proc.* mai 2022;97(5):951-90.
70. Zhao J, Liu C, Zhang F, Zheng Z, Luo F, Xia J, et al. A paraventricular thalamus to central amygdala neural circuit modulates acute stress-induced heightened wakefulness. *Cell Rep* [Internet]. 13 déc 2022 [cité 3 juin 2024];41(11). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(22\)01716-8](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(22)01716-8)
71. Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology.* 1 juill 2019;105:164-71.
72. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and Memory: Behavioral Effects and Neurobiological Mechanisms. *Neural Plast.* 2007;2007:78970.
73. Maheu FS, Lupienn SJ. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable? *médecine/sciences.* janv 2003;19(1):118-24.
74. Caisse nationale du Régime social des indépendants, Institut national de la santé et de la recherche médicale, éditeurs. *Stress au travail et santé: situation chez les indépendants.* Paris: INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2011. (Expertise collective).
75. Porcelli AJ, Delgado MR. Stress and Decision Making: Effects on Valuation, Learning, and Risk-taking. *Curr Opin Behav Sci.* avr 2017;14:33-9.
76. Lumina [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: https://www.esa.int/ESA_Multimedia/Images/2022/03/Lumina

77. Girard S, Morana A, Hoehr C, Trinczek M, Vidalot J, Paillet P, et al. Atmospheric Neutron Monitoring through Optical Fiber-Based Sensing. *Sensors*. janv 2020;20(16):4510.
78. Mission Alpha [Internet]. 2021 [cité 3 juin 2024]. Lumina : top départ pour la mesure des radiations dans l'ISS. Disponible sur: <https://missionalpha.cnes.fr/fr/lumina-top-depart-pour-la-mesure-des-radiations-dans-liss>
79. Cours de S. PAIN, Maître de conférences à l'université de Poitiers (faculté de Médecine Pharmacie).
80. canadienne A spatiale. Agence spatiale canadienne. 2006 [cité 16 avr 2024]. Comment les rayonnements affectent-ils le corps humain dans l'espace? Disponible sur: <https://www.asc-csa.gc.ca/fra/astronautes/medecine-spatiale/rayonnements.asp>
81. Kernagis DN, Balcer-Kubiczek E, Bazyar S, Orschell CM, Jackson IL. Medical countermeasures for the hematopoietic-subsyndrome of acute radiation syndrome in space. *Life Sci Space Res*. 1 nov 2022;35:36-43.
82. Bokhari RS, Beheshti A, Blutt SE, Bowles DE, Brenner D, Britton R, et al. Looking on the horizon; potential and unique approaches to developing radiation countermeasures for deep space travel. *Life Sci Space Res*. 1 nov 2022;35:105-12.
83. Garçon L, Delmer A, Maynadié M. *Hématologie*. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des collègues).
84. Cours de A. BARRA Maître de conférences des universités-praticiens hospitaliers de l'université de Poitiers (Faculté de Médecine Pharmacie).
85. Restier-Verlet J, El-Nachef L, Ferlazzo ML, Al-Choboq J, Granzotto A, Bouchet A, et al. Radiation on Earth or in Space: What Does It Change? *Int J Mol Sci*. 3 avr 2021;22(7):3739.
86. Guinness World Records [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Most expensive man-made object. Disponible sur: <https://www.guinnessworldrecords.com/world-records/most-expensive-man-made-object>
87. Activité physique [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
88. canadienne A spatiale. Agence spatiale canadienne. 2006 [cité 5 juin 2024]. L'activité physique dans l'espace. Disponible sur: <https://www.asc-csa.gc.ca/fra/astronautes/vivre-dans-l-espace/activite-physique-dans-l-espace.asp>
89. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci JPS*. 20 déc 2016;67(2):271-81.
90. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. sept 2015;6(3):197-207.
91. Hughson RL, Shoemaker JK, Blaber AP, Arbeille P, Greaves DK, Pereira-Junior PP, et al. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mars 2012;112(5):719-27.

92. Boddaert J. *Gériatrie*. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collèges).
93. Sibonga J, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, et al. Resistive exercise in astronauts on prolonged spaceflights provides partial protection against spaceflight-induced bone loss. *Bone*. 1 nov 2019;128:112037.
94. Rengel A, Tran V, Toh LS. Denosumab as a Pharmacological Countermeasure Against Osteopenia in Long Duration Spaceflight. *Aerosp Med Hum Perform*. 1 mai 2023;94(5):389-95.
95. Schieferdecker A, Voigt M, Riecken K, Braig F, Schinke T, Loges S, et al. Denosumab mimics the natural decoy receptor osteoprotegerin by interacting with its major binding site on RANKL. *Oncotarget*. 3 juill 2014;5(16):6647-53.
96. Lloyd SA, Morony SE, Ferguson VL, Simske SJ, Stodieck LS, Warmington KS, et al. Osteoprotegerin is an Effective Countermeasure for Spaceflight-Induced Bone Loss in Mice. *Bone*. déc 2015;81:562-72.
97. Sliney DH. What is light? The visible spectrum and beyond. *Eye*. févr 2016;30(2):222-9.
98. Lockley SW, Evans EE, Scheer FAJL, Brainard GC, Czeisler CA, Aeschbach D. Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*. févr 2006;29(2):161-8.
99. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics*. déc 2019;12(12):e201900102.
100. Gooley JJ, Rajaratnam SMW, Brainard GC, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci Transl Med*. 12 mai 2010;2(31):31ra33.
101. Seven Ways Astronauts Improve Sleep May Help You Snooze Better on Earth - NASA [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/missions/station/seven-ways-astronauts-improve-sleep-may-help-you-snooze-better-on-earth/>
102. Wotring VE. Medication use by U.S. crewmembers on the International Space Station. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. nov 2015;29(11):4417-23.
103. Dello Russo C, Bandiera T, Monici M, Surdo L, Yip VLM, Wotring V, et al. Physiological adaptations affecting drug pharmacokinetics in space: what do we really know? A critical review of the literature. *Br J Pharmacol*. juin 2022;179(11):2538-57.
104. Auñón-Chancellor Serena M., Pattarini James M., Moll Stephan, Sargsyan Ashot. Venous Thrombosis during Spaceflight. *N Engl J Med*. 2 janv 2020;382(1):89-90.
105. VIDAL [Internet]. [cité 12 juin 2024]. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
106. info.gouv.fr [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Tentez de devenir astronaute ! Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/actualite/tentez-de-devenir-astronaute>

107. Yin Y, Liu J, Fan Q, Zhao S, Wu X, Wang J, et al. Long-term spaceflight composite stress induces depression and cognitive impairment in astronauts—insights from neuroplasticity. *Transl Psychiatry*. 8 nov 2023;13:342.
108. Landon LB, Rokholt C, Slack KJ, Pecena Y. Selecting astronauts for long-duration exploration missions: Considerations for team performance and functioning. *REACH*. 1 mars 2017;5:33-56.
109. canadienne A spatiale. Agence spatiale canadienne. 2006 [cité 12 juin 2024]. La détente dans l'espace. Disponible sur: <https://www.asc-csa.gc.ca/fra/astronautes/vivre-dans-l-espace/detente-dans-l-espace.asp>
110. Gushin V, Ryumin O, Karpova O, Rozanov I, Shved D, Yusupova A. Prospects for Psychological Support in Interplanetary Expeditions. *Front Physiol*. 3 nov 2021;12:750414.
111. NASA - Space Radiation Analysis Group (SRAG) Web Site [Internet]. Terrie Bevill; [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://srag.jsc.nasa.gov/Index.cfm>
112. Sishc BJ, Zawaski J, Saha J, Carnell LS, Fabre KM, Elgart SR. The Need for Biological Countermeasures to Mitigate the Risk of Space Radiation-Induced Carcinogenesis, Cardiovascular Disease, and Central Nervous System Deficiencies. *Life Sci Space Res*. 1 nov 2022;35:4-8.
113. NASA - Space Radiation Analysis Group (SRAG) Web Site [Internet]. Terrie Bevill; [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://srag.jsc.nasa.gov/SpaceRadiation/How/How.cfm>
114. Zeitlin C, Castro AJ, Beard KB, Hayes BM, Abdelmelek M, Laramore D, et al. Results from the Radiation Assessment Detector on the International Space Station: Part 3, combined results from the CPD and FND. *Life Sci Space Res*. 1 nov 2023;39:86-94.
115. Montesinos CA, Khalid R, Cristea O, Greenberger JS, Epperly MW, Lemon JA, et al. Space Radiation Protection Countermeasures in Microgravity and Planetary Exploration. *Life*. 14 août 2021;11(8):829.
116. Shavers MR, Zapp N, Barber RE, Wilson JW, Qualls G, Toupes L, et al. Implementation of ALARA radiation protection on the ISS through polyethylene shielding augmentation of the Service Module Crew Quarters. *Adv Space Res Off J Comm Space Res COSPAR*. 2004;34(6):1333-7.
117. Hu W, Pei H, Li H, Ding N, He J, Wang J, et al. Effects of shielding on the induction of 53BP1 foci and micronuclei after Fe ion exposures. *J Radiat Res (Tokyo)*. janv 2014;55(1):10-6.
118. Cucinotta FA, Kim MHY, Ren L. Evaluating shielding effectiveness for reducing space radiation cancer risks. *Radiat Meas*. 1 oct 2006;41(9):1173-85.
119. Kodaira S, Tolocek RV, Ambrozova I, Kawashima H, Yasuda N, Kurano M, et al. Verification of shielding effect by the water-filled materials for space radiation in the International Space Station using passive dosimeters. *Adv Space Res*. 1 janv 2014;53(1):1-7.
120. Spacewalk Spacesuit Basics - NASA [Internet]. 2019 [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/centers-and-facilities/johnson/spacewalk-spacesuit-basics/>

121. The Extravehicular Mobility Unit (EMU) - NASA [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/image-article/extravehicular-mobility-unit-emu/>
122. Dakkumadugula A, Pankaj L, Alqahtani AS, Ullah R, Ercisli S, Murugan R. Space nutrition and the biochemical changes caused in Astronauts Health due to space flight: A review. *Food Chem X*. 15 sept 2023;20:100875.
123. GEMINI-4 - SPACE FOOD - MSC - NASA [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nasa.gov/image-detail/amf-s65-24895/>
124. Douglas GL, Zwart SR, Smith SM. Space Food for Thought: Challenges and Considerations for Food and Nutrition on Exploration Missions. *J Nutr*. 1 sept 2020;150(9):2242-4.
125. UFR Sciences [Internet]. 2021 [cité 15 juin 2024]. La cuisine de l'espace par le chef Thierry Marx et le chercheur Raphaël Haumont. Disponible sur: <http://www.sciences.universite-paris-saclay.fr/actualites/la-cuisine-de-lespace-par-le-chef-thierry-marx-et-le-chercheur-raphael-haumont>
126. Sakuma K, Hamada K, Yamaguchi A, Aoi W. Current Nutritional and Pharmacological Approaches for Attenuating Sarcopenia. *Cells*. 9 oct 2023;12(19):2422.
127. Kennedy AR. Biological Effects of Space Radiation and Development of Effective Countermeasures. *Life Sci Space Res*. 1 avr 2014;1:10-43.
128. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 15 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/>
129. Cuerq C, Peretti N, Chikh K, Mialon A, Guillaumont M, Draï J, et al. Overview of the in vitro stability of commonly measured vitamins and carotenoids in whole blood. *Ann Clin Biochem*. mars 2015;52(Pt 2):259-69.
130. Mortazavi AR, Yarbakhsh H, Zarandi B, Yarbakhsh R, Ghadimi-Moghaddam F, Mortazavi S, et al. Cultivation of Vitamin C-Rich Vegetables for Space-Radiation Mitigation. *Radiation*. 8 mars 2024;4:101-14.

7 RESUME ET MOTS-CLES

La vie à bord de la station spatiale internationale (ISS) se caractérise par de nombreuses différences par rapport à la vie sur Terre. D'une part, la microgravité influe sur de nombreux systèmes du corps humain : au niveau squelettique, musculaire et cardiaque. D'autre part, la vie en espace confiné engendrant une forte promiscuité avec ses confrères, induit un important stress qu'il n'est pas évident de gérer en altitude loin de ses proches. Afin de préserver au mieux la sécurité, la santé des astronautes et par extension le succès des missions réalisées à bord, il existe de nombreuses contre-mesures qui sont le fruit de recherches réalisées dans un contexte de coopération internationale constant depuis le début de l'histoire du voyage spatial. La conception de la station, l'hygiène de vie et les médicaments sont autant de ces mesures qui sont mises en œuvre pour et par les membres d'équipage. De plus, les progrès réalisés par les recherches et les découvertes faites à bord de l'ISS rayonnent jusque dans les avancées médicales utilisées sur Terre. Mais il y a aussi une ambition subtilement assumée, que toutes ces découvertes soient aussi décisives pour pouvoir envisager de futurs voyages, au-delà de la troisième planète du système solaire.

Mots-clés : astronautes, station spatiale internationale, microgravité, santé, adaptations physiologiques



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.