





UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS

ECOLE DOCTORALE : Santé, Sciences Biologiques, Chimie du Vivant

EQUIPE DE RECHERCHE : Unité de Médecine et de Physiologie Spatiales (UMPS)

THÈSE présentée par :

Romain PROVOST

soutenue le : 02 Octobre 2015

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université François Rabelais de Tours

Discipline/ Spécialité:

<u>Physiologie</u>

ADAPTATION CARDIOVASCULAIRE DE L'ASTRONAUTE : EN CONFINEMENT ET EN MICROGRAVITE REELLE ET SIMULEE

THÈSE dirigée par :

Monsieur ARBEILLE Philippe Professeur (PhD-MD), Université de Tours (France)

RAPPORTEURS:

Monsieur CUSTAUD Marc-Antoine Professeur (PhD-MD), Université d'Angers (France) Monsieur AUBERT André Professeur (PhD-MD), Université de Leuven (Belgique)

JURY:

Monsieur ARBEILLE Philippe Professeur (PhD-MD), Université de Tours (France) Professeur (PhD-MD). Université de Tours (France) Monsieur COSNAY Pierre Monsieur CUSTAUD Marc-Antoine Professeur (PhD-MD), Université d'Angers (France) Monsieur AUBERT André Professeur (PhD-MD), Université de Leuven (Belgique)

Le présent travail de Doctorat en Physiologie

... a été réalisé au sein de :

l'Unité de Médecine et de Physiologie Spatiales (UMPS)



... a été co-financé par :

le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), la Région Centre de France





... et a été effectué en collaboration avec :

l'Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales (MEDES),
l'Institut des Problèmes Biomédicaux de Russie (IMBP),
l'Agence Spatiale Fédérale Russe (ROSKOSMOS),
le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES),
l'Agence Spatiale Américaine (NASA),
l'Agence Spatiale Européenne (ESA)











European Space Agency Agence spatiale européenne



« A ma merveilleuse Epouse,

A mon Père et ma Mère,

A mon Frère,

A la Famille si importante... »

« Nous définirons donc la Physiologie : la science qui a pour objet d'étudier les
phénomènes des êtres vivants et de déterminer les conditions matérielles de
leurs manifestations. »

Extrait de « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » écrit en 1865 par **Claude Bernard** (1813-1878), médecin et physiologiste français.

(Trois prix décernés par l'Académie des Sciences, un prix décerné par l'Académie de Médecine, Professeur au Collège de France, Professeur à l'Université de la Sorbonne, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, membre de l'Académie des Sciences, membre de l'Académie Française).

Remerciements

J'aimerai tout d'abord remercier tout spécialement le <u>Professeur Philippe Arbeille</u>, pour m'avoir donné l'opportunité de rentrer dans le petit monde de la Physiologie Spatiale. Merci à lui de m'avoir donné ma chance, et surtout de m'avoir fait faire mes premiers pas dans la recherche spatiale à ses côtés au sein de «l'Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) » basée au CHRU Trousseau de Tours. Merci pour le temps et l'énergie qu'il m'a accordé. Merci pour tout...

A <u>Maryannick Porcher</u>, <u>Valérie Moreau</u> et <u>Frédérique Salez</u>, je tiens à dire un très grand merci. Merci à eux trois. La formation pratique en Echographie-Doppler qu'ils m'ont dispensés m'a non seulement été donnée avec beaucoup de pédagogie de leur part et mais aussi avec énormément de plaisir de la mienne. Il m'aurait été difficile de traiter un quelconque cliché échographique de la mission *« Mars 500 »* ou de l'expérience *« Vessel Imaging »* sans cet apprentissage ultrasonore que je leur dois. Merci aussi pour leur bonne humeur qui ne gâchait rien.

A <u>Jacques Asselin</u>, je voudrais également dire merci beaucoup. Merci pour cette bonne humeur et cette malice dont tu fais toujours preuve. Le rire c'est la santé.

A <u>Dominique Dimouro</u>, un très grand merci aussi. Merci à elle de s'occuper de nous tous et de veiller sur nous comme elle le fait de manière si altruiste et gentille.

Au <u>Dr Monica Georgescu</u>, je voudrais aussi dire un grand merci. Merci pour ces apprentissages d'échographie abdominale qui m'étaient commentées avec soins. Merci pour cette bonne humeur dont elle fait partage avec tout le monde.

Au <u>Dr Jean Ayoub</u>, je voudrais dire merci. A toute heure j'ai pu compter sur lui pour me conseiller sur des clichés d'échographie abdominale. Merci aussi pour ses encouragements sincères et chaleureux.

Et bien sûr je n'oublie surtout pas tous les autres membres du Département de Médecine Nucléaire et Ultrasons du CHRU Trousseau. Eux qui ne sont pas avares ni de sourires, ni de bonne volonté, je tiens à tous leur adresser un très grand merci. Après une telle description des qualités de chacun et chacune, il est aisé de comprendre le bien-être que j'ai pu ressentir à venir chaque jour travaillé parmi eux. Eux qui font de ce Département hospitalier un lieu où règne une bonne humeur omniprésente. Mes débuts dans la recherche en physiologie spatiale auront commencés parmi eux, et je ne peux que souhaiter à tous autres Doctorants d'avoir un jour une opportunité aussi incroyable.

Je voudrais remercier le <u>Professeur Pierre Denise</u>, le <u>Professeur Hervé Normand</u> et <u>Romain Lericollais</u> pour leur collaboration lors de la mission « *Sveta* » (microgravité simulée par immersion sèche) à « *l'Institut des Problèmes Biomédicaux de Russie (IMBP)*» à Moscou. Et j'en profite d'ailleurs pour

remercier <u>Elena Tomilovskaya</u> et <u>Irena Koslovkaya</u>, membres de l' « *IMBP* », qui nous ont chaleureusement accueillies dans leur laboratoire Moscovite.

Je tiens à remercier le <u>Professeur Guido Ferretti</u>, et <u>Aurélien Bringard</u> du « *Laboratoire d'Etudes Intégratives Neurovasculaires et Cardiovasculaires* » de l'Université de Genève, pour m'avoir si bien accueillie lors de mon séjour très fructifiant chez eux.

Je voudrais maintenant remercier le <u>Professeur Philippe Roingeard</u>, le Directeur de l'Ecole Doctorale « Santé, Sciences Biologiques, Chimie du Vivant (SSBCV) » de l'Université de Tours, ainsi que tous les membres de cette Ecole Doctorale qui s'investissent tous les jours dans la qualité de notre formation universitaire et au bon déroulement de nos Doctorats. Je remercie donc <u>Roselyne Barboteau</u>, <u>Véronica Serrano-Ruhaut</u>, <u>Bénédite Richard</u>, <u>Isabelle Foulon</u>, <u>Anne Cheignon</u>, <u>Anne Brouard</u>, et enfin Manuelle Ruilier.

A présent, je tiens à remercier le « *Centre National d'Etudes Spatiales (CNES)* » et la Région Centre de France pour avoir financés mon Doctorat de Physiologie Spatiale. Merci à ma responsable CNES, <u>Guillemette Gauquelin-Kock</u> pour son soutien sincère et chaleureux, et merci également à <u>Myrianna Lozach</u> et <u>Yaëlle Silvera</u> pour leur disponibilité.

Je remercie <u>Marie-Pierre Bareille</u> et également tout le personnel de l' « *Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales (MEDES)* », pour le bon déroulement des campagnes de Bedrest qui se déroulent dans leurs locaux de Toulouse.

Je voudrais remercier <u>Alain Maillet</u>, ainsi que les membres du « *Centre d'Aide au Développement des activités en Micropesanteur et des Opérations Spatiales (CADMOS)* », grâce à qui étaient rendues possibles les liaisons directes vidéos et échographiques avec les astronautes de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* », permettant à notre équipe la réalisation des examens télé-échographiques en temps réelle.

Enfin je tiens également à remercier l'agence spatiale Américaine (« NASA »), l'agence spatiale Européenne (« ESA »), et l'agence spatiale Russe (« ROSKOSMOS ») qui ont contribuées à nous fournir les données de l'expérience « Vessel Imaging » à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) », ainsi que les données de la mission « Mars 500 » à Moscou.

Merci à tous...

Résumé

Le présent travail de Doctorat porte sur le déconditionnement cardiovasculaire chez l'astronaute en microgravité réelle prolongée, en microgravité simulée de courte durée (avec et sans contremesures), et en confinement de longue durée. Afin de répondre à cette thématique, ont été établis 3 études expérimentales sur l'humain, et de fait, ce présent travail de Doctorat se divise 3 parties distinctes correspondant aux 3 expériences internationales majeures sur l'Humain auquelles notre laboratoire de recherche a participé :

La première est la mission « *Mars 500* » qui comprend un confinement de 520 jours de 6 sujets-volontaires. La seconde est le projet « *Vessel Imaging* » qui comprend un ensemble de vols spatiaux de 6 mois à bord de la Station Spatiale Internationale de 10 sujets-astronautes. La troisième est l'étude « *Short Time Bed-Rest (STBR)* » qui consiste en une courte période de microgravité simulée par alitement prolongée (5 jours) avec et sans l'utilisation de deux contremesures cardiovasculaires par centrifugation (continue ou intermittente).

« Mars 500 »

OBJECTIF: Le but de cette étude est l'évaluation par échographie des effets cardiovasculaires d'un confinement prolongé de 520 jours, période qui correspond à la durée nécessaire d'un voyage allerretour vers la planète Mars.

MATERIELS ET METHODES : 6 sujets-volontaires confinés pendant 520 jours dans une réplique de vaisseau spatial en partance simulée pour Mars. Des examens échographiques ont été réalisés par la technique de télé-échographie en temps différé par la méthode spécifique de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D.

RESULTATS: La technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un traitement de 80% des données. A été observé une augmentation significative de l'intima-média carotidienne (3-8 mois de confinement: +28%; 11-16 mois: +26%; Post 2 jours: +19%); et une augmentation de l'intima-média de l'artère fémorale (3-8 mois de confinement: +14%; 11-16 mois: +19%; Post 2 jours: +23%). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur des intima-média des artères carotide et fémorale n'exprime plus cette augmentation significative.

CONCLUSION: Des hypothèses raisonnables mais non-vérifiées peuvent être formulées quant à l'étiologie exacte de cette altération cardiovasculaire qui pourrait être la conséquence néfaste d'un stress oxydatif provoqué par le confinement prolongé, ou par une carence en Vitamine D due à l'absence d'ultraviolets solaire lors du confinement. Une conséquence néfaste, puisque l'augmentation de l'épaisseur des intima-média (IMT) est de manière générale considérée comme un facteur de risque

cardiovasculaire et l'expression d'un vieillissement de la paroi vasculaire. Des contremesures antioxydantes ou une supplémentation en Vitamine D pourraient donc s'avérer indispensables dans le cas d'un voyage vers Mars, d'autant plus que d'autres facteurs environnementaux (microgravité, radiations cosmiques...) pourront accentuer la désadaptation physiologique déjà générée par le confinement. Par ailleurs, la technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a prouvé qu'elle avait bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des futurs Marsonautes en mission; et se trouverait donc notamment toute désignée pour être un jour utilisée à bord d'un vaisseau spatial en partance pour la planète Mars.

« <u>Vessel Imaging</u> »

OBJECTIF : Le but de cette étude est l'évaluation par échographie des effets cardiovasculaires d'une exposition prolongée à la microgravité réelle (6 mois).

MATERIELS ET METHODES: 10 sujets-astronautes ont effectués chacun un séjour de 6 mois à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* ». Des examens échographiques ont été réalisés par la technique de télé-échographie en temps différé par la méthode spécifique de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D.

RESULTATS: La technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un bon traitement de 93% des données. A été observé une augmentation pendant et après le vol spatial, de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotidienne (15 jours: +15%, 4-5.5 mois: +15%, Post 4 jours: +12%). Pendant le vol spatial, l'intima-média de l'artère fémorale augmente également de manière significative (15 jours: +17%, 4-5.5 mois: +15%), mais revient aux valeurs pré-microgravité 4 jours Post vol spatial. A été également observe une augmentation significative de la section de la veine porte-hépatique pendant toute la période de microgravité (15 jours: +38%, 4-5.5 mois: +45%) ; une augmentation significative du volume de la veine jugulaire (15 jours: +150%, 4-5.5 mois: +165%); le ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) augmente significativement pendant toute la période de microgravité (15d: +69%, 4-5.5m: +69%). Parallèlement a été observé une diminution significative des sections des veines des membres inférieurs comme la veine tibiale postérieure (15 jours: -44%, 4-5.5 mois: -52%), et les veines gastrocnémiennes (15 jours: -68%, 4-5.5 mois: -59%). Aucune modification de la section rénale, de la section de l'artère carotide, de la section de l'artère fémorale, n'ont été observées pendant ou après l'exposition à la microgravité.

CONCLUSION : Un séjour de 6 mois à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » a induit un remaniement des feuillets artériels de l'artère carotide et de l'artère fémorale. Une nouvelle repartition sanguine s'est opérée en direction des régions thoraco-céphaliques tout au long de l'exposition à la

microgravité. Cette nouvelle repartition sanguine thorcocéphalique se localisait de manière plus importante dans la région céphalique que dans la région thoracique. L'efficacité de la technique de télé-échographie à distance en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, justifie à nouveau son utilisation dans le cadre de la médecine spatiale et du suivi médical des astronautes sur un site isolé comme la « Station Spatiale Internationale (ISS) ».

« Short Time Bed-Rest (STBR) »

OBJECTIF: Le but de cette étude est l'évaluation par échographie des effets d'une exposition de courte durée (5 jours) à la microgravité simulée par bedrest (HDBR), avec et sans contremesures par hypergravité.

MATERIELS ET METHODES : Un groupe contrôle (CON) (n=12), un groupe avec contremesure par centrifugation continue (AG1) (n=12), un groupe avec une contremesure par centrifugation intermittente (AG2) (n=12). La veine porte-hépatique et les veines des membres inférieurs (veine tibiale postérieure et veines gastrocnémiennes), étaient les principaux vaisseaux investigués lors de cette expérience.

RESULTATS : Après 5 jours de bedrest, on n'observe aucune augmentation des sections veineuses ni de leurs distensibilité. La contremesure AG1 n'a pas d'effet significatif sur la veine portale, ni sur les veines tibiale postérieure et gastrocnémiennes. La contremesure AG2 n'a pas plus d'effet significatif sur la veine tibiale postérieure et sur les veines gastrocnémiennes. En revanche, chez le groupe AG2 la diminution de la veine porte hépatique était significativement supérieur lors du test orthostatique postbedrest en comparaison au test orthostatique pre-bedrest (pre-HDBR : -32% versus post-HDBR: -49%, p=0,003). Le groupe AG2 démontre également une meilleure tolérance orthostatique significative (p=0,0057).

CONCLUSIONS: Les résultats du groupe CON, nous permettent d'affirmer que 5 jours de bedrest ont été insuffisants pour induire un déconditionnement au niveau de la veine portale et des veines des membres inférieurs (pas d'effet bedrest). Les contremesures AG1 et AG2 n'ont pas d'effets sur la section ou la distensibilité des veines des membres inférieurs. Néanmoins, la contremesure AG2 favorise une meilleure vasoconstriction splanchnique en position orthostatique, et cette-dernière est certainement associée à la meilleure tolérance orthostatique observé chez les sujets AG2.

Mots-clés : déconditionnement cardiovasculaire ; confinement prolongée ; microgravité réelle prolongée ; microgravité simulée de courte durée ; contremesure cardiovasculaire par centrifugation ; télé-échographie.

Abstract

This PhD work focuses on astronaut cardiovascular deconditioning in real prolonged microgravity, short simulated microgravity (with and without countermeasures) and long-term confinement. To respond to this topic have been established 3 humans experimental studies, and thus the present PhD work is divided into 3 distinct parts. The first is the mission « *Mars 500* » which includes a 520-days confinement for 6 subjects-volunteers. The second is the project « *Vessel Imaging* » that includes a 6-months spaceflight aboard the International Space Station for 10 subjects-astronauts. The third is the study « *Short Duration Bed -Rest (STBR)* » which includes a short period of simulated microgravity by prolonged bedrest (5 days) with and without the use of two cardiovascular countermeasures by centrifugation (continuous or intermittent).

« Mars 500 »

BACKGROUND: The aim of this study is the ultrasound evaluation of the cardiovascular effects of prolonged 520 days confinement, period which corresponds to the time required for a round trip to the Mars planet.

MATERIAL AND METHODS: 6 volunteers confined for 520 days in a replica of simulated spaceship bound for the Mars planet. Ultrasound examinations were performed by the technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by ultrasound scanning and 3D reconstruction.

RESULTS: The technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by ultrasound scanning and 3D reconstruction, allowed a correct treatment of 80% of the ultrasound data. Was observed a significant increase in carotid intima-media thickness (3-8 months of confinement: +28%; 11-16 months: +26%; Post 2 days: +19%) and increased intima-media femoral artery thickness (3-8 months of confinement: +14%; 11-16 months: +19%; Post 2 days: +23%). Six months after the confinement, the carotid intima-media and femoral arteries thickness no longer expresses this significant increase.

CONCLUSIONS: Reasonable assumptions but unverified can be made about the exact etiology of this cardiovascular alterations, which could be the adverse consequences of oxidative stress caused by prolonged confinement, or a Vitamin D deficiency owed to the absence of solar ultraviolet during confinement. A negative consequence, since the increase of the intima-media thickness (IMT) is generally regarded as a cardiovascular risk factor and the expression of an aging of the vascular wall. Therefore, antioxidant countermeasure or Vitamin D supplementation may be necessary in the case of a spacelight to the Mars planet, especially as other environmental factors (microgravity, cosmic radiation ...) may exacerbate physiological deconditioning generated by the confinement. Furthermore, The technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by

ultrasound scanning and 3D reconstruction, proved it had it place in the research in space medicine and medical monitoring of Marsonaut on a mission, and therefore would be designated to be used on board a spaceship bound for the Mars planet.

« Vessel Imaging »

BACKGROUND: The purpose of this study was to evaluate by ultrasound the cardiovascular effects of real prolonged microgravity exposure (6 months).

MATERIAL AND METHODS: 10 volunteers-astronauts have each made a 6 months spaceflight aboard the *«International Space Station (ISS) »*. Ultrasound examinations were performed by the technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by ultrasound scanning and 3D reconstruction.

RESULTS: The technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by ultrasound scanning and 3D reconstruction allowed a correct treatment of 93 % of the ultrasound data. Was observed a significantly increase during and after spaceflight, in the thickness of the intima-media of the carotid artery (15 days: +15 %; 4-5.5 months: +15 %; Post 4 days: +12 %). During this spaceflight the intima media of the femoral artery was significantly incresead (15 jours: +17%, 4-5.5 mois: +15%), but 4 days Post-spaceflight it come back to the Pre-microgravity data. Was also observed a significant increase in the portal hepatic vein section throughout the period of microgravity (15 days: +38 %; 4-5.5 months: +45 %); a significant increase in the jugular vein volume (15 days: +150 %; 4-5.5 months: +165 %); the ratio the jugular vein volume / portal hepatic vein section increase significantly during the spaceflight (15d: +69%, 4-5.5m: +69%).

In parallel was observed a significant decrease in sections of the veins of the lower limbs as posterior tibial vein (15 days: -66%; 4-5.5 months: -72 %) and gastrocnemius veins (15 days: -83 %; 4-5.5 months: -82 %). No changes in kidney section, thyroid section, carotid artery section, femoral artery section were observed during or after exposure to microgravity.

CONCLUSIONS: A 6-months spaceflight aboard the ISS induces remodeling of arterial wall of the carotid artery. A new blood distribution took place towards thoracocephalics regions throughout the exposure to microgravity. This thoracocephalic new blood distribution was located more importantly in the cephalic region than in the thoracic region. There is a lack of significant increase in the distensibility of the veins of the lower limbs, after the prolonged exposure to microgravity and we supposed that this classic cardiovascular deconditioning usually suffered by astronauts; was inhibited by the use of cardiovascular countermeasures, but unfortunately classified as "confidential". Premicrogravity cardiovascular values in sit position, is a better and effectiver terrestrial reference model than pre-microgravity cardiovascular values in supine position. The effectiveness of the technique of remote tele-echography delayed time by the specific method of capture volume by ultrasound

scanning and 3D reconstruction justifies again its use in medicine space research and medical monitoring of astronauts on an isolated site as the *« International Space Station (ISS) »*.

« Short Time Bed-Rest (STBR) »

BACKGROUND: The objective was to evaluate the effect of short-term (5 days) head down bedrest (HDBR) on the splanchnic and leg vein circulation with and without hypergravity countermeasure.

MATERIALS AND METHODS: Population: Control group (CON) (n=12), continuous centrifugation (AG1) countermeasure (CM) (n=12), and intermittent centrifugation (AG2) countermeasure group (n=12). Portal and lower limbs veins (posterior tibial and gastrocnemius veins) were investigated by echography.

RESULTS: After 5 days in HDBR, there was no change in portal, tibial and gastrocnemius vein cross section at rest in any of the 3 groups. During Tilt, AG1 and AG2 countermeasure had no significant effect on the posterior tibial and gastrocnemius veins distension. During tilt there was no significant effect on the portal vein in the AG1 group while in the AG2 group, portal vein decrease was higher at post-bedrest tilt, compared to pre-bedrest tilt (pre HDBR tilt -32% versus post HDBR tilt: -49%, p=0.003). Furthermore, the AG2 subjects, had a better orthostatic tolerance post HDBR than CON ones (p=0.0057).

CONCLUSIONS: In the CON group and AG1 groups there was no changes in splanchnic and leg veins circulation after 5 days in HDBR both at rest and during tilt. Conversely AG2 countermeasure favored a better splanchnic vasoconstriction in response to the fluidshift induced by orthostatic position (tilt).

Keywords: cardiovascular deconditioning, prolonged confinement; real prolonged microgravity, short simulated microgravity; cardiovascular countermeasure by centrifugation; tele-echography delayed time.

Table des matières

Remerciements	5
RESUME	7
ABSTRACT	
Table des matières	13
Liste des figures	18
Liste des abréviations	21
Liste des annexes	22
OBJECTIFS DE LA THESE	23
INTRODUCTION ET RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DE LA THESE	
I) Médecine et Physiologie Spatiales	
II) Microgravité réelle et simulée	
III) L'Espace : une condition extrême pour l'homme	31
III-1) Les dangers de la microgravité	
III-1-1) Les déconditionnements physiologiques en microgravité	
III-1-2) Microgravité : déconditionnement osseux	32
III-1-3) Microgravité : déconditionnement musculaire	
III-1-4) Microgravité : déconditionnement neurologique	34
III-1-5) Microgravité : déconditionnement cardiovasculaire	
III-1-6) Microgravité : déconditionnement respiratoire	
III-1-7) Microgravité : perte de poids	
III-1-8) Microgravité : stress oxydant	
III-2) Les dangers du confinement à long terme	
III-3) Les dangers des radiations cosmiques	
IV) Détails sur le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité	
IV-1) L'hypovolémie	
IV-2) Volume du ventricule gauche et atrophie cardiaque	
IV-3) Hémodynamique en microgravité	
IV-3-1) Hémodynamique aux premiers instants d'exposition à la microgravité	
IV-3-1-1) Pression veineuse centrale et retour veineux	
IV-3-1-2) Fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque et pr	
moyenne : Réflexe de Bainbridge et loi de Frank-Starling	
IV-3-2) Hémodynamique en microgravité prolongée	
IV-3-2-1) Pression veineuse centrale et retour veineux	
IV-3-2-2) Fréquence cardiaque	
IV-3-2-3) Volume d'éjection systolique	
IV-3-2-4) Débit cardiaque	
IV-3-2-5) Pression artérielle moyenne	
IV-3-2-6) La sensibilité du baroréflexe : pente baroréflexe	
IV-4) Stase veineuse splanchnique et céphalique	
IV-5) Altération des résistances vasculaires périphériques	18

IV-6) Augmentation de la compliance des veines de membres inférieurs	49
IV-7) Augmentation stockage liquidien dans les tissus superficiels	49
IV-8) Altérations microcirculatoires	50
IV-9) Modifications hormonales liées au cardiovasculaire	50
IV-10) Modifications hématologiques	51
IV-10-1) Hématologie pendant l'exposition à la microgravité	51
IV-10-1-1) Volume plasmatique	51
IV-10-1-2) Hémoglobine	51
IV-10-1-3) Erythrocytes	51
IV-10-1-4) Leucocytes	52
IV-10-1-5) Protéines plasmatiques	53
IV-10-1-6) Fer (Fe)	53
IV-10-2) Hématologie post-microgravité	53
IV-10-2-1) Volume plasmatique	53
IV-10-2-2) Hémoglobine	53
IV-10-2-3) Erythrocytes	54
IV-10-2-4) Leucocytes	54
V) Intolérance orthostatique post-microgravité : un problème majeur pour l'astronaute	55
V-1) Rappels	55
V-1-1) Définition de l'orthostatisme sur Terre	55
V-1-2) Test orthostatique	55
V-1-3) Définition de l'intolérance orthostatique sur Terre	56
V-2) Etiologie multifactorielle de l'intolérance orthostatique post-microgravité	57
V-2-1) Causes cardiovasculaires de l'intolérance orthostatique post-microgravité	57
V-2-1-1) Diminution des résistances périphériques	57
V-2-1-2) Augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs	58
V-2-1-3) Augmentation du stockage liquidien dans les tissus des membres inférieurs	59
V-2-1-4) Diminution de la consommation maximale d'oxygène	59
V-2-1-5) Hypovolémie	
V-2-1-6) Diminution de la contractilité cardiaque	60
V-2-1-7) Anémie	60
V-2-2) Causes non-cardiovasculaires de l'intolérance orthostatique post-microgravité	61
VI) Contremesures cardiovasculaires en microgravité	62
VI-1) LBNP, exercice aérobie et exercice résistif	62
VI-2) Brassards de cuisses	63
VI-3) Solution saline	64
VI-4) Hypergravité	65
VI-5) ECS	66
VI-6) Pharmacologie cardiovasculaire	66
VI-7) La supplémentation en Acides Aminés	66
VI-8) Perspectives pour les vols spatiaux interplanétaires	67
VII) Outils d'observation du système cardiovasculaire en microgravité	
VII-1) Les techniques conventionnelles	67
VII-2) Une technique d'avenir: la télé-échographie	
VII-2-1) La télé-échographie en temps différé	68

VII-2-2) La télé-échographie robotisée en temps réel	69
MATERIEL CET METHODEC (2 4° 1 1 El V)	70
MATERIELS ET METHODES (communs aux 3 parties de la Thèse) I) L'échographie	
I-1) Le principe de l'échographie	
I-2) L'échographe	
II) Le Doppler	72
PREMIERE PARTIE : « MISSION MARS 500 ». EFFETS CARDIOVASCULAIRES	
CONFINEMENT PROLONGE DE 520 JOURS	
I) Résumé	
II) Introduction	
III) Matériels et Méthodes	
III-1) Présentation de la mission « Mars 500 »	
III-2) Télé-échographie en temps différé	
III-3) Sujets	
III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés	
III-5) Analyse statistique	
IV) Résultats	
IV-1) Résultats des mesures échographiques	
IV-1-1) Mesures des intima-média carotidienne et fémorale	
IV-1-1-1) Intima-média de l'artère carotide	
IV-1-1-2) Intima-média de l'artère fémorale	
IV-1-2) Mesures artérielles	
IV-1-3) Mesures veineuses	
IV-1-4) Mesures rénales	
IV-2) Télé-échographie en temps différé	
V) Discussion	
V-1) Augmentation d'épaisseur des intima-média carotidienne et fémorale	
V-2) Absence de modifications des sections artérielles	85
V-3) Absence de modifications de la veine porte-hépatique	
V-4) Absence de modifications du rein droit	
V-5) Absence de modifications veineuses des membres inférieurs et de la jugulaire	
V-6) Télé-échographie vasculaire en temps différé	
VI) Conclusion	87
SECONDE PARTIE : « VESSEL IMAGING ». EFFETS CARDIOVASCULAIRES D	E LA
MICROGRAVITE RELLE PROLONGEE (6 MOIS, STATION SPATIALE INTERNATIONALE)	
I) Résumé	89
II) Introduction	90
III) Matériels et Méthodes	91
III-1) Présentation de l'expérience « Vessel Imaging »	91
III-2) Télé-échographie en temps différé	
III-3) Sujets	
III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés	93

III-5) Transfert liquidien de type orthostatique	93
III-6) Analyse statistique	94
IV) Résultats	94
IV-1) Mesures échographie-Doppler	94
IV-1-1) Intima-média carotidienne et fémorale	94
IV-1-1-1) Intima-média de l'artère carotide	94
IV-1-1-2) Intima-média de l'artère fémorale	95
IV-1-2) Veine porte-hépatique	95
IV-1-3) Veine jugulaire	95
IV-1-4) Ratio jugulaire / veine porte -hépatique	95
IV-1-5) Mesure de la veine fémorale	
IV-1-6) Mesures de la veine tibiale postérieure	96
IV-1-7) Mesures des veines gastrocnémiennes	96
IV-1-8) Mesures artérielles	97
IV-2) Télé-échographie en temps différé	97
V) Discussion	
V-1) Augmentation d'épaisseur des intima-média carotidienne	98
V-2) Augmentation en vol de la veine jugulaire	
V-3) Augmentation en vol de la veine porte-hépatique	
V-4) Comparaison entre la stase veineuse céphalique et splanchnique en vol	
V-5) Augmentation en vol de la veine fémorale	
V-6) Diminutions en vol de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiennes	
V-7) Télé-échographie vasculaire en temps différé	
VI) Conclusion	
TROISIEME PARTIE : « SHORT TIME BED-REST ». EFFETS DE 5 JOURS DE M	ICROGRAVITE
SIMULEE PAR BEDREST SUR LA VEINE PORTE ET LES VEINES DES MEMBRES	
AVEC ET SANS CONTREMESURES PAR HYPERGRAVITE	109
I) Résumé	110
II) Introduction	
III) Matériels et Méthodes	112
III-1) Présentation de l'expérience « Short Time Bed-Rest »	112
III-2) Sujets	112
III-3) Test orthostatique	113
III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés	113
III-5) Analyse statistique	113
IV) Résultats	114
V) Discussion	114
V-1) 5 jours de bedrest : aucun déconditionnement de la veine porte et des veir	ies des membres
inférieurs	114
V-2) AG1 : aucun effet sur le territoire splanchnique et les membres inférieurs	115
V-3) AG2 : effet sur le territoire splanchnique et la tolérance orthostatique	115
VI) Conclusion	117

DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES DE LA THESE	118
I) Confinement de 520 jours et vol spatial de 6 mois : remaniement des feuillets artériels	119
II) Vol spatial de 6 mois : nouvelle répartition sanguine thoracocéphalique et abdomino-pelvienne	124
III) Bedrest de 5 jours : aucun déconditionnement de la veine porte et des veines des membres infér	ieurs 127
IV) Contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2): meilleure vasoconstr	ciction
splanchnique et meilleure tolérance orthostatique	127
V) Télé-échographie vasculaire en temps différé	129
CONCLUSIONS DE LA THESE	130
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	134
ANNEXE 1 : Microgravité réelle et simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui	153
I) Microgravité réelle: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui	154
I-1) Vaisseaux spatiaux	154
I-2) Navettes spatiales	157
I-3) Stations spatiales	159
I-4) Vol parabolique	164
I-5) Capsules spatiales pour vol animal	164
II) Microgravité simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui	166
ANNEXE 2 : 125 Figures légendées affiliées au texte du manuscrit	168
ANNEXE 3: Arbeille P, Provost R, Vincent N, Aubert A. Adaptation of the Main Peripheral Arter	ry and
Vein to Long Term Confinement (MARS 500). Plos One. (2014). 10.1371/journal.pone.0083063	230
ANNEXE 4: Arbeille P, Provost R, Zuj K, Dimouro D, Georgescu M. Tele-Operated Echocardiog	graphy
using a robotic arm and an Internet Connection. Ultrasound in Medecine and Biology (2014)	238
ANNEXE 5: Arbeille P, Provost R, Zuj K. Carotid and femoral artery intima media thickness with	ı long
duration spaceflight (vessel imaging experiment). Plos One. (2015). (Under submission)	248
ANNEXE 6: Arbeille P, Provost R, Zuj K, Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, ar	nd calf
vein cross-sectional area for the assesment of venous blood redistribution with long duration space	eflight
(vessel imaging experiment). European Journal of Physioloy. (2015). (In press).	261
ANNEXE 7: Provost R, Zuj K, Arbeille P,.5-days bed rest: portal and lower limbs veins with and w	ithout
artificial gravity countermeasures. Aerospace medecine and human performance. (2015)	272

Liste des figures

- Figure 1 : Présence de l'homme dans l'espace
- Figure 2 : Sergueï Korolev
- Figure 3: Lanceur spatial Soviétique « Vostok »
- Figure 4: Youri Gagarine
- Figure 5: Valentina Terechkova
- Figure 6: Wernher Von Braun
- Figure 7: Lanceur spatial Américain « Mercury-Redstone 3»
- Figure 8: Alan Shepard
- Figure 9: L'équipe « Mercury »
- Figure 10: Vaisseau spatial Américain « Mercury »
- Figure 11: John Glenn
- Figure 12: Vaisseau spatial Américain « Gemini »
- Figure 13: Edward White
- Figure 14: Vaisseau spatial Américain « Apollo »
- Figure 15: « Apollo 11 »
- Figure 16: « Apollo-Soyouz »
- Figure 17: Vaisseau spatial Soviétique « Vostok »
- Figure 18: Vaisseau spatial Soviétique « Voskhod »
- Figure 19: Alekseï Leonov
- Figure 20: Vaisseau spatial Soviétique « N1-L3 »
- Figure 21: Vaisseau spatial Soviétique « Soyouz »
- Figure 22 : Vaisseau spatial Chinois « Shenzhou »
- Figure 23: Jean-Loup Chrétien
- Figure 24 : Claudie Heigneré
- Figure 25 : Les navettes spatiales Américaines
- Figure 26: La navette spatiale Soviétique « Bourane 1.01 »
- Figure 27 : La navette spatiale Soviétique « Kliper »
- Figure 28: La navette spatiale Euopéene « Hermès »
- Figure 29: La première station spatiale « Saliout 1 »
- Figure 30 : La première station spatiale Américaine « Skylab »
- Figure 31 : Les stations spatiales Soviétiques « DOS-2 » et « Cosmos-557 »
- Figure 32 : La station spatiale Américaine « MOL »
- Figure 33: Les stations spatiales Soviétiques « Saliout 2», « Saliout 3 » et Saliout 5 »
- Figure 34: La station spatiale Soviétique « Saliout 4 »
- Figure 35 : La station spatiale Soviétique « Saliout 6 »
- Figure 36: La station spatiale Soviétique « Saliout 7 »
- Figure 37 : La première station spatiale modulaire « Mir »
- Figure 38: Valeri Poliakov
- Figure 39: La Station Spatiale Internationale, « ISS »
- Figure 40: les laboratoires spatiaux « Destiny », « Colombus » et « Kibo-JEM »
- Figure 41 : Les divers moyens de ravitaillement de l'ISS
- Figure 42: La première station spatiale Chinoise « Tiangong-1 »
- Figure 43: La première station spatiale privée « Genesis 1 »

- Figure 44: Le vol parabolique
- Figure 45: La société « Novespace » et Jean-François Clervoy
- Figure 46: La chienne Soviétique « Laïka »
- Figure 47: Le chimpanzé Américain « Ham »
- Figure 48: Les satellites « Bion »
- Figure 49: Résumé des moyens d'étude actuels, des effets physiologiques de la microgravité réelle
- Figure 50: Microgravité simulée par immersion sèche
- Figure 51 : Microgravité simulée alitement prolongée
- Figure 52 : Microgravité simulée par suspension
- Figure 53 : Les dangers de l'espace : microgravité réelle prolongée, radiations cosmiques et confinement prolongée
- Figure 54: Mesure du volume des membres inférieurs lors d'un vol spatial
- Figure 55 : Contremesure musculaire et osseuse : le stimulateur de la voute plantaire
- Figure 56: Contremesure musculaire: les combinaisons « Penguin » et « Regent »
- Figure 57: Nouvelle répartition sanguine en microgravité
- Figure 58: Les causes multifactorielles de l'intolérance orthostatique post-microgravité
- Figure 59: Perte de poids des astronautes
- Figure 60: Mission de confinement « ISEMSI »
- Figure 61: Mission de confinement « SFINCSS-99 »
- Figure 62: Missions de confinement « NEEMO »
- Figure 63: Mission de confinement « Mars-105 »
- Figure 64: Mission de confinement « Mars-500 »
- Figure 65: Références d'études cardiovasculaires en microgravité
- Figure 66 : Réflexe de Bainbridge
- Figure 67: Loi de Frank-Starling
- Figure 68: Œdème facial
- Figure 69: Test orthostatique
- Figure 70: Contremesure cardiovasculaire: Le LBNP
- Figure 71: Contremesures cardiovasculaires: exercices résistifs, dynamiques, isotoniques et isométriques
- Figure 72 : Contremesure cardiovasculaire : vélo-ergomètre
- Figure 73: Contremesure cardiovasculaire: tapis roulant
- Figure 74: Contremesures cardiovasculaire: brassards de cuisses
- Figure 75: La triple association de contremesures cardiovasculaires: LBNP + exercice aérobie + exercice résistif
- Figure 76: Contremesure cardiovasculaire: centrifugation
- Figure 77: L'échographie en vol spatial
- Figure 78 : Le Doppler en vol spatial
- Figure 79: La pléthysmographie en vol spatial
- Figure 80 : La tensiométrie et l'électrocardiogramme en vol spatial
- Figure 81 : les prises de sang en vol spatial
- Figure 82 : La technique de télé-échographie robotisée à distance en temps réel
- Figure 83: Principe de l'échographie
- Figure 84: Echographe fixe et portable
- Figure 85 : Les différentes sondes échographiques
- Figure 87: Principe du Doppler
- Figure 88 : Modules de la station de l'expérience « Mars 500 »
- Figure 89: Cartographie des fenêtres acoustiques des organes abdominaux
- Figure 90: Mouvement de balayage avec la sonde échographique
- Figure 91: Mouvement de translation du haut du vaisseau vers le bas avec la sonde échographique
- **Figure 92**: Série de 50 à 100 images JPEG numérotés et extraites du fichier vidéo d'un balayage ou d'une translation échographique à l'aide du logiciel « Virtual Dub »

Figure 93: Matrice virtuelle cubique d'un balayage échographique

Figure 94: Interface du logiciel CNES

Figure 95: Utilisation du logiciel CNES

Figure 96: Interface du logiciel CNIS

Figure 97: Utilisation du logiciel CNIS

Figure 99: Mission « Mars 500 »: chronologie des sessions de mesures échographiques

Figure 100: Mission « Mars 500 » : vaisseaux et organes mesurés

Figure 101: Mission « Mars 500 » : épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide commune (CC IMT)

Figure 102 : Mission « Mars 500 » : rapports diamètre artère carotide commune / épaisseur de l'intima-média carotide commune (CC diam/CC IMT)

Figure 103 : Mission « Mars 500 » : épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa IMT)

Figure 104 : Mission « Mars 500 » : rapports : diamètre artère carotide commune / épaisseur de l'intima-média carotide commune (Fa diam/Fa IMT)

Figure 106: Projet » Vessel Imaging » : chronologie des sessions de mesures échographique

Figure 107: Projet » Vessel Imaging » : vaisseaux et organes mesurés

Figure 108: Projet » Vessel Imaging » : épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide (CC IMT)

Figure 109: Projet » Vessel Imaging » : épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa IMT)

Figure 110: Projet » Vessel Imaging » : section de la veine porte-hépatique (PV area) en position couchée

Figure 112: Projet » Vessel Imaging » : volume de la veine jugulaire (JV volume)

Figure 113: Projet » Vessel Imaging » : ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) en position couchée

Figure 114: Projet » Vessel Imaging » : section de la veine fémorale (FV area) en position couchée

Figure 115: Projet » Vessel Imaging » : section de la veine tibiale postérieure (Tib v area) en position couchée

Figure 116: Projet » Vessel Imaging » : section des veines gastrocnémiennes (Gast area) en position couchée

Figure 117: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : test orthostatique + LBNP

Figure 118: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : chronologie des examens échographiques

Figure 119 : Expérience « Short Time Bed-Rest » : Echographie de la veine porte, de la veine tibiale postérieure, et des veines gastrocnémiennes.

Figure 120: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : pourcentage de diminution de la section de la veine porte (PV area)

Figure 121: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : pourcentage de diminution de la section de la veine tibiale postérieure (Tib v area)

Figure 122: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : pourcentage de diminution de la section des veines gastrocnémiennes (Gast area)

Figure 123: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » : valeurs absolues (cm2) des sections des veines porte, tibiale postérieure et gastrocnémiennes, en position couchée Pre et Post 5 jours d'HDBR. Et valeurs absolues de la durée (minutes) du test orthostatique, Pre et Post 5 jours d'HDBR.

Figure 124: Expérience « Short Time Bed Rest (STBR) »: delta (Post-Pre HDBR) de la durée du test orthostatique Figure 125: Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide (CC IMT) de 5 groupes différents : Mars 500 (35y+12m) = Expérience Mars 500, 6 sujets, moyenne d'âge de 35 ans, 520 jours de confinement.

Liste des abréviations

5001, 5002, 5003, 5004, 5005, 5006 = numéros d'anonymat des 6 sujets de l'expérience «Mars 500 »

AG1 = groupe testant la contremesure cardiovasculaire par centrifugation continue

AG2 = groupe testant la contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente

CC area = section de la carotide commune

CC diam = diamètre de la carotide commune

CC diam / CC IMT = ratio entre le diamètre et l'intima-média de la carotide commune

CC IMT = intima-média de la carotide commune

CON = groupe contrôle

Fa area = section de l'artère fémorale superficielle

Fa diam = diamètre de l'artère fémorale superficielle

Fa diam / Fa IMT= ratio entre le diamètre et l'intima-média de l'artère fémorale superficielle

Fa IMT = intima-média de l'artère fémorale superficielle

Fv area = section de veine fémorale superficielle

Gast area = section des veines gastrocnémiènnes

HDBR = Head Down Bed-Rest

ISS-01, ISS-02, ISS-03, ISS-04, ISS-05, ISS-06, ISS-07, ISS-08, ISS-09, ISS-10 = numéros d'anonymat des 10 sujets-astronautes de l'expérience "Vessel Imaging"

JV area = section de la veine jugulaire

JV volume = volume de la veine jugulaire

1 RK = largeur du rein droit

POST= post-microgravité / post-confinement

PRE = pré-microgravité / pré-confinement

PV area = section de la veine porte

PV diam = diamètre de la veine porte

Ratio JV vol / PV = ratio volume jugulaire / section de la veine porte-hépatique

Ratio JV / PV = ratio section jugulaire / section de la veine porte-hépatique

Sit = position assise

Supine = position couché

Tib a area = section de l'artère tibiale postérieure

Tib a diam = diamètre de l'artère tibiale postérieure

Tib v area = section de la veine tibiale postérieure

Tilt POST = test orthostatique post-microgravité

Tilt PRE = test orthostatique pré-microgravité

Liste des annexes

Annexe 1 : Microgravité réelle et simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui

Annexe 2: 125 Figures légendées affiliées au texte du manuscrit

Annexe 3: Arbeille P, Provost R, Vincent N, Aubert A. Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500). Plos One. (2014). 10.1371/journal.pone.0083063.

Annexe 4: Arbeille P, Provost R, Zuj K, Dimouro D, Georgescu M. Tele-Operated Echocardiography using a robotic arm and an Internet Connection. Ultrasound in Medecine and Biology (2014).

Annexe 5: Arbeille P, Provost R, Zuj K. Carotid and femoral artery intima media thickness with long duration spaceflight (vessel imaging experiment). Plos One. (2015). (Under submission)

Annexe 6: Arbeille P, Provost R, Zuj K, Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight(vessel imaging experiment). European Journal of Physioloy. (2015). (In press)

Annexe 7: Provost R, Zuj K, Arbeille P,5-days bed rest: portal and lower limbs veins with and without artificial gravity countermeasures. Aerospace medecine and human performance. (2015). (In press).

Objectifs de la Thèse

Le présent travail de Doctorat porte sur la thématique suivante :

ADAPTATION CARDIOVASCULAIRE DE L'ASTRONAUTE : EN CONFINEMENT ET EN MICROGRAVITE REELLE ET SIMULEE

Rappelons que les astronautes sont exposés lors de leurs vols spatiaux à plusieurs conditions environnementales dîtes extrêmes pour la physiologie humaine, entre autres l'exposition dans les modules spatiaux à la microgravité et au confinement prolongée. La réponse du système cardiovasculaire de l'Humain à cet environnement hostile soulève un ensemble de question auxquelles nous tenterons de répondre:

- Une exposition courte ou prolongée à la microgravité, ou à un confinement de très longue durée; peut-elle ou non induire des modification(s) fonctionnelle(s) du système cardiovasculaire?
- Si oui, dans quelle(s) proportion(s)?
- Si oui, dans quel(s) intervalle(s) de temps?
- Quel(s) paramètre(s) cardiovasculaire(s) serait modifié(s) ?
- Cette modification(s) cardiovasculaire(s) pourrait-elle(s) être limitée(s) par la pratique de contremesures cardiovasculaires par l'astronaute durant son vol spatial ?
- Quelle(s) contremesure(s) pourrai(ent) être efficace(s) ?
- Cette séquelle(s) cardiovasculaire(s) serait-elle(s) irréversible(s) chez l'astronaute ou non ?
- Cette séquelle(s) cardiovasculaire(s) pourrait-elle(s) induire une intolérance orthostatique postmicrogravité chez l'astronaute dès son retour sur Terre ?
- Cette séquelle(s) cardiovasculaire(s) est-elle(s) comparable(s) à un vieillissement cardiovasculaire observé sur Terre ?

De fait, à la suite des sections « Introduction et rappels bibliographiques » et « Matériels et Méthodes », ce manuscrit de Thèse se divisera donc en <u>3 parties distinctes</u>, chacune représentant un projet de recherche expérimentale répondant à la thématique donnée ci-dessus.

Voici une présentation des objectifs de ces trois études respectives, dans laquelle seront présentées les choix des <u>méthodes expérimentales</u> ainsi que les <u>démarches scientifiques</u> choisies par notre équipe de recherche (« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiales (UMPS) – Département de Médecine Nucléaire et Ultrasons, CHRU Trousseau, Tours, France »).

La première partie de cette Thèse concernera l'étude échographique des effets cardiovasculaires liés au confinement prolongé de 520 jours d'un équipage dans la réplique d'un vaisseau spatial, simulant ainsi un voyage aller-retour de 520 jours vers la planète Mars. Cette étude cardiovasculaire s'est déroulée lors de la mission « Mars 500» effectué sur 6 sujets humains volontaires à « l'Institut des Problèmes Biomédicaux de Russie (IMBP) » à Moscou (2010-2011). En effet les agences spatiales ont pour objectif d'envoyer l'homme sur la planète Mars. Cependant, bien que non-considéré au début de la conquête spatiale comme une condition extrême pour l'astronaute, le confinement est depuis 30 ans le sujet de nombreuses études au vue des déconditionnements psychophysiologiques qu'il peut induire. En bref, la mission « Mars 500 » va permettre à notre équipe de recherche de définir si oui ou non le confinement de très longue durée peut induire un déconditionnement du système cardiovasculaire pouvant présenter un danger pour la santé des astronautes pendant et après leur mission spatial vers Mars. L'outil choisi pour l'évaluation cardiovasculaire des effets du confinement est l'Echographie-Doppler vasculaire. En effet l'échographie est un examen médical de première intention non-invasif et indolore, et en outre il peut être renouvelé un grand nombre de fois sans aucune séquelle pour le sujet. Cependant la nature même de l'étude des effets cardiovasculaires du confinement, interdisait à notre équipe de recherche de « briser » les conditions d'isolement des sujets afin de pratiquer sur eux une évaluation cardiovasculaire par échographie vasculaire. C'est pourquoi notre équipe de recherche à décider de pallier à ce problème par l'utilisation de la technique de télé-échographie en temps différé dans le cadre de la médecine spatiale. Ainsi, la mission « Mars 500 » comprenait un isolement des sujets pour une durée de 520 jours, durée pendant laquelle les 6 sujets « Mars 500 » devait réaliser sur eux-mêmes de fréquents examens échographiques à l'aide d'un échographe portable. Ceux-ci étant des néophytes dans le domaine de l'échographie, ils ont été formés avant le début de la mission, pendant une demi-heure chacun, à la réalisation d'examen télé-échographique par la méthode spécifique basée sur la technique de télé-échographie en temps différé par capture volumique par simple balayage de la cible avec la sonde échographique. Par la suite les données échographiques ainsi obtenus, ont été ensuite transmises à la Terre en temps différé, puis notre équipe de recherche a effectuée une reconstruction 3D du balayage échographique afin d'y trouver les coupes échographiques adéquates à la mesure des paramètres cardiovasculaires souhaités. Cette technique a pour but de permettre la réalisation d'examens échographiques par une personne non-formée à la pratique d'examens ultrasonores.

La seconde partie de cette Thèse traitera de l'évaluation par échographie des effets cardiovasculaires liée à la microgravité réelle prolongée (6 mois). Cette étude cardiovasculaire s'est effectuée lors de l'expérience « Vessel Imaging » effectuée sur 10 sujets humains, astronautes à bord de la Station Spatiale Internationale (2010-2013). Toujours dans le but de maintenir sans danger une activité humaine dans l'espace, les agences spatiales financent des missions de recherche dans le but d'évaluer le déconditionnement cardiovasculaire observé chez les astronautes lors de leur vol spatiaux, et cela afin de mieux combattre le développement d'une intolérance orthostatique post-microgravité chez l'astronaute dès son retour sur Terre. Ainsi les missions scientifiques comme « Vessel Imaging » permettent en autres choses l'élaboration et le perfectionnement des contremesures cardiovasculaires que les astronautes se doivent de pratiquer en vol afin de limiter leur déconditionnement cardiovasculaire en microgravité, et ainsi empêché le développement futur d'une intolérance orthostatique post-microgravité dès leur retour sur Terre. L'outil choisi pour l'évaluation cardiovasculaire des effets de la microgravité réelle prolongée est l'Echographie-Doppler vasculaire, pour les mêmes raisons citées précédemment à savoir que l'échographie est un examen médical non-invasif et indolore, et que de plus il peut être renouvelé un grand nombre de fois sans danger pour le sujet. Cependant les sujets-astronautes de l'expérience « Vessel Imaging » étant hors d'atteintes de nos experts en médecine ultrasonore durant leur vol spatiaux, il a fallu trouver une solution permettant à notre équipe de recherche d'évaluer leur système cardiovasculaire. A nouveau notre équipe a solutionné ce problème par l'utilisation de la technique de télé-échographie à distance en temps différé dans le cadre de la médecine spatiale. Ainsi pendant 6 mois de vol spatial respectif, les 10 sujets-astronautes « Vessel Imaging » ont réalisé sur eux-mêmes des examens échographiques réguliers à l'aide d'un échographe portable opérationnel sur la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Les sujets-astronautes n'ayant aucune connaissance dans le domaine de l'exploration fonctionnelle par ultrasons ; ces-derniers ont été formés avant le début de leur vol spatial respectif, pendant une demi-heure chacun, à la réalisation d'examen télé-échographique par la méthode spécifique basée sur la technique de télé-échographie en temps différé par capture volumique par simple balayage de la cible avec la sonde échographique. Les données échographiques ainsi obtenus, ont été ensuite transmises à la Terre en temps différé, puis notre équipe de recherche a effectué une reconstruction 3D du balayage échographique afin d'y numériser les coupes échographiques adéquates à la mesure des paramètres cardiovasculaires souhaités. Comme il a été dit précédemment, cette technique a pour but de permettre la réalisation d'examens échographiques par une personne non-formée à la pratique d'examens ultrasonores.

La troisième partie de cette Thèse portera sur l'étude échographique des effets de la microgravité simulée de courte durée de 5 jours d'alitement prolongé (bedrest), sur la veine porte hépatique et des veines des membres inférieurs, lors de l'expérience « Short Duration Bed-Rest (STBR) » effectuée sur 12 sujets à « l'Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales (MEDES) » de Toulouse (France) (2010). De fait, la littérature scientifique abonde de publications mettant en relation le système cardiovasculaire et la microgravité; cependant ces études portent en majorité sur le déconditionnement cardiovasculaire liés à de longues périodes d'exposition à la microgravité réelle ou simulée (14, 21, 60 ou encore 90 jours). L'objectif de cette étude est l'évaluation par échographie des effets veineux d'une exposition de courte durée à la microgravité simulée par bedrest (5 jours). En d'autres termes, le but était de déterminer si oui ou non, seulement 5 jours de bedrest étaient suffisants pour provoquer l'apparition d'un déconditionnement veineux au niveau du territoire splanchnique et des membres inférieurs. L'outil choisi pour l'évaluation cardiovasculaire des effets de la microgravité simulée de courte durée est l'Echographie-Doppler vasculaire, pour les mêmes raisons citées précédemment à savoir que l'échographie est un examen médical non-invasif et indolore, et que de plus il peut être renouvelé un grand nombre de fois sans danger aucun pour les sujets. Parallèlement lors de ce bedrest de 5 jours, ont été testés les effets de deux contremesures contre le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité. Ces deux contremesures utilisent le principe d'hypergravité: la centrifugation continue (AG1) et la centrifugation intermittente (AG2). Les conclusions qui seront tirées à la suite de cette étude, permettront de savoir si oui ou non ces deux contremesures par hypergravité permettront de protéger efficacement les astronautes des habituels déconditionnements veineux induits par la microgravité (modification de la section et de la distensibilité veineuse).

Introduction et Rappels bibliographiques de la Thèse

I) Médecine et Physiologie Spatiales

L'homme est présent dans l'espace depuis plus de 50 ans (**Figure 1**). Pourtant les débuts de l'exploration spatiale ont eu lieu avec des connaissances en médecine spatiale quasi-anecdotiques (Berry CA et al., 2009). Ainsi les premiers astronautes étaient à l'époque plus considérés comme des cobayes humains, que comme de véritables pilotes de vaisseaux spatiaux. En 1961, lorsque Youri Gagarine et Alan Shepard, respectivement le premier et second homme dans l'espace ont pour la première fois quitté le champ gravitationnel terrestre, ils étaient les premiers à faire l'expérience d'une condition extrême dont l'impact sur la physiologie humaine étaient encore inconnue et qui était à l'époque le sujet de nombreuses spéculations aussi pessimistes qu'optimistes. Cette toute nouvelle condition extrême n'était autre que: la <u>microgravité</u> (nommée aussi apesanteur ou gravité 0 Gz).

Le contexte de la guerre froide a engagé les opposants dans des programmes technologiques et humains dans le domaine spatial extrêmement téméraires, toutefois sans que les effets négatifs de la microgravité sur l'homme lors des vols spatiaux brefs ou prolongés ne soient encore connus (West JB, 2000). Pourtant malgré les pressions politico-stratégiques, la recherche sur la médecine spatiale en microgravité réelle finit par se développer plus nettement avec les premières navettes spatiales et les stations spatiales, tels que « Saliout-1 » (URSS) (Figure 29), « Skylab » (USA) (Figure 30), puis « Mir » (URSS - Fédération de Russie) (Figure 37), puis bien des années après sur la « Station Spatiale Internationale (ISS) » (Figure 39) (West JB, 2000). Soixante ans plus tard la médecine et la physiologie spatiales sont en mesure d'identifier la plupart des effets néfastes liés aux vols spatiaux et de proposer des solutions pour y palier (Greenleaf JE et al., 1984; West JB, 2000; Aubert AE et al., 2005). La recherche en médecine spatiale est désormais développée en collaboration entre différents pays, en vol spatial (West JB, 2000) mais aussi au sol au travers d'expériences de simulation des effets de la microgravité (Stevens L et al., 1999; Arbeille P et al., 2008; Navasiolava NM et al., 2011).

Ce que l'on appelle « la médecine spatiale » n'a donc pas pour objectif de traiter des maladies liées à l'espace puisque nous n'en connaissons pas, mais de traiter les dérèglements des fonctions physiologiques qui n'ont pas été conçues pour fonctionner en microgravité (décalcification, atrophie musculaire...) (Michel EL et al., 1976; West JB, 2000). Ainsi, l'astronaute dans l'espace perd effectivement une partie de ses performances mais n'a pourtant médicalement jamais été considéré comme un « malade atteint d'une pathologie», en revanche, il devient un individu « dégradé » dans certaines de ses fonctions physiologiques comme peut l'être une personne âgée sur Terre. Fort heureusement chez l'astronaute ces dégradations sont en parties réversibles et la médecine spatiale n'a de cesse d'inventer des moyens préventifs et actifs pour assurer une réversibilité rapide : les contremesures physiologiques (Berry CA et al., 1973). La réalisation de ces contremesures physiologiques occupe une grande partie du

temps en mission de l'astronaute, ce qui lui permet de maintenir à un minimum ses activités comme si il se trouvait encore soumis aux champs gravitationnels terrestres.

Ainsi un lien entre « médecine terrienne » et « médecine spatiale » existe donc. En effet, l'astronaute est un modèle d'étude du vieillissement humain sur Terre qui devrait permettre de comprendre les mécanismes de ce vieillissement et d'aider à trouver des « remèdes », sinon pour rajeunir, du moins pour vieillir moins vite et mieux sur Terre comme l'indique cette formule Anglo-saxonne :

Aujourd'hui un nouveau défi de taille se pose aux agences spatiales ainsi qu'à la médecine spatiale, puisque leur objectif majeur est d'un jour permettre à l'homme d'effectuer un voyage spatial en direction d'autres planètes (ex : Mars) : les vols interplanétaires...

II) Microgravité réelle et simulée

De nos jours, la recherche en médecine et physiologie spatiale disposent de deux types de moyens d'étude de la microgravité, lesquels ont émergés et évolués au cours des six dernières décennies :

Microgravité réelle :

La recherche en physiologie en condition de microgravité réelle (réel état d'apesanteur, 0 Gz) s'effectue grâce aux lanceurs spatiaux, aux navettes spatiales, et aux stations spatiales. Les effets de la microgravité réelle s'étudient également grâce aux biosatellites pour vol animal et les vols paraboliques.

Microgravité simulée :

La recherche en physiologie en condition de microgravité simulée sur Terre s'effectue grâce aux protocoles d'alitement prolongé (bedrest), d'immersion sèche, d'immersion mouillée, et de suspension (pour l'expérimentation animale uniquement).

Nota bene: Dans l'Annexe 1 (page n°153) a été créé un exposé détaillé des outils de la microgravité réelle et simulée d'Hier à Aujourd'hui.

III) L'Espace: une condition extrême pour l'homme

III-1) Les dangers de la microgravité

III-1-1) Les déconditionnements physiologiques en microgravité

La gravité régie le développement de la vie des organismes terrestres. Aussi la complexité de ces organismes est en partie due à la contrainte de vivre avec une gravité terrestre de 1G. L'homme, même s'il peut supporter une absence de gravité pendant de courtes périodes, se révèle être en situation de danger dans le cas d'une exposition prolongée à l'apesanteur (microgravité, ou encore gravité 0 Gz) suivi d'un brusque retour à une gravité Terrestre de 1Gz. En effet, certains systèmes physiologiques du corps humain (cardiovasculaire, osseux, nerveux, musculo-squelettique,...), vont subir une « désadaptation » en microgravité prolongée (Michel EL et al., 1976; Leach CS et al., 1983; West JB, 2000; Aubert AE et al., 2005) (Figure 53). Au niveau cardiovasculaire, cette désadaptation se traduira notamment par une atrophie myocardique (Arbeille P et al., 2001; Dorfmann TA et al., 2007), une hypovolémie (Arbeille P et al., 1995b; Arbeille P et al., 2001), une altération de la vasoconstriction splanchnique et des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2005; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008), ainsi qu'une augmentation excessive de la compliance des veines des membres inférieurs (Louisy F et al., 1997; Kerbeci P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008b). Au niveau musculaire, les effets de la microgravité se manifesteront surtout par une atrophie des muscles des membres essentiellement inférieurs (muscles posturaux) (Mounier Y et al., 2009). Au niveau neurosensoriel, on assistera à une altération de l'équilibre et de la représentation mentale de l'espace environnant (Young LR et al., 1993). Quant au niveau osseux, une décalcification importante apparaîtra assez rapidement (Vico L and Pavy-Le Traon A., 2010).

Les astronautes revenant sur Terre à la suite d'un voyage spatial de très longue durée, pourraient donc manifester des déficiences fonctionnelles physiologiques temporaires mais toutefois très handicapantes, conduisant entre autres au développement d'une intolérance orthostatique post-microgravité (Lathers CM et Charles JB, 1994), une incapacité à l'effort physique,... Afin d'éviter les altérations des systèmes physiologiques susnommés, des contremesures essentiellement physiques ont été mises au point lors du vol spatial, comme par exemple l'exercice LBNP (« low body negative pressure »), qui consiste à placer la partie inférieure du corps dans un caisson où la pression est inférieure de 10 à 60 mmHg à la pression atmosphérique (P atm = 760 mmHg en moyenne) afin de réaliser un transfert liquidien vers les jambes, simulant de cette façon la position orthostatique sur Terre (Guëll A et al., 1990; Guëll A et al., 1991; Fortney SM, 1991; Sun XQ et al., 2003). D'autres contremesures physiques existent également, telles que l'exercice aérobie (tapis roulant, vélo-ergomètre) (Arbeille P et al., 1996; Guinet P et al., 2009), et l'exercice résistif (effort contre une résistance mécanique) (Arbeille P et al., 2005;

Guinet P et al., 2009). Cependant il existe également de nombreuses contremesures pharmacologiques (Vernikos J et al., 1991; Lathers CM and Charles JB, 1994; Vernikos J and Convertino VA, 1994; Convertino VA, 2005).

III-1-2) Microgravité: déconditionnement osseux

L'os est un tissu ayant la capacité de se remodeler, ce qui en conséquence rend le squelette capable de s'adapter aux variations des contraintes mécaniques. Le tissu osseux se renforce aux endroits où les forces augmentent, et se raréfie aux endroits où elles diminuent de façon à adapter sa structure à sa fonction. En microgravité, les contraintes mécaniques infligées à notre structure osseuse n'existent plus. C'est pourquoi en apesanteur, on assiste au phénomène d' « ostéoporose spatiale » qui se traduit par une rapide perte Osseuse (Vico L et al., 2000; Smith SM et al., 2005; LeBlanc AD et al., 2007) (Figure 53). Ainsi le sujet en microgravité va subir une altération de l'épaisseur de ces os au niveau des membres inférieurs et donc de son architecture osseuse (Pavy-Le Traon A et al., 2007). Cette ostéoporose spatiale va se traduire par une augmentation de l'excrétion de calcium, rendant ainsi négative la balance calcique (Miyamoto A et al., 1998; Baecker N et al., 2003; Pavy-Le Traon A et al., 2007). Par ailleurs cette déminéralisation osseuse se traduit également par une augmentation de la concentration urinaire des marqueurs de résorption osseuse (Miyamoto A et al., 1998), notamment les molécules de type C-telopeptide (CTX) et N-telopeptide (NTX) (Baecker N et al., 2003). Ainsi, une augmentation significative de l'activité ostéoclastique sera observée dès 24 heures de microgravité simulée par bedrest (Baecker N et al., 2003). Cette diminution de la densité osseuse est située essentiellement au niveau des os porteurs (Oganov VS et al., 1992; Pavy-Le Traon A et al., 2007; Vico L and Pavy-Le Traon A, 2010), et plus précisément dans le trabéculaire spongieux qui constitue la partie centrale de l'os. La partie périphérique de l'os (le cortical) sera quant à elle moins touchée par cette perte Osseuse (Lang T et al., 2004; Vico L and Pavy-Le Traon A, 2010).

Pour un vol spatial d'une durée de 4 à 5 mois, on observera chez les astronautes une perte osseuse allant de 2% à 9%, pourtant la récupération totale de cette perte osseuse ne sera pas effective avant plus de 1 an après le retour sur Terre de l'astronaute soit environ 50% de récupération de la perte osseuse effective à 9 mois post-vol spatial (Lang TF et al., 2006; Sibonga JD et al., 2007). Des contremesures osseuses consistant en un traitement à la Vitamine D ont démontrées une certaine efficacité dans la limitation de l'ostéoporose spatiale (Heer M, 2002). D'autres contremesures osseuses existent tels que les vibrations plantaires (« mechanic stimulation of foot ») : un vibreur placé sous la plante des pieds génère des vibrations à une fréquence donnée pour stimuler les os des membres inférieurs (**Figure 55**). Par ailleurs, les contremesures par « normogravité » (position debout et/ou marche à +1 Gz) ont également des effets préventifs face au déconditionnement osseux (Young LR and Paloski WH, 2007), notamment traduite par l'atténuation de la perte de Ca 2+ (Vernikos J et al., 1996).

III-1-3) Microgravité : déconditionnement musculaire

La désadaptation musculaire en microgravité se manifeste par une perte de masse et de volume des muscles posturaux, essentiellement représentée chez l'homme par la musculature des membres inférieurs (Desplanches D, 1997; Louisy F et al., 1997; Shenkman BS et al., 1997; Alkner BA et al., 2004; Pavy-Le Traon A et al., 2007) (Figure 53). Cette perte musculaire peut s'évaluée par IRM ou encore par échographie. Le volume des membres inférieurs peut être évalué pendant le vol spatial (Figure 54). Cette atrophie musculaire touchera majoritairement les fibres musculaires de phénotype contractile lent (Mounier Y et al., 2009). Cette diminution du volume musculaire des jambes est d'ailleurs corrélée à une augmentation de la compliance des veines des membres inférieurs (Convertino VA et al., 1988; Convertino VA et al., 1989; Convertino VA et al.,1989b). Cette perte musculaire survient très rapidement (environ 5 à 8 jours) (Desplanches D, 1997). Elle est de l'ordre de 10% à 20% après de courtes missions spatiales (environ 7 jours), et peut atteindre 40% après des vols spatiaux de plusieurs mois en l'absence de contremesures musculaires. A cette atrophie musculaire correspond une activation du catabolisme protéique des muscles squelettiques traduit par une augmentation de l'excrétion de créatinine, urée, calcium, magnésium et phosphate (Nesterovskaia AIu et al., 2008). À ces pertes de masse musculaire sont associées une perte de force (Pavy-Le Traon A et al., 2007), une baisse de la capacité de travail et un changement de phénotype du muscle, qui pour un muscle lent postural va se traduire par une transition vers un phénotype de muscle rapide (Khristova LG, 1988; Desplanches D, 1997; Stevens L et al., 1999; Picquet F et al., 2000; Mounier Y et al., 2009).

Une diminution du nombre de fibres musculaires lentes sera donc observée (Shenkman BS et al., 2004; Mounier Y et al., 2009). De plus le taux de fibres musculaires intermédiaires va augmenter (Picquet F et al., 2000), tandis que le taux de chaîne lourde de myosine (MHC) va chuter (Stevens L et al., 1999). Seront également observées: une diminution du contenu en titine et nébuline dans les cellules musculaires (Shenkman BS et al., 2004), et une perte des protéines composant le cytosquelette des sarcomères (Shenkman BS et al., 2004). Sera également observée une diminution de la sensibilité des myofibrilles au calcium (Shenkman BS et al., 2004; Shenkman BS et al., 2004b). Cette perte de sensibilité au calcium serait due à une accumulation excessive de calcium dans les fibres musculaires (Shenkman BS et al., 2004b), puisque l'utilisation d'un agent de liaison au calcium (« calcium binding agent ») permet de rétablir la sensibilité au calcium (Shenkman BS et al., 2004b). Un phénomène d'atonie musculaire va également apparaître (Kozlovskaya IB et al., 1981), et de plus la dépense électromyographique nécessaire à la contraction musculaire va augmenter (Kozlovskaya IB et al., 1981). Ainsi, l'exposition à la microgravité va induire une adaptation musculaire qui se révèlera handicapante une fois de retour dans un environnement à gravité Terrestre (1G) (Adams et al., 2003), et cela se traduira par une diminution de la tonicité et de la tension musculaire (Grigor'ev AI et al., 2004; Shenkman BS et al., 2004; Shenkman BS et al., 2004b), ainsi qu'une baisse de la contractilité (Koryak Y, 2002; Vinogradova OL et al., 2002; Khusnutdinova D et al., 2004), et cela principalement au niveau des muscles antigravitationnels,

provoquant des troubles moteurs post-microgravité (Kozlovskaya IB et al., 1981; Kozlovskaia IB et al., 1984). En microgravité, un silence EMG apparaîtra dès les premiers instants du vol spatial. L'activité EMG refera surface après la première journée passée en apesanteur, mais cette fois-ci non pas sous forme de décharges de type tonique mais plutôt sous forme de décharges de type phasique. Les prises journalières de compléments nutritionnels (principalement des acides aminés) peuvent raisonnablement palier à l'atrophie musculaire liée à la microgravité (Mounier et al., 2009). Il existe également une autre contremesure musculaire : les vibrations plantaires (« mechanic stimulation of foot ») (Figure 55) qui consiste en un vibreur placé sous la plante des pieds générant des vibrations à une fréquence donnée pour stimuler les muscles des membres inférieurs durant la période de microgravité (Vinogradova OL et al., 2002; Alkner BA et al., 2004; Miller TF et al., 2004; Netreba AI et al., 2004; Layne CS and Forth KE, 2008). Cette contremesure musculaire par stimulation plantaire permet une prévention complète du déconditionnement musculaire induit par la microgravité grâce à une utilisation de l'ordre de 6×20 minutes par jour avec une pression de 0.2 kg (+/-0.15 kg) par cm² (Shenkman BS et al., 2004). Les cosmonautes Russes ont utilisés pendant de longue années la combinaison « Penguin » qui même en microgravité permet une meilleure sollicitation des muscles (Figure 56), cette combinaison a été renouvelée par la combinaison « Regent » (Figure 56). Par ailleurs, une autre contremesure s'avèrent prophylaxique contre le déconditionnement musculaire en microgravité, à savoir « l'hypergravité » (centrifugation) (Young LR and Paloski WH, 2007), notamment en permettant une augmentation de la charge musculo-squelettique (Shulzhenko EB et al., 1977) (Figure 76).

III-1-4) Microgravité : déconditionnement neurologique

Connue de manière partielle, la désadaptation nerveuse en microgravité existe pourtant (**Figure 53**). Elle aurait deux origines : un effet direct de l'apesanteur sur l'appareil locomoteur, et un effet indirect sur les différents systèmes sensoriels sensibles à la pesanteur (notamment l'appareil vestibulaire). Cette désadaptation nerveuse en apesanteur, pourrait être invalidante durant les missions spatiales de longue durée (Kalb R and Solomon D, 2007), mais également au retour de l'équipage sur Terre (Layne CS and Forth KE, 2008). Les principaux effets néfastes de cette désadaptation nerveuse, seraient les troubles de la posture et de l'équilibre, les troubles de la coordination sensori-motrice et de l'orientation spatiale, le mal de l'espace (Young LR et al., 1984; Young LR et al., 1993), ainsi que les altérations neuromotrices (Layne CS and Forth KE, 2008).

De plus sera observé une modification des rythmes circadiens chez le sujet en microgravité (Pavy-Le Traon A et al., 2007). Seront également observées une diminution de la précision des mouvements moteurs (surtout au niveau des flexions plantaires et des dorsiflexions) (Grigor'eva LS and Kozlovskaia IB, 1985; Kirenskaia et al., 1985) et une augmentation du nombre d'erreurs motrices et de la variabilité lors de test de

reproductibilité motrice (Grigor'eva LS and Kozlovskaia IB, 1985). Toutes ces modifications neurologiques rendront les mouvements post-microgravité lents et fragmentés (Grigor'eva LS and Kozlovskaia IB, 1985). Cela indique donc une diminution de la précision du centre de contrôle moteur (Kirenskaia et al., 1985). Par ailleurs la microgravité va induire une altération de la poursuite oculaire omnidirectionnelle (Kornilova LN et al., 2004; Kornilova LN et al., 2008), une augmentation sensible du temps nécessaire pour une bonne fixation du regard (Kriedich IuV et al., 1982; Tomilovskaia ES and Kozlovskaia IB, 2010), une augmentation d'erreurs spatiales, et une diminution considérable de la précision (Kriedich IuV et al., 1982). Ainsi se traduit une altération des mécanismes de contrôle du reflexe vestibulo-oculaire, causée par une inactivité des entrées vestibulaires en phase de microgravité (Tomilovskaia ES and Kozlovskaia IB, 2010). Par ailleurs, la redistribution des liquides vers les parties hautes du corps provoque une stase veineuse céphalique importante (augmentation des sections jugulaires de 40%), qui perdure pendant tout le vol et pourrait être responsable de troubles de la vision observés en fin de vol. Une étude actuellement en cours vise à mettre en relation ces troubles de la vision observés lors des vols spatiaux, avec une hausse de la pression intracrânienne chez les astronautes.

III-1-5) Microgravité: déconditionnement cardiovasculaire

En microgravité le sang « ne pèse plus », il va donc adopter une nouvelle répartition localisée dans la région thoraco-céphalique (nommée en Anglais « fluidshift », ce qui signifie « mouvements de fluides ») (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57). Cette nouvelle répartition sanguine va induire des désadaptations cardiovasculaires comme : une hypovolémie (Arbeille P et al., 1995b; Arbeille P et al., 2001), une atrophie myocardique due à la diminution de l'activité physique lors du vol (Perhonen MA et al., 2001b; Dorfmann TA et al., 2007), une diminution de la vasoconstriction splanchnique et des membres inférieurs (Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 2005; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008), une augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs (Louisy F et al., 1997; Kerbeci P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008b), une augmentation du stockage liquidien cutané (Arbeille P et al., 2005b; Arbeille P et al., 2007b; Arbeille P et al., 2008b), ainsi qu'une stase veineuse thoraco-céphalique provoquant notamment l'apparition d'œdèmes faciaux (Parazynski SE et al., 1991), et enfin une anémie post-microgravité (Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996b). (Figure 53).

En conséquence, de retour sur Terre, l'astronaute est souvent sujet à une intolérance orthostatique qui traduit une incapacité pour lui à se tenir en position debout (orthostatisme) sans s'évanouir (syncope). Cette intolérance orthostatique a des causes multifactorielles cardiovasculaires et non-cardiovasculaires (Convertino VA, 1998) (**Figure 58**). L'altération de la vasoconstriction splanchnique et des membres inférieurs est l'une des causes de l'intolérance orthostatique post-microgravité (Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2008; Arbeille P et al., 2012b). Ce déficit de vasoconstriction est due à des modifications

des structures neurovasculaires distales (désensibilisation du baroréflexe, diminution de la densité des artérioles et des fibres périvasculaires, ainsi que des récepteurs hormonaux). L'intolérance orthostatique post-microgravité a également pour cause l'augmentation de la distension des gros troncs veineux des membres inférieurs, responsable d'un retour veineux moins efficace (Arbeille P et al., 1998; Arbeille P et al., 2007; Kerbeci P et al., 2007). Par ailleurs, lors d'un séjour prolongé en microgravité, un remodelage des vaisseaux vasculaires est observable et serait semblable au vieillissement vasculaire observé sur Terre. (Hesse C et al., 2005; Demiot C et al., 2007; Coupé M et al., 2009; Navasiolava NM et al., 2010). D'autres éléments non-cardiovasculaires peuvent également contribuer à l'intolérance orthostatique postmicrogravité. Par exemple, la stimulation des otolithes et des muscles du cou par flexion de la tête, induit une vasoconstriction importante au niveau des membres inférieurs (Normand H et al., 1997; Herault A et al., 2002). Ainsi l'apparition en apesanteur d'une altération de la réponse otolithique, se traduirait lors du retour en gravité 1G par une diminution de la réponse vasomotrice au niveau des membres inférieurs et contribuerait à l'apparition de l'intolérance orthostatique post-microgravité (Yates BJ and Kerman IA, 1998; Yates BJ et al., 2000). Une augmentation du stockage liquidien cutané est également associée à une moins bonne tolérance à l'orthostatisme (Arbeille P et al., 2005b ; Arbeille P et al., 2007b ; Arbeille P et al., 2008b). Ces observations illustrent l'aspect multifactoriel de l'intolérance orthostatique post-microgravité et la difficulté d'évaluer la contribution de chaque cible (composante artérielle, veineuse, nerveuse...), et donc d'optimiser en conséquence les contremesures physiques et/ou pharmacologiques (Convertino V and Hoffler GW, 1992; Convertino VA, 1998) visant à pallier à ce trouble post-microgravitaire qui constitue un problème majeur pour les astronautes dès leurs retours de mission.

III-1-6) Microgravité : déconditionnement respiratoire

Des modifications respiratoires apparaîtront chez le sujet humain en microgravité (**Figure 53**). Cellesci concernent notamment une diminution du volume respiratoire, de la capacité vitale pulmonaire (-4.2%), de la capacité fonctionnelle résiduelle (-14.8%), de la ventilation maximale pulmonaire, et du temps d'apnée entre inhalation et expiration (Golovkina OL, 1982; Tikhonov MA et al., 1983). En microgravité, sera également observé le développement d'une hyperémie (accumulation de sang) et d'une hyperhydratation au niveau du tissu pulmonaire (Genin AM and Galichiĭ VA, 1995) qui ont pour origine les mouvements de fluides en direction de la région thoraco-céphalique (« fluidshift »). Aucun changement de la perméabilité des voies respiratoires n'a été observé (Golovkina OL, 1982). Une hypothèse vise à mettre en relation ces déconditionnements respiratoires avec l'intolérance post-microgravité à la suite d'exercices physiques et/ou d'accélérations (Golovkina OL, 1982).

III-1-7) Microgravité : perte de poids

Les missions spatiales de longue durée ont un impact indéniable sur la balance énergétique des astronautes qui va devenir « négative », ce qui va conduire irrémédiablement à une perte de poids critique pouvant parfois aller jusqu'à un déficit d'environ 5 kg par mois passé en microgravité (Blanc S et al., 1998; Blanc S et al., 2000; Larina IM and Lakota NG, 2000; Zahariev A et al., 2005; Pavy-Le Traon A et al., 2007) (Figure 59). Cette perte de poids pendant un vol spatial de longue durée, pourrait s'avérer délétère pour le succès de la mission, sachant qu'au sol, elle peut engendrer une baisse des performances physiques, une sensibilité accrue aux infections, une cicatrisation compromise, ainsi qu'un mal-être général. Cette sous-nutrition serait due aux faibles apports alimentaires, et à une dépense énergétique accrue. Cette faible alimentation de l'astronaute est causée par une perte d'appétit, le mal de l'espace et une altération du tractus digestif et de son fonctionnement. De plus, la quantité de vivres alimentaires à bord des modules spatiaux est strictement limitée et rationnée, puisque le transport dans l'espace de chaque 0.45 kg de nourriture a un coût équivalent à 10 000 euros (Bergouignan A et Blanc S, 2011). L'augmentation de la dépense énergétique au cours des missions spatiales est principalement due à la réalisation des contremesures physiques indispensables pour contrecarrer les effets néfastes de la microgravité sur les systèmes cardiovasculaire, osseux et musculaire. De plus, cette perte de poids est également imputable à l'atrophie musculaire (déconditionnement musculaire). Pour finir, cette sousnutrition a non-seulement des conséquences physiques mais aussi des conséquences psychologiques, puisque l'alimentation a un véritable rôle psychosocial pour les astronautes (Bergouignan A et Blanc S, 2011).

III-1-8) Microgravité: stress oxydant

La molécule clé du stress oxydant est l'oxygène. Bien que l'oxygène soit indispensable à la vie et au métabolisme, c'est également une espèce chimique très réactive (instable), qui sera à l'origine d'espèces pro-oxydantes que sont les radicaux libres appelés ROS (« reactive oxygen species »), lesquels sont produits principalement au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais également au niveau des microsomes, des peroxysomes, ou peuvent encore être due à l'auto-oxydation du glucose. Ces ROS vont cibler diverses macromolécules, provoquant ainsi la création d'adduits protéiques, d'adduits lipidiques (peroxydation lipidiques), d'adduits ADN,... Ces adduits instables vont induire des perturbations cellulaires incontrôlées pouvant mener à des proliférations et des différenciations cellulaires spontanées ou encore induire des phénomènes anarchiques d'apoptoses (Noaman E et al., 2002; Rizzo AM et al., 2012). Le stress oxydant est induit entre autres par une augmentation de la pression partielle d'oxygène ou une augmentation accrue de la consommation d'oxygène, qui sont deux facteurs environnementaux qui sont souvent présents lors d'une condition dite extrême pour la

physiologie humaine (exposition aux radiations, microgravité, milieu hyperbare, milieu hypoxique, vie en altitude...).

Or la microgravité (condition extrême pour l'homme), est une source de stress oxydant (Figure 53). Cependant la littérature scientifique à ce sujet présente des opinions partagées. D'un côté, certaines études expliquent que le stress oxydant va augmenter pendant la période de microgravité, et que celuici va se traduire par une augmentation de la production de ROS, et une augmentation de la peroxydation lipidique (Rizzo AM et al., 2012). Face à cette augmentation du stress oxydant pendant la période de microgravité, les défenses antioxydantes seront stimulées (augmentation de la glutathion peroxydase), cependant celles-ci resteront insuffisantes pour pallier aux dégâts du stress oxydatif (nécessité d'un traitement antioxydant) (Rizzo AM et al., 2012). A l'inverse, d'autres études démontrent que le stress oxydant restera inchangé pendant toute la durée de microgravité, mais que en revanche il augmentera significativement après la période de microgravité, et sera traduit par une augmentation de la peroxydation lipidique et une chute des défenses antioxydantes (Stein TP and Leskiw MJ, 2000; Stein TP, 2002; Yang TB et al., 2003; Smith SM et al., 2005). Ces perturbations de la balance pro-oxydant / antioxydant en microgravité vont parfois se manifester par des symptômes pathologiques comme par exemple une anémie suite à des phénomènes d'hémolyse (Rizzo AM et al., 2012). Pour conclure, le stress oxydatif devra être considéré comme un syndrome à part entière lors d'un vol spatial de longue durée, étant donné que le stress oxydant induit par la microgravité s'ajouterait au stress oxydatif déjà causé par les radiations cosmiques (Weiss JF, Landauer MR, 2000; Weiss JF and Landauer MR, 2003; Mothersill C and Seymour C, 2006) et par le confinement dans les modules du vaisseau ou de la station spatiale (Brashe NA et al., 2011). La recherche dans le domaine des traitements antioxydants devient donc un enjeu indispensable pour la santé des astronautes en mission.

III-2) Les dangers du confinement à long terme

Bien que non-considéré au début de la conquête spatiale comme une condition extrême, le confinement subi par l'astronaute à l'intérieur des modules spatiaux (vaisseaux ou station) (**Figure 53**) est depuis 30 ans le sujet de nombreuses études expérimentales sur l'humain, tels que :

- « <u>ISEMSI</u> » (« Isolation Study for European Manned Space Infrastructures ») en 1990, exposant à 28 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient de même nationalité (Vaernes RJ et al., 1993; Vaernes RJ, 1996b) (**Figure 60**).
- « <u>EXEMSI</u> » (« Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure ») en 1992, exposant à 60 jours de confinement, un équipage dont les

membres étaient à nouveau de même nationalité (Collet J et Vaernes RJ, 1996; Kass JR et al., 1996; Vaernes RJ, 1996; Vaernes RJ, 1996; Vaernes RJ, 1996).

- « <u>HUBES</u> » (« Human Behaviour in Extended Spaceflights ») en 1994, exposant à 135 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient toujours de même nationalité (Nichiporuk IA, 1995).
- « <u>SFINCSS-99</u> » (« Simulation of the Flight of the International Crew on Space Station ») en 1999, exposant 3 équipages dont les membres étaient de nationalités différentes, respectivement à 240, 110 et 110 jours de confinement (Lapierre J and Perreault, 2002; M.Sekiguchi C, 2002) (**Figure 61**).
- « <u>NEEMO</u> » (« NASA Extreme Environment Mission Operations »). Entre 2001 et 2012, 16 missions NEEMO ont eu lieu, exposant leurs équipages constitués principalement d'astronautes américains ; à un confinement (sous-marin) allant de 5 à 17 jours (Smith SM et al., 2004; Zwart SR et al., 2009) (**Figure 62**).
- « <u>Mars-105</u> » en 2009, exposant à 105 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient également de nationalités diverses (Schneider S et al., 2010; Brazhe NA et al., 2011; Nichiporuk IA et al., 2011; Sandal et al., 2011; Wan L et al., 2011; Vigo DE et al., 2012) (**Figure 63**).
- « <u>Mars-500</u> » en 2010-2011, exposant à 520 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient à nouveau de diverses nationalités (Arbeille et al., 2013; Schneider S et al., 2013) (**Figure 64**).

Des effets physiologiques du confinement ont déjà été observés auparavant tels que : une diminution de la fréquence cardiaque (Vigo DE et al., 2012) ; une augmentation de la pression artérielle moyenne (Maillet A et al., 1992; Maillet A et al., 1995) ; une augmentation du stress oxydant associée à une diminution de certaines défenses antioxydantes (Brashe NA et al., 2011) ; une augmentation de certaines hormones comme la rénine, l'aldostérone, l'angiotensine, et l'arginine vasopressine (Maillet A et al., 1992; Maillet A et al., 1995) ; une diminution de l'érythropoïètine (EPO) (Gunga HC et al., 1996b) ; une augmentation de la créatinine du fait d'une hypohydratation et d'une activité physique moins soutenue (catabolisme musculaire) (Maillet et al., 1992) ; une disrégulation entre une immunité cellulaire et humorale (Uchakin PN et al., 2006) ; une perte de poids et d'eau ainsi qu'une augmentation de l'excrétion de sodium (Gunga et al., 1996) ; de nombreuses modifications immunitaires (Schimtt D et al., 1993; Hennig J and Netter P, 1996) ; une diminution de la rapidité et de l'acuité de la mémoire (Lorenz B et al., 1996)...

D'autres effets physiologiques du confinement ont également pus être étudiés lors d'expériences sur des modèles animaux (truie, agneau,...), notamment une augmentation du cortisol et de la CRH (« Corticotropin Releasing Hormone ») (Jarvis S et al., 2006), et une augmentation de la thyroxine (T4), mais sans modifications de la triiodothyronine (T3) (Bowers CL et al., 1993). De plus, l'isolement social chez l'adulte constitue un risque pour la santé cardiovasculaire (Rosanski A et al., 1999; Cacioppo JT and Hawkley LC, 2003). L'isolement social lors de l'enfance est lui-aussi corrélé à une augmentation des risques cardiovasculaire à l'âge adulte (Caspi et al., 2006). Par ailleurs, un stress physique et émotionnel (état pouvant être rencontré lors d'un confinement) est à l'origine d'altérations cardiovasculaires et hémodynamiques (augmentation de la pression artérielle moyenne, augmentation de la rigidité des artères, altération endothéliale et microcirculatoire, modification de la perméabilité des capillaires liée à la formation d'œdème, augmentation des catécholamines, de l'angiotensine II ...) (Plante GE, 2002).

En outre, la dépression, la fatigue, la mauvaise humeur, la colère, l'anxiété, la confusion, le stress chronique, (états pouvant être rencontrés lors du confinement) sont également considérés comme des risques cardiovasculaires sérieux (Rosanski A et al., 1999; Cooper DC et al., 2010). Outre les effets physiologiques, le confinement à long-terme d'une mission spatiale induit également des effets psychologiques (Greenleaf JE et al., 1984). Des effets psychologiques et comportementaux liés au confinement ont déjà été observés (Schneider S et al., 2010), dont certains ont un impact sur le système neuroendocrine (Nichiporuk IA et al., 2011): on parle donc de modifications psychophysiologiques. Ainsi le confinement induit une diminution des capacités d'attention (Rizzolatti G et al., 1993; Mecklinger A et al., 1996), une augmentation du temps nécessaire pour la prise de décision et du nombre d'erreurs lors de test, ainsi que de la fatigue (Hockey GRJ and Sauer J, 1996). Le confinement de plusieurs sujets ensemble, va impliquer un mélange des personnalités des différents membres d'équipage. De fait, des relations vont s'établir entre eux, qu'elle soit de type « tension » ou de type « collaboration » (Cazes C et al., 1996; Gushin et al., 1996; Eskov KN et al., 1996; Weiss K and Moser G, 1998; Larina IM et al., 1999; Tomi LM et al., 2002; Inoue N et al., 2004; Iusupova IK et al., 2004; Sandal GM, 2004). Ainsi les traits de caractères des membres de l'équipage confinés sont donc impérativement à prendre en compte lors de la constitution du dit équipage (Sandal GM et al., 2011). Notons que les ex-prisonniers de guerre, ayant subis un confinement sont sujet à une vie perturbée post-libération (Hunt SC et al., 2008). De la même façon, le confinement solitaire (isolement) subis par les prisonniers dans les prisons Américaines, est une source de risque de santé mentale (Metzner JL and Fellner J, 2010). Ce confinement solitaire (isolement) est actuellement utilisé comme châtiment dans de nombreuses prisons dans le monde et est aujourd'hui pleinement considéré comme une torture (Smith PS, 2008; Gawande A, 2009). En bref, le confinement est donc bien une condition extrême à part entière pour l'homme, au vue des nombreuses modifications physiologiques et psychophysiologiques qu'il peut induire.

III-3) Les dangers des radiations cosmiques

Outre les effets physiologiques de la microgravité et du confinement, un vol spatial expose également son équipage à une autre condition extrême : l'exposition aux radiations cosmiques (**Figure 53**). Aujourd'hui, ce danger grandit d'autant plus que la durée d'exposition des astronautes à ces radiations a augmentée depuis l'achèvement de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » qui permet à son équipage de réaliser des vols spatiaux d'une durée pouvant parfois excéder 6 mois (Rabbow E et al., 2003; Ohnishi K and Ohnishi T, 2004). Ces radiations cosmiques ont trois origines majeures. La première est la composante galactique, ce qui signifie que l'espace est le lieu d'un rayonnement intense provenant de l'ensemble des galaxies (Maalouf M et al., 2011b). La seconde est la composante solaire, qui correspond aux protons et aux particules alpha qui ont pour origine les vents et les éruptions solaires (Maalouf M et al., 2011b). Le troisième est « la ceinture de Van Allen », qui est en réalité une zone autour de l'orbite terrestre capable de piéger des particules sous forme énergétique (double tore) (Maalouf M et al., 2011b).

L'exposition à ces radiations cosmiques serait corrélée aux risques de cataractes et de cancers radioinduits, même si certains individus seraient plus radiosensibles que d'autres (Williams JR, 1999; Joubert and Foray, 2007; Maalouf M et al., 2011). Des cellules qui ont étés exposés aux radiations vont perturber le fonctionnement des cellules saines proches : c'est l'effet de voisinage (« Bystender effect »). Cette perturbation par effet de voisinage se fait à distance via la production de stress oxydatif imputables à l'exposition aux radiations (Mothersill C and Seymour C, 2006). Face à une exposition aux radiations, des traitements antioxydant sont donc indispensables, et cela à l'aide de différentes classes de molécules antioxydantes connues, notamment les thiols et les phosphorothioates, mais également à l'aide de certains antioxydant naturels (vitamine E, sélénium, ...), ou encore certaines drogues pharmacologiques (nimodipine, méthylxanthines, caféine, ganistéine, mélatonine ...) qui en plus de leur fonction première ont un rôle d'agent antioxydant (Weiss JF and Landauer MR, 2000; Kumar KS et al., 2002; Noaman E et al., 2002; Weiss JF and Landauer MR, 2003). Malheureusement beaucoup de ces radioprotecteurs antioxydants sont à l'origine de nombreux problèmes secondaires. Pourtant, l'amifostine est un agent radioprotecteur antioxydant qui a l'avantage de n'avoir que très peu d'effets secondaires, il s'agit d'une molécule qui pourra être métabolisée en thiols, lesquels pourront neutraliser les radicaux libres (ROS) créés par le stress oxydant formé à la suite de l'exposition aux radiations (Weiss JF and Landauer MR, 2009). Certains antioxydants permettent également une amélioration de la réparation de l'ADN à la suite d'une exposition aux radiations (Riklis E et al., 1996). En conclusion la découverte et le développement de nouveaux radioprotecteurs antioxydants sont les lignes directrices de la recherche en radiobiologie spatiale.

IV) Détails sur le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité

La littérature scientifique concernant le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité est riche et abondante. De fait, au cours des années, le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité a pu être évalué lors d'expérimentations sur des sujets humains exposés à des périodes de microgravité réelle (vols spatiaux, vols paraboliques) ou simulée (bedrest, immersion mouillé, immersion sèche). La durée d'exposition à la microgravité lors de ces études cardiovasculaires ont été extrêmement variables ces 30 dernières années et peuvent aller de seulement 20 secondes jusqu'à une exposition prolongée de 9 mois (**Figure 65**).

Sur Terre (gravité 1 Gz) et en position orthostatique, les fluides corporels et principalement le sang vont être dirigés vers les membres inférieurs. Le compartiment veineux des membres inférieurs est d'ailleurs un lieu de stockage d'un grand volume de sang en position debout (orthostatisme). Pourtant en microgravité, les liquides « ne pesant plus » une nouvelle répartition sanguine va s'effectuer : c'est le « fluidshift ». Le sang va donc se déplacer vers la partie thoraco-céphalique du corps (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57). Ce « fluidshift » induit par la microgravité, va être la cause de multiples désadaptations cardiovasculaires, dont la sévérité et le degré de réversibilité seront proportionnels au temps passé en apesanteur. Parmi ces désadaptations cardiovasculaires habituellement induites par la microgravité, il sera possible d'observer: une hypovolémie; une atrophie cardiaque; des modifications de certaines sections veineuses et de la pression veineuse centrale; des modifications de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque; des modifications hormonales, une altération des capacités vasoconstrictrices périphériques (membres inférieurs, splanchnique, rénale,...); une augmentation de la compliance des veines des membres inférieurs, un remodelage vasculaire (type vieillissement); une augmentation du stockage liquidien dans les tissus superficiels ; une diminution de la pente du baroréflexe cardiaque, ...

Ces déconditionnements cardiovasculaires relatifs à l'exposition à la microgravité (courte ou prolongé), sont développés en détail ci-après.

IV-1) L'hypovolémie

Lorsque la période de microgravité va débuter, un « fluidshift » va donc instantanément se réaliser en se dirigeant vers la région thoraco-céphalique (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (**Figure 57**). Le cœur va donc voir arriver dans sa direction un très gros volume de sang mimant une hypervolémie (Pavy-Le Traon A et al., 1994), et va activer en conséquence des mécanismes

neurohormonaux visant à réduire le volume sanguin à l'aide de l'excrétion rénale: c'est le réflexe à destination rénale de Bainbridge (Pavy-Le Traon A et al., 1994) **(Figure 66)**.

Une hypovolémie (environ -10% à -15%) va donc rapidement s'établir chez le sujet en microgravité (Greenleaf JE et al., 1977; Chalka AM and Balakhovskil IS, 1982; Convertino V and Hoffler GW, 1992; Arbeille P et al., 1995; Traon AP et al., 1995; Convertino VA et al., 1996; Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Maillet A et al., 1996; Koenig SC et al., 1998; Traon AP et al., 1998; Custaud MA et al., 2000; Convertino VA, 2002; Pavy-Le Traon A et al., 2007). Ainsi dès les premières heures de vol spatial, on observera une augmentation de la diurèse (Leach CS et al., 1996; Maillet A et al., 1996) et de la natriurèse (Maillet A et al., 1996), dans le but de diminuer la volémie. Cette hausse de la diurèse étant réalisée grâce à une diminution des hormones antidiurétiques comme l'ADH, l'aldostérone et la rénine (Blomqvist CG et al., 1980; Hughson RL et al., 1995; Leach CS et al., 1996; Fischer D et al., 2007), et grâce à une augmentation des hormones diurétiques comme l'ANP (Epstein M et al., 1989; Hughson RL et al., 1995). En microgravité prolongée l'augmentation significative de la diurèse ne va heureusement pas altérer la fonction rénale en provoquant des excrétions anormales de protéines et de glucose dans les urines (Nesterovskaia AIu et al., 2008), cependant on observera une augmentation de l'excrétion de créatinine, d'urée, de calcium, de magnésium et de phosphate; ce qui reflètera le phénomène d'atrophie musculaire en microgravité prolongée (Nesterovskaia AIu et al., 2008).

L'hypovolémie du sujet en microgravité va également être accentuée par la perte de fluide induite par l'augmentation de stockage liquidien dans les tissus superficiels (Leach CS et al., 1996; Arbeille P et al., 2005b; Arbeille P et al., 2007b; Arbeille P et al., 2008b), se traduisant entre autres par des œdèmes faciaux (Parazynski SE et al., 1991). Cette hypovolémie restera présente pendant toute la durée du vol spatial ou du bedrest (Greenleaf JE et al., 1977; Bungo MW et al., 1985; Gaffney FA et al., 1985; Engelke KA et al., 1996; Millet C et al., 2001; Perhonen MA et al., 2001; Antonutto G and Di Prampero PE, 2003; Waters WW et al., 2005).

IV-2) Volume du ventricule gauche et atrophie cardiaque

Au premier instant de la microgravité, le « fluidshift » va diriger un gros volume sanguin en direction du cœur (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57), ce qui en raison de l'augmentation soudain du retour veineux et selon la loi de Frank-Starling (Figure 67) va considérablement augmenter le volume du ventricule cardiaque gauche (Blomqvist CG et al., 1980; Buckey JC et al., 1996; Videbaek R and Norsk P, 1997), ainsi que la compliance ventriculaire cardiaque (Koenig SC et al., 1998). Plus tard, comme nous l'avons vus ci-avant, l'hypovolémie va se mettre en place, et le retour veineux va donc diminuer (Blomqvist CG et al., 1980; Gaffney FA et al., 1985). En conséquence, toujours d'après la loi de Frank-Starling, le volume du ventricule gauche va diminuer par rapport aux données pré-microgravité (Arbeille P et al., 1992; Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001; Arbeille P et al., 2008). Cette diminution du volume du

ventricule gauche est également favorisée par le fait qu'en microgravité, le système cardiovasculaire n'a pas à fournir autant d'effort pour faire circuler le sang, qu'il n'avait à le faire sur Terre (1 Gz), en raison de l'écoulement du sang qui est facilité par la diminution des résistances vasculaires périphériques (Convertino VA, 2002).

Ayant moins d'effort à fournir, la fonction de la pompe cardiaque, et sa fonction systolique vont diminuer (Sun XQ et al., 2001). A force, cela va provoquer chez l'astronaute, une atrophie cardiaque qui se manifestera en majorité sur le ventricule gauche, mais également sur le ventricule droit (Koenig SC et al., 1998; Perhonen MA et al., 2001; Perhonen MA et al., 2001b; Dorfmann TA et al., 2007; Convertino VA, 2002; Antonutto G and Di Prampero PE, 2003). Cette atrophie cardiaque est également en relation directe avec la présence de l'hypovolémie, puisque sur Terre une diminution de la volémie entraîne une atrophie cardiaque similaire à celle observé en microgravité (environ 9% de perte de masse du ventricule gauche) (Summers RL et al., 2005). Une diminution de la contractilité myocardique sera alors observable en microgravité (Hao WY et al., 2001), et celle-ci sera d'ailleurs associée à une intolérance orthostatique post-microgravité (Koenig SC et al., 1998). Ces modifications cardiaques démontrent une plasticité du cœur face à la diminution de la charge myocardique en microgravité (Perhonen MA et al., 2001b).

IV-3) Hémodynamique en microgravité

IV-3-1) Hémodynamique aux premiers instants d'exposition à la microgravité

IV-3-1-1) Pression veineuse centrale et retour veineux

Dès le début de l'exposition à la microgravité, les liquides « ne pesant plus », un mouvement de sang (« fluidshift ») va se former en direction de la région thoraco-céphalique de l'astronaute (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57). Le retour veineux et la pression veineuse centrale vont donc augmenter, lors de la « remontée» du sang veineux au niveau de l'oreillette cardiaque droite (Blomqvist CG et al., 1980; Gaffney FA et al., 1985; Buckey JC et al., 1996a; Videbaek R and Norsk P, 1997). Cela va donc mimé une hypervolémie transitoire au niveau de la région cardiaque.

IV-3-1-2) Fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque et pression artérielle moyenne : Réflexe de Bainbridge et loi de Frank-Starling

Le retour veineux augmentant dans les premiers instants de microgravité, le réflexe de Bainbridge à destination cardiaque et rénal va se mettre en place afin de « chasser » ce volume anormalement grand de sang se dirigeant vers la région du cœur. Cela se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (Hakumäki MO, 1987; Petersen LG et al., 2011; Crystal GJ and Salem MR, 2012), afin de

rediriger au plus vite le « surplus » de sang en direction du compartiment rénal où la diurèse sera augmenté (diminution hormones antidiurétiques et augmentation des hormones diurétiques) afin de permettre une baisse de la volémie (**Figure 66**). Par ailleurs l'augmentation du retour veineux va également induire l'application de la loi de Frank-Starling, à savoir que « dans les limites physiologiques, le cœur humain est capable de remettre en circulation un volume de sang équivalent au retour veineux » (Ross JJr and Braunwald E, 1964) (**Figure 67**). Ainsi dans les premiers instants de la microgravité, la mise en place du réflexe de Bainbridge à destination cardiaque et l'application de la loi de Frank-Starling vont induire chez l'astronaute une augmentation significative de la fréquence cardiaque (Bungo MW et al., 1987; Hughson RL, 1994; Arbeille P et al., 1995b; Eckberg DL et al., 2010; Petersen LG et al., 2011), une augmentation du volume d'éjection systolique (Gaffney FA et al., 1985; Hughson RL et al., 1995; White RJ et al., 1998), une augmentation du débit cardiaque (Gaffney FA et al., 1985; Hughson RL et al., 1995; White RJ et al., 1998), une augmentation du débit cardiaque (Gaffney FA et al., 1985; Hughson RL et al., 1995; White RJ et al., 1998).

Cependant, bien que la majorité de la littérature sur ce sujet tendent à confirmer les propos présenté ciavant, il est intéressant d'étudier les autres travaux de recherches qui donnent un avis différent concernant les modifications de l'hémodynamique dans les premiers instants de la microgravité. Premier point, une étude émet l'hypothèse que les effets du réflexe de Baindbridge tentent d'être contrebalancés par le baroréflexe cardiaque (Hakumäki MO, 1987). Or en accord avec cette hypothèse, une étude sur le vol de la navette spatial « *Colombia* », exprime que l'activité parasympathique cardiaque augmente tandis que la fréquence cardiaque diminue lors du mouvement de fluides se dirigeant vers le cœur aux premiers instants de la microgravité (Di Rienzo M et al., 2008). Etait-ce là une compensation du baroréflexe cardiaque en réponse au réflexe de Bainbridge dans le but de ménager les tissus du cœur et d'éviter les risques d'ischémie myocardique en diminuant le travail cardiaque ? Second point, des travaux ont exprimés une absence de modifications et même parfois une diminution de la pression artérielle moyenne dans les premiers instants de microgravité (Blomqvist CG et al., 1980).

IV-3-2) Hémodynamique en microgravité prolongée

IV-3-2-1) Pression veineuse centrale et retour veineux

Après plusieurs heures de microgravité, la pression veineuse centrale va ensuite pouvoir diminuer jusqu'à descendre en dessous des valeurs pré-microgravité (Gaffney FA et al., 1985; Convertino V and Hoffler GW, 1992), grâce à la perte de fluide (hypovolémie, augmentation de diurèse, stase veineuse splanchnique et céphalique, stockage liquidien dans les tissus superficiels). En conséquence en microgravité prolongée la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique, le débit cardiaque et la pression artérielle moyenne vont être modifiées à nouveau. Toutefois, les opinions de la littérature scientifique sont parfois divergentes à ce sujet (voir ci-après).

IV-3-2-2) Fréquence cardiaque

Depuis ces 40 dernières années, le devenir de la fréquence cardiaque durant les vols spatiaux de longue durée est décrit par une littérature scientifique abondante mais avec des opinions très contrastées puisque certaines études expliquent qu'elle pourrait augmenter, diminuer, ou encore rester inchangée (Xu D et al., 2013). Certaines études démontrent en effet, que la fréquence cardiaque restera élevée (diminution de l'intervalle R-R) pendant toute la durée prolongée de microgravité (Convertino V and Hoffler GW, 1992; Hughson RL, 1994b; Arbeille P et al., 1995; Edgell H et al., 2007; Hughson RL et al., 2007; Guinet P et al., 2009) et que cette augmentation de la fréquence cardiaque est due à une diminution de l'activité parasympathique cardiaque et à une stimulation de l'activité sympathique cardiaque (Crandall CG et al., 1994; Hughson RL, 1994; Traon AP et al., 1998; Cook WH et al., 2000; Eckberg DL et al., 2010). Toutefois, certaines études expriment le fait que la fréquence cardiaque pourra rester diminuée pendant toute la durée prolongée de microgravité (Hughson RL et al., 1995; Fritsch-Yelle JM et al., 1996; Sigaudo D et al., 1998; Gundel A et al., 1999). Par ailleurs, d'autres travaux démontrent que pendant toute la période de microgravité prolongée, la fréquence cardiaque reste inchangée par rapport aux valeurs pré-microgravité (Fomin IO et al., 1985; Bungo MW et al., 1987; Baevsky RM et al., 2007; Verheyden B et al., 2010), et avec parfois une tendance à augmenter légèrement au-dessus des valeurs pré-microgravité (5% à 10%) (Arbeille P et al., 2001).

IV-3-2-3) Volume d'éjection systolique

La majorité de la littérature à propos du volume d'éjection systolique expliquent qu'il va diminuer en dessous des valeurs pré-microgravité pendant toute la période prolongée de microgravité (Fomin IO et al., 1985; Convertino V and Hoffler GW, 1992; Arbeille P et al., 1999; Antonutto G and Di Prampero PE, 2003; Sun XQ et al., 2003; Edgell et al., 2007; Guinet P et al., 2009; Hughson et al., 2012) et que cela serait dut au remodelage (atrophie) des ventricules cardiaques (Perhonen et al., 2001). Toutefois certaines études exprime le fait que le volume d'éjection systolique va seulement revenir à des valeurs pré-microgravité (Gaffney FA et al., 1985).

IV-3-2-4) Débit cardiaque

La littérature scientifique exprime des opinions partagées au sujet du devenir du débit cardiaque lors de période de microgravité prolongée puisque certaines études démontrent que le débit cardiaque va diminuer en dessous des valeurs pré-microgravité (Hao WY et al., 2001; Sun XQ et al., 2003). Pourtant d'autres ouvrages expriment également le fait que durant la période de microgravité, le débit cardiaque restera élevé (Arbeille P et al., 1995b), tandis que d'autres expliquent qu'il va revenir à des valeurs normales (Gaffney FA et al., 1985).

IV-3-2-5) Pression artérielle moyenne

Les avis de la littérature scientifique sont également partagés au sujet du devenir de la pression artérielle moyenne en période prolongée de microgravité, qui va selon certains travaux diminuer (Fomin IO et al., 1985; Hughson et al., 1995; Fritsch-Yelle JM et al., 1996; Hao WY et al., 2001; Baevsky RM et al., 2007), ou encore diminuer durant un vol spatial (microgravité réelle), mais rester inchangée lors d'un bedrest (microgravité simulée) (Arbeille P et al., 2001). Toutefois d'autres études démontrent que durant cette période, la pression artérielle moyenne va augmenter (Eckberg DL et al., 2010), ou encore rester inchangée par rapport au données pré-microgravité (Verheyden B et al., 2010).

IV-3-2-6) La sensibilité du baroréflexe : pente baroréflexe

La majorité de la littérature scientifique exprime une diminution de la pente baroréflexe après une exposition à la microgravité prolongée (durée de l'exposition variable) (Convertino VA et al., 1990; Convertino V and Hoffler GW, 1992; Hughson RL et al., 1993; Hughson RL et al., 1994b; Traon AP et al., 1998; Custaud MA et al., 2000; Sigaudo-Roussel D et al., 2002). On parlera d'une diminution moyenne de la sensibilité baroréflexe d'environ -30.7% (Sigaudo D et al., 1998). Toutefois une autre étude exprime qu'il ne semble pas y avoir apparition d'un déconditionnement du baroréflexe cardiaque à la suite d'un vol spatial de 16 jours (Di Rienzo M et al., 2008), cependant cette étude peut sembler incomplète puisqu'elle n'a pas pu éprouver la pente du baroréflexe cardiaque post-vol spatial, en raison de la mort tragique des sujets-astronautes (l'équipage de la navette « *Colombia* » lors du crash de la mission *STS 107* lors de leur réentrée dans l'atmosphère terrestre).

IV-4) Stase veineuse splanchnique et céphalique

Dès les premiers moments de la microgravité, le sang « ne pesant plus » une nouvelle répartition sanguine (« fluidshift ») va s'effectuer en direction de la région thoraco-céphalique (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (**Figure 57**). Ainsi une stase veineuse va apparaître dans le territoire splanchnique et céphalique, qui se traduira par une augmentation majeure de la section de certains gros troncs veineux des parties supérieures, en particulier la veine jugulaire (+45 % de la section veineuse) (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000 ; Arbeille P et al., 2001).

Cette stase veineuse céphalique est responsable de l'apparition d'œdèmes faciaux (Parazynski SE et al., 1991) (**Figure 68**) et pourrait être responsable d'une augmentation de la pression intracrânienne (Moreva TI, 2008). Une étude en cours tente de mettre en relation l'hypertension intracrânienne en microgravité avec la formation d'œdèmes cérébraux ainsi que le développement des troubles de la vision chez les

astronautes. Par ailleurs la section de la veine fémorale va également augmenter lors des vols spatiaux (Herault S et al., 2000 ; Arbeille P et al., 2001) mais pas durant les bedrest puisque les sections des veines poplitées et fémorales diminuent (Arbeille P et al., 1999 ; Arbeille P et al., 2001).

IV-5) Altération des résistances périphériques

La microgravité prolongée va induire une altération significative des résistances vasculaires périphériques (Buckey JC et al., 1996); Engelke KA et al., 1996; Convertino VA, 2002; Meck JV et al., 2004; Convertino, 2005). L'expression « résistances vasculaires périphériques totales » est impropre, puisque la vasoconstriction artériolaires est un phénomène extrêmement régionalisé. Ainsi il convient de localiser géographiquement à quel(s) endroit(s) s'effectue cette altération de la vasoconstriction en microgravité prolongée. De nombreuses études ont permis d'identifier trois territoires périphériques où était observé ce déficit de vasoconstriction en microgravité :

- Premièrement, le territoire des membres inférieurs (Vasil'eva TD et al., 1982; Arbeille P et al., 1992; Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 1996; Arbeille P et al., 1998; Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001; Tobal N et al., 2001; Convertino VA, 2005; Arbeille P et al., 2007; Edgell H et al., 2007; Hughson RL et al., 2007; Arbeille P et al., 2008; Arbeille P et al., 2011; Arbeille P et al., 2012b). Un remodelage des artérioles situé dans les muscles des membres inférieurs sera également observé, conduisant également à une diminution des capacités vasoconstrictrices (Delp MD, 1999; Delp MD et al., 2000).
- Deuxièmement, le territoire splanchnique (Arbeille P et al., 1995b; Arbeille P et al., 2005; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008).
- Troisièmement, le territoire rénal (Arbeille P et al., 1992; Arbeille P et al., 1996; Herault S et al., 2000).

Les résistances cérébrales vont quant à elles augmenter pendant la période d'exposition à la microgravité, en réponse à la stase sanguine thoraco-céphalique (Arbeille P et al., 1999; Sun XQ et al., 2001). Toutefois cette altération de la vasoconstriction périphérique, n'altérera pas le maintien du flux cérébral pendant la période de microgravité. En revanche une fois de retour à une gravité normale (1G) et en position orthostatique, ce flux cérébral ne sera plus maintenu notamment en raison de cette altération majeure des résistances vasculaires périphériques (intolérance orthostatique) (Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008). Remarquons tout de même qu'il existe un modèle de microgravité simulée où les résistances périphériques ne vont, non pas diminuer, mais au contraire augmenter : il s'agit du protocole d'immersion sèche (Fomin IO et al., 1985), puisqu'une compression hydrostatique va être appliquée sur les parties périphériques immergées dans le fluide aqueux (Epstein M et al., 1989).

IV-6) Augmentation de la compliance des veines de membres inférieurs

Une exposition prolongée à des périodes de microgravité va induire une augmentation excessive de la distensibilité des veines situées dans les membres inférieurs (Louisy F et al., 1990; Louisy F et al., 1997; Arbeille P et al., 1998; Liang WB et al., 2002; Vinogradova OL et al., 2002; Belin de Chantemèle et al., 2004; Capri A et al., 2004; Arbeille P et al., 2007; Kerbeci P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008b; Arbeille P et al., 2012b). Par ailleurs une augmentation de la compliance de l'intégralité des membres inférieurs sera observée (Convertino VA et al., 1989; Convertino VA et al., 1989b). Il a pu être démontré que l'augmentation de la compliance veineuse des membres inférieurs et de la compliance du membre inférieur lui-même était en relation directe avec l'atrophie musculaire observée en microgravité (Convertino VA et al., 1988; Convertino VA et al., 1989; Convertino VA et al., 1989b). Ainsi même si l'augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs est le fruit de la modulation de plusieurs paramètres physiologiques induit par la microgravité, l'atrophie musculaire semble indéniablement être l'un de ces paramètres (Convertino VA et al., 1988; Convertino VA et al., 1989; Convertino VA et al., 1989b). Par ailleurs des études ont pu démontrés un déficit de la veinoconstriction des veines fémorales chez un modèle de lapin soumis à la microgravité (Liang WB et al., 2003). Durant la période de microgravité, cette augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs n'aura pas d'impact sur le maintien du flux cérébral. Par contre des difficultés à l'orthostatisme vont apparaître au retour à une gravité Terrestre (1 Gz), celles-ci seront liées en partie à cette augmentation de la compliance veineuse des membres inférieurs (intolérance orthostatique post-microgravité).

IV-7) Augmentation stockage liquidien dans les tissus superficiels

La microgravité est capable d'augmenter la capacité de filtration des capillaires (Leach CS et al., 1996; Christ F et al., 2001), cela est causé par l'augmentation de la pression microvasculaire, ainsi que par une diminution de la pression osmotique dans les capillaires (Parazynsky SE et al., 1991). Par ailleurs selon les Lois de l'hémodynamique, l'altération des résistances artériolaires juste en amont des capillaires (causée par la microgravité) va permettre l'augmentation de la filtration capillaire et donc l'augmentation de l'accumulation de liquide dans le milieu interstitiel. A force cela va donc induire un véritable stockage liquidien dans les tissus superficiels (Arbeille P et al., 2005b; Arbeille P et al., 2007b). Cela va se traduire de manière visible, notamment par l'apparition d'œdèmes faciaux (Parazynsky SE et al., 1991) (Figure 68), le développement d'œdèmes cérébraux étant par ailleurs suspecté.

IV-8) Altérations microcirculatoires

La microgravité induit des altérations microcirculatoires. Parmi ces-dernières, on trouve notamment une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante (Hesse C et al., 2005; Demiot C et al., 2007; Coupé M et al., 2009; Navasiolava NM et al., 2010), ainsi qu'une augmentation du taux de cellules endothéliales circulantes (Demiot C et al., 2007; Coupé M et al., 2009) et des microparticules endothéliales circulantes (Navasiolava NM et al., 2010). Ainsi, une exposition prolongée à la microgravité va provoquer un véritable remodelage microvasculaire, ciblé en autres choses sur l'endothélium, altérant ainsi ses fonctions vasodilatatrice-dépendantes. Ce remodelage vasculaire est similaire au vieillissement vasculaire observé sur Terre.

IV-9) Modifications hormonales liées au cardiovasculaire

Lors des premiers instants de la microgravité, une hypovolémie va se mettre en place à cause de la nouvelle répartition sanguine dans les régions thoraco-céphaliques (« fluidshift ») (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57). Dans un premier temps, il a été vu précédement que cela va évidemment induire des modifications hormonales, traduites par une diminution des hormones antidiurétiques comme l'ADH, l'aldostérone et la rénine (Blomqvist CG et al., 1980; Hughson RL et al., 1995; Leach CS et al., 1996; Fischer D et al., 2007), et une augmentation des hormones diurétiques comme l'ANP (Hughson RL et al., 1995). Ce « fluidshift » qui mime une hypervolémie, va également induire une diminution de l'angiotensine II (Fischer D et al., 2007).

Cependant, dans un second temps, après la mise en place de l'hypovolémie classiquement observé en microgravité, ces hormones antidiurétiques (rénine, aldostérone) vont pourvoir augmenter au-dessus du niveau de base pré-microgravité (Gharib C et al., 1992; Maillet A et al., 1995; Maillet A et al., 1996; Leach CS et al., 1996; Millet C et al., 2001), tandis que les hormones diurétique (ANP) vont diminuer (Gharib C et al., 1992; Maillet A et al., 1996). L'angiotensine et l'arginine vasopressine (synonyme de l'ADH) vont bien entendu augmenter (Maillet A et al., 1995).

En revanche, la littérature scientifique est partagée quant au devenir de l'adrénaline et de la noradrénaline puisque certaines études démontrent qu'elles vont diminuer (environ -21.3%) lors de la microgravité prolongée (Gharib C et al., 1992; Sigaudo D et al., 1998; Meck JV et al., 2004), et que l'on parlera même d'état hypo-adrénergique (Koenig SC et al., 1998) traduisant une diminution de l'activité du système nerveux sympathique (Sigaudo D et al., 1998). Toutefois à l'inverse d'autres études plus récentes expriment le phénomène inverse à savoir que l'excrétion des catécholamines va augmenter durant la période de microgravité (Ertl AC et al., 2002; Kanikowska D et al., 2008) traduisant de fait une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (Ertl AC et al., 2002).

IV-10) Modifications hématologiques

IV-10-1) Hématologie pendant l'exposition à la microgravité

IV-10-1-1) Volume plasmatique

Durant la période de microgravité va apparaître une diminution du volume plasmatique (-10% à -15%) (Dunn CD and Lange RD, 1979; Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996; Smith SM, 2002). Cette rapide et significative diminution du volume plasmatique va provoquer une augmentation de l'hématocrite (Dunn CD and Lange RD, 1979; Udden MM et al., 1995) et de l'hémoglobinémie (Alfrey CP et al., 1996), lesquelles vont en réponse inhiber l'érythropoïèse (Udden MM et al., 1995) par une diminution de la production d'érythropoïètine (EPO) et de plusieurs cytokines et facteurs de croissance (Alfrey CP et al., 1996). Ces deux augmentations de l'hématocrite et de l'hémoglobinémie vont également déclencher un phénomène d'hémolyse des érythrocytes (érythrocytose) (Dunn CD and Lange RD, 1979).

IV-10-1-2) Hémoglobine

La diminution rapide du volume plasmatique observée en microgravité provoque une augmentation de l'hématocrite, et également de l'hémoglobinémie (Alfrey CP et al., 1996). Des travaux expriment une augmentation du taux d'hémoglobinémie d'environ 8% à 12 % dès une exposition de 30 à 56 heures de microgravité (Chaĭka AM and Balakhovskiĭ IS, 1982). Parallèlement, une étude hématologique effectuée en microgravité réelle lors de vols paraboliques, a démontré une augmentation de l'oxyhémoglobinémie (+5.34 µmol/L) au moment des phases de microgravité, permettant ainsi aux auteurs de conclure à une meilleure oxygénation cérébrale en microgravité (Schneider S et al., 2013b). Les phases d'hypergravité du vol parabolique vont à l'inverse provoquer une diminution de l'oxyhémoglobinémie (-1.44 µmol/L), et c'est pourquoi les auteurs ont également conclus que l'hypergravité provoquait une baisse de l'oxygénation cérébrale (Schneider S et al., 2013b).

IV-10-1-3) Erythrocytes

Lors de l'exposition à la microgravité une rapide diminution du volume plasmatique va provoquer une augmentation de l'hémoglobinémie (Alfrey CP et al., 1996), et surtout de l'hématocrite (Dunn CD and Lange RD, 1979; Udden MM et al., 1995). Cette augmentation soudaine de l'hématocrite va provoquer deux réponses physiologiques : premièrement une inhibition de l'érythropoïèse (Shvets VN et al., 1984; Udden MM et al., 1995), et deuxièmement une activation du phénomène d'hémolyse des érythrocytes (érythrocytose) (Dunn CD and Lange RD, 1979). Ces deux réponses vont inévitablement conduire à une anémie chez le sujet en microgravité (Smith SM, 2002; De Santo NG et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012).

L'anémie observée en microgravité a entre autres pour cause la réduction des érythrocytes dut à un phénomène d'hémolyse (De Santo NG et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012). Ce phénomène d'hémolyse est identique aux personnes acclimatées à la vie hypoxique en altitude et qui descendent brusquement au niveau de la mer, bien que l'origine du signal et les détails de ces mécanismes soient encore inconnus (De Santo NG et al., 2005). Cette érythrocytose est traduite par une diminution significative de la masse totale des érythrocytes (-11%) (Udden MM et al., 1995; Smith SM, 2002). Cependant les « vieux » érythrocytes disparaissent à un rythme normal (Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996), et l'érythrocytose est en fait causée par le fait qu'ils sont peu remplacés par de nouveaux érythrocytes (Udden MM et al., 1995). En effet les érythrocytes nouvellement formés vont avoir des difficultés à être relâchés dans la circulation sanguine (Udden MM et al., 1995) étant donné qu'ils vont être détruits dans la moelle osseuse avant leur libération dans la circulation sanguine (Alfrey CP et al., 1996) ou dès leur mise en circulation (Smith SM, 2002). Puisque seuls les nouveaux globules rouges vont être détruits par hémolyse, on qualifiera cette érythrocytose de phénomène de « néocytolyse » (De Santo NG et al., 2005). Ainsi en microgravité, ce phénomène de « néocytolyse érythrocytaire » va donc altérer gravement l'érythropoïèse (Dong Q and Shen XY, 2001). De fait le sujet en microgravité sera anémié.

De plus cette anémie est parallèlement associée à une réduction de l'érythropoïétine (EPO) (Alfrey CP et al., 1996; De Santo NG et al., 2005), et de plusieurs cytokines et facteurs de croissance (Alfrey CP et al., 1996), altérant ainsi l'érythropoïèse effectuée au niveau de la moelle osseuse (Dong Q and Shen XY, 2001). En effet des travaux ont démontrés que malgré le fait que les 24 premières heures de bedrest n'occasionnaient aucunes modifications de l'érythropoïétine (EPO), une diminution significative de la production d'érythropoïétine allait apparaître à partir du second jour de bedrest (Gunga HC et al., 1996b), puis que cette baisse serait par la suite stabilisée (Udden MM et al., 1995; Gunga HC et al., 1996b). De plus il a été démontré que cette diminution de l'érythropoïétine allait apparaître dès le quatrième jour d'un vol spatial (Gunga HC et al., 1996b).

IV-10-1-4) Leucocytes

Lors de la période de microgravité, on observera un changement prononcé de l'immunité cellulaire et humorale, qui se traduira par une diminution générale des leucocytes: baisse des granulocytes (exceptés les neutrophiles), des monocytes, et des lymphocytes (lymphocytes circulants, et non pas ceux stockés dans la rate) (Ichiki AT et al., 1996). Des études expriment plus précisément une diminution des phagocytes, des cellules-NK, et des lymphocytes-T et B en microgravité prolongée (Berendeeva TA et al., 2009; Morukov VB et al., 2010), ainsi qu'une diminution de la capacité des cellules immunocompétentes à synthétiser des cytokines (Berendeeva TA et al., 2009; Morukov VB et al., 2010). Pourtant, à l'inverse sera observée une augmentation des neutrophiles (Ichiki AT et al., 1996).

IV-10-1-5) Protéines plasmatiques

Pendant la période de microgravité, on observera une diminution significative des protéines plasmatiques, mais les mécanismes nous sont encore incompris (Chalka AM and Balakhovskil IS, 1982; Rizzo AM et al., 2012). Une hypothèse non-vérifiée a toutefois été avancée par des scientifiques Russes qui supposent que les protéines plasmatiques vont être partiellement transférées dans le liquide interstitiel en raison d'une augmentation de la diffusion capillaire couplée à une diminution du retour lymphatique.

IV-10-1-6) Fer (Fe)

Durant l'exposition à la microgravité, on notera une augmentation des réserves en Fer (Fe), cependant les mécanismes aboutissant à ce phénomène sont encore incompris (Smith SM, 2002).

IV-10-2) Hématologie post-microgravité

IV-10-2-1) Volume plasmatique

Après la période d'exposition à la microgravité, on observera une ré-augmentation du volume plasmatique, toutefois le sujet sera encore en état d'hypovolémie (Alfrey CP et al., 1996).

IV-10-2-2) Hémoglobine

Au retour du séjour en microgravité, on notera une diminution significative de l'hémoglobinémie, mettant le sujet en état d'anémie (Alfrey CP et al., 1996; Alfrey CP et al., 1996b): la littérature parlera donc d'anémie post-vol spatial (« post-spaceflight anemia »), cependant ses mécanismes nous sont encore incompris (Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996b). Des études ont ainsi démontrées que 6 jours après la fin d'un bedrest de 60 jours, il sera possible d'observer une diminution significative de l'hémoglobinémie (-1.36 g/dL) (Trudel G et al., 2009). Le taux d'hémoglobinémie sera revenu à la normale environ 1 an après la fin de ce bedrest de 60 jours, (Trudel G et al., 2009). De la même façon une étude a prouvée qu'après un vol spatial, on observera également chez les sujets une diminution de l'hémoconcentration (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003; Grigoriev AI et al., 2004b) ce qui consiste en autre en une diminution de la concentration de l'hémoglobine sanguine (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003). Cette brusque diminution de la concentration de l'hémoglobine sanguine reflète principalement la soudaine ré-augmentation du volume plasmatique au retour à une gravité normale (1G) (Alfrey CP et al., 1996b).

IV-10-2-3) Erythrocytes

A la suite d'une exposition prolongée à la microgravité, on observera une diminution du nombre d'érythrocytes allant de -10% à -15% (Alfrey CP et al., 1996; Alfrey CP et al., 1996b). Le sujet sera donc anémié au retour de son séjour en apesenteur (Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996b). En effet une étude a prouvé que 6 jours après la fin d'un bedrest de 60 jours, sera observée une diminution du nombre d'érythrocytes et du taux circulant d'érythropoïétine (Trudel G et al., 2009). De plus après un vol spatial, on observera également chez les sujets une diminution de l'hémoconcentration (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003; Grigoriev AI et al., 2004b) consistant entre autres en une diminution de l'hématocrite (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003). Cette soudaine baisse de l'hématocrite reflète principalement la soudaine réaugmentation du volume plasmatique au retour à une gravité normale de 1G (Alfrey CP et al., 1996b).

Toutefois la littérature scientifique présente des avis divergents en ce qui concerne le rétablissement de l'hématocrite. En effet certaines études démontrent que la restauration de la production d'érythrocytes et de la masse d'érythrocytes sera effective après plusieurs semaines post-microgravité (Alfrey CP et al., 1996b), alors qu'à l'inverse d'autres travaux démontrent que cette diminution des érythrocytes (-43%) sera encore présente 1 an après la fin d'un bedrest de 60 jours (Trudel G et al., 2009). Par ailleurs après une exposition prolongée à la microgravité, on notera une augmentation significative de l'érythropoïétine (EPO) (Alfrey CP et al., 1996; Gunga HC et al., 1996b) en réponse à l'anémie post-microgravité présente chez les sujets (Alfrey CP et al., 1996b). Notons par ailleurs que les modifications de l'érythropoïétine semblent liées aux modifications de la pression veineuse centrale (Gunga HC et al., 1996b).

IV-10-2-4) Leucocytes

Après la période de microgravité, on observera une augmentation des leucocytes (Trudel G et al., 2009). Dans le cas d'une exposition à la microgravité simulée par un bedrest de 60 jours, cette augmentation des leucocytes sera encore présente 1 an après la fin de l'expérimentation (Trudel G et al., 2009).

V) Intolérance orthostatique post-microgravité : un problème majeur pour l'astronaute

V-1) Rappels

V-1-1) Définition de l'orthostatisme sur Terre

« L'orthostatisme » désigne la position debout, la position couchée quant à elle se nomme « le clinostatisme ». Sur Terre règne une gravité de 1G, et ainsi en position orthostatique, les fluides corporels sont dirigés vers les membres inférieurs, où il va donc se former une stase liquidienne. Les veines étant les « réservoirs » sanguins du corps humain du fait de leur forte compliance (capacité à se distendre), cette stase sanguine va s'effectuer dans le compartiment veineux des membres inférieurs. Cette stase veineuse dans les membres inférieurs est considérée comme « raisonnable », puisque premièrement il n'y a pas moyen de passer outre, et que deuxièmement le corps humain à des moyens neuro-hormonaux et mécaniques afin de limiter cette stagnation du sang dans les veines des membres inférieurs et ainsi stimuler le retour veineux. Grâce à ces mécanismes le flux cérébral reste maintenu de manière adéquate en position orthostatique, malgré la stase veineuse (modérée et inévitable) présente dans les membres inférieurs. Chaque individu sur Terre possède donc physiologiquement une « tolérance à l'orthostatisme », c'est à dire que chacun peut se tenir en position debout sans apparition de syncope (perte de connaissance).

V-1-2) Test orthostatique

Sur Terre, la tolérance à l'orthostatisme d'un individu peut être mesurée à l'aide d'un test orthostatique « head up tilt », qui consiste à passer le sujet de la position couchée à la position debout à l'aide d'une table à bascule, puis si le sujet n'est toujours pas tomber en syncope, seront ajoutés des paliers graduels de LBNP (« low body negative pressure », -20/-30/-40/-50 mmHg) (Arbeille P et al., 1995) (Figure 69). La capacité à finir ce test, ou tout du moins d'y résister le plus longtemps possible permet d'évaluer « la tolérance orthostatique » d'un sujet. Par ailleurs avant même l'exposition à la microgravité, ce test orthostatique peut être réalisé sur les candidats au vol spatial afin d'évaluer leur efficacité d'autorégulation du flux cérébral, ainsi il sera possible de savoir si certains d'entre eux possèdent une prédisposition à l'intolérance orthostatique post microgravité (Johnson RL et al., 1975; Tobal N et al., 2001).

Voici ce qui a pu être observé chez le sujet normal (c'est-à-dire non-sujet à l'intolérance orthostatique) lors d'un test orthostatique: Premièrement dès le passage de la position couchée à la position orthostatique, la fréquence cardiaque va augmenter significativement, ainsi que l'activation du

système nerveux sympathique et le taux de noradrénaline plasmatique (Furlan R et al., 2001). A -40 mmHg, on pourra également observer une augmentation des taux d'angiotensine II et de rénine plasmatique (Fischer D et al., 2007). Deuxièmement la pression veineuse centrale, le retour veineux, le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque vont diminuer significativement (Buckey JC et al., 1996b; Pavy-Le traon A et al., 2001; Brown CM et al., 2003), tout comme la pression artérielle moyenne (Kuriyama K et al., 2000). Troisièmement les résistances cérébrales sont plus faibles que les résistances périphériques (Brown CM et al., 2003), cela indiquant que les débits artériels splanchniques (Brown CM et al., 2003; Hughson RL et al., 2004) et fémoraux sont diminués significativement par une vasoconstriction efficace, limitant ainsi la stase sanguine dans le territoire splanchnique et dans les membres inférieurs. Quatrièmement, la stase sanguine veineuse située dans les membres inférieurs n'augmentera pas plus que la normale grâce à une compliance modérée des veines des membres inférieurs qui ne sera pas augmentée par rapport à la norme standard. Cinquièmement malgré la chute de pression artérielle moyenne, le flux cérébral va rester maintenu chez les sujets normaux (Traon AP et al., 1995; Brown CM et al., 2003). Pour conclure, le test orthostatique couplé au LBNP est donc bien un outil efficace pour étudier l'autorégulation du débit sanguin cérébral dont dépend la « tolérance orthostatique » (Brown CM et al., 2003).

V-1-3) Définition de l'intolérance orthostatique sur Terre

De retour sur Terre, le problème majeur rencontré par l'astronaute est le phénomène « d'intolérance orthostatique post-microgravité ». Cela signifie que des syncopes (perte de connaissance) vont apparaître lors de la mise en position debout (orthostatisme). Un homme bien portant qui a quitté la gravité depuis quelques mois ne pourrait donc plus se tenir debout, marcher ou courir sur Terre. L'intolérance à l'orthostatisme est la conséquence d'une chute de plus de 30% du flux cérébral en position orthostatique (debout): le cerveau n'étant plus irrigué de manière adéquate, le sujet va alors montrer les premiers signes avant-coureurs de la syncope (sueur, pâleur, troubles de la vision, nausées...), suivit d'une inévitable perte de connaissance.

Voici ce qui a pu être observé chez le sujet intolérant à l'orthostatisme lors d'un test orthostatique : Premièrement dès le passage de la position couchée à la position orthostatique, la fréquence cardiaque va augmenter excessivement (Johnson RL et al., 1975 ; Gaffney FA et al., 1985 ; Maillet A et al., 1996 ; Traon AP et al., 1998 ; Iwase S et al., 2000 ; Guinet P et al., 2009), allant même parfois jusqu'à la tachycardie (Navasiolava et al., 2011b). Deuxièmement le retour veineux, la pression veineuse centrale, le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque vont très fortement chuter (Gaffney FA et al., 1985 ; Buckey JC et al., 1996) ; (Koenig SC et al., 1998) ; Guinet P et al., 2009). La pression artérielle moyenne va elle aussi chuter (Traon AP et al., 1995 ; Maillet A et al., 1996 ; Traon AP et al., 1998 ; Iwase S et al., 2000), mais elle chutera encore plus brutalement environ 10 secondes avant la perte de connaissance (Kuriyama K et al., 2000). Troisièmement le flux cérébral va essayer de rester

maintenu le plus longtemps possible malgré la chute de la pression 10 secondes avant la syncope (Kuriyama K et al., 2000), mais il finira inévitablement par chuter, causant ainsi l'évanouissement du sujet. Juste avant l'apparition de la syncope le maintien du flux cérébral est notamment réalisé par une augmentation des résistances temporales (diastole temporale devenu négatif sur le spectre Doppler) (Arbeille P et al., 2011; Arbeille P et al., 2012), cependant il va inévitablement chuter, entraînant ainsi une perte de connaissance (syncope).

V-2) Etiologie multifactorielle de l'intolérance orthostatique postmicrogravité

L'intolérance orthostatique est une conséquence des désadaptations cardiovasculaires et non-cardiovasculaires imputables à des expositions à des périodes de microgravité prolongée (**Figure 58**). L'intolérance orthostatique est donc la résultante de plusieurs dégradations ponctuelles de la fonctionnalité de certains systèmes physiologiques : le système cardiovasculaire principalement. Cette intolérance orthostatique a donc des causes cardiovasculaires (déficit de la vasoconstriction dans le territoire splanchnique et des membres inférieurs, augmentation de la compliance des veines des membres inférieurs,...) et non-cardiovasculaires (manque de stimulation otolitique,...). L'étiologie complexe de l'intolérance orthostatique est donc qualifiée de multifactorielle (Convertino VA, 1998).

V-2-1) Causes cardiovasculaires de l'intolérance orthostatique post-microgravité V-2-1-1) Diminution des résistances périphériques

A la suite d'expositions prolongées à la microgravité, l'altération de la vasoconstriction dans les membres inférieurs va se traduire par une moins bonne augmentation du rapport « flux cérébral / flux fémoral » (Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2012b), et même du rapport « flux cérébral / flux fémoral + flux splanchnique » (Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008), ce qui expliquera un maintien très peu efficace du flux cérébral observé chez les astronautes à leur retour sur Terre, lors de la mise en position orthostatique (intolérance orthostatique post-microgravité). En effet en position orthostatique, l'inefficace diminution des débits fémoraux et splanchniques va provoquer des stases sanguines dans le territoire splanchnique et dans les membres inférieurs (Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 1995b; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008). Cette stase sanguine va être accentuée par l'augmentation anormale de la compliance des veines des membres inférieurs (Arbeille P et al., 1998; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P

microgravité. En conséquence le retour veineux sera donc grandement diminué en position orthostatique, le maintien du flux cérébral sera compromis, et le sujet tombera alors en syncope : c'est l'intolérance orthostatique post-microgravité. Des études ont démontrées une augmentation des résistances vasculaires cutanée lors de test orthostatiques post-microgravité, afin de tenter de compenser (vainement) le déficit de vasoconstriction induit par la microgravité (Navasiolava et al., 2011b).

Par ailleurs, des hypothèses émergent quant aux mécanismes qui sont à l'origine de ce déficit de vasoconstriction périphérique en microgravité. Parmi ces mécanismes suspectés, on trouve une atrophie des cellules musculaires lisses (Convertino VA et al., 2002), ainsi qu'une hypo ou une hyper sensibilité des récepteurs béta-adrénergiques (Convertino VA et al., 2002). Certaines études ont tentés d'expliquer le déficit de la vasoconstriction des membres inférieurs par une altération de la réponse du système nerveux sympathique périphérique (Convertino VA et al., 2002; Kamiya A et al., 2003; Meck JV et al., 2004; Mano T, 2005; Convertino VA et al., 2007). A l'inverse, d'autres études démontrent que l'activité nerveuse sympathique du muscle péronier (« peroneal muscle sympathetic nerve activity » = MSNA) augmentera au repos post-microgravité par rapport au données pré-microgravité (Iwase S et al., 2000; Fu Q et al., 2002; Levine BD et al., 2002). De plus, d'autres études ont clairement établis par mesure du MSNA, que l'activité du système nerveux sympathique périphérique n'est absolument pas diminuée après des expositions à la microgravité (Pawelczyk JA et al., 2001; Arbeille P et al., 2008): en conséquence le déficit de vasoconstriction dans les membres inférieurs, ne peut en aucun cas être expliqué par une altération du système nerveux sympathique périphérique.

V-2-1-2) Augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs

Lors du retour sur Terre (1 Gz) et lors de la mise en position debout (orthostatisme) : l'augmentation de la compliance des veines des membres inférieurs va jouer un rôle dans l'apparition de l'intolérance orthostatique post-microgravité (Convertino VA et al., 1989 ; Arbeille P et al., 1998 ; Liang WB et al., 2002 ; Arbeille P et al., 2007 ; Kerbeci P et al., 2007). En effet, cette-dernière va induire une stase veineuse dans les membres inférieurs, phénomène qui sera aggravé par la non-diminution du flux fémoral (déficit de vasoconstriction) (Herault S et al., 2000 ; Arbeille P et al., 2012b), et par l'augmentation du stockage liquidien dans les tissus des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2005b ; Arbeille P et al., 2007b). La forte diminution du retour veineux qui va en résulter va rendre impossible le maintien correct du flux cérébral, le sujet va tomber en syncope : c'est l'intolérance orthostatique post-microgravité.

V-2-1-3) Augmentation du stockage liquidien dans les tissus des membres inférieurs

Lors du retour à une gravité normale, l'excessive filtration capillaire causée par le séjour en microgravité pourrait bien devenir une difficulté, puisqu'elle provoque un fort stockage liquidien dans les tissus des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2005b; Arbeille P et al., 2007b). Ce stockage liquidien dans les membres inférieurs réduit le retour veineux, et cela sans compter que cette excessive filtration capillaire serait entretenue en position debout par le déficit de vasoconstriction artériolaire juste avant les capillaires, et la pression hydrostatique présente à 1G (Lois sur l'hémodynamique).

V-2-1-4) Diminution de la consommation maximale d'oxygène

Durant toute la période de microgravité, la consommation maximale d'oxygène (VO2 max) restera inchangée (Ferreti G and Capelli C, 2009). Cependant une fois de retour à une gravité Terrestre (1 Gz) à la suite d'une exposition prolongée à la microgravité, il a été démontré une forte chute de la consommation maximale d'oxygène en position orthostatique (Anashkin OD and Beliaev SM, 1982; Gaffney FA et al., 1985; Convertino VA, 1997; Capelli C et al., 2006; Ferreti G and Capelli C, 2009; Bringard A et al., 2010) et ceci essentiellement dans les territoires périphériques (Bringard A et al., 2010). La magnitude de cette diminution de la VO2 dépend de la durée de la période de microgravité (Convertino VA, 1997). Ceci est expliqué par 3 déconditionnements physiologiques : Premièrement, par une altération de l'utilisation et du transfert de l'oxygène en raison de l'augmentation de la stase veineuse dans les membres inférieurs causée par l'augmentation de la compliance des veines des membres inférieurs. Deuxièmement, par le déficit de vasoconstriction des membres inférieurs (Capelli C et al., 2006; Ferreti G and Capelli C, 2009; Bringard A et al., 2010). Troisièmement, par l'atrophie musculaire des membres inférieurs qui a contribué à l'augmentation de la compliance des membres inférieurs dans leur intégralité (Capelli C et al., 2006; Ferreti G and Capelli C, 2009).

En position orthostatique post-microgravité, le retour veineux est donc largement diminué (Convertino VA, 1997). C'est pourquoi le débit cardiaque, le volume d'éjection systolique et la pression artérielle moyenne vont chuter (Gaffney FA et al., 1985; Traon AP et al., 1995; Maillet A et al., 1996; Convertino VA, 1997; Traon AP et al., 1998; Capelli C et al., 2006; Bringard A et al., 2010), ainsi que le flux aortique qui va donc diminuer en conséquence (Arbeille P et al., 2012b), tout comme la distribution maximale d'oxygène artériel vers les différents tissus de l'organisme (Capelli C et al., 2006). Afin de tenter de contrebalancer ces chutes des paramètres hémodynamiques, la fréquence cardiaque va excessivement augmenter, mais en vain (Gaffney FA et al., 1985). Le volume sanguin circulant étant diminué par la stase veineuse contenue dans les membres inférieurs (Convertino VA, 1997), une diminution de la consommation maximale de l'oxygène est donc inévitable (Bringard A et al., 2010). Ainsi le transfert de sang oxygéné vers le cerveau paraît diminué, ce qui s'ajoutant aux autres difficultés rencontrées à maintenir le flux cérébral, va participer à l'intolérance orthostatique post-microgravité.

V-2-1-5) Hypovolémie

L'hypovolémie a longtemps été considérée comme une des causes majeures de l'intolérance orthostatique, puisque des études avaient démontrées qu'un rétablissement de la volémie permettait d'éviter l'augmentation de la fréquence cardiaque et la chute de pression artérielle moyenne lors de test orthostatique (Bungo MW et al., 1985). L'implication de l'hypovolémie dans l'apparition de l'intolérance orthostatique sera plus tard étayée par une étude démontrant qu'une hypovolémie de 5% n'avait pas de responsabilité dans le développement d'une intolérance orthostatique, à l'inverse d'une hypovolémie de 15% qui induisait un effondrement de la pression artérielle moyenne lors de test orthostatique (Hao WY et al., 2000).

Cependant des études plus récentes ont prouvées que même si la volémie était rétablie à la suite d'une période d'exposition à la microgravité, une intolérance orthostatique était tout de même développée (Millet C et al., 2000; Waters WW et al., 2005). Ainsi aujourd'hui la majorité de la communauté scientifique ne considère pas l'hypovolémie comme une cause majeure de l'intolérance orthostatique à la suite d'une exposition de la microgravité. Toutefois il est tout de même dit que « l'hypovolémie est nécessaire mais pas suffisante pour induire une intolérance orthostatique » (Millet C et al., 2000).

V-2-1-6) Diminution de la contractilité cardiaque

A la suite d'une exposition prolongée à la microgravité, la diminution de la contractilité cardiaque qui en résulte est significativement associée au développement de l'intolérance orthostatique post-microgravité (Koenig SC et al., 1998).

V-2-1-7) Anémie

Les sujets ayant séjournés pendant une période prolongée en microgravité vont présenter un état anémié à leur retour à une gravité normale (Udden MM et al., 1995; Alfrey CP et al., 1996b). Cette anémie post-microgravitaire est due à la diminution de l'hémoconcentration, ce qui signifie une diminution de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine sanguine (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003; Grigoriev AI et al., 2004b).

En post-microgravité, il y a donc une altération du transport de l'oxygène. C'est pourquoi on peut supposer que le transfert de sang oxygéné vers le cerveau sera également diminué. Et donc bien que la littérature scientifique n'ait pas encore mis en relation par expérimentation l'anémie post-microgravité avec l'intolérance orthostatique post-microgravité, on est en droit de supposer qu'un lien existe entre elles et que l'anémie post-microgravité puisse participer au phénomène d'intolérance orthostatique post-microgravité.

V-2-2) Causes non-cardiovasculaires de l'intolérance orthostatique postmicrogravité

La microgravité prolongée induit une diminution de la stimulation de l'appareil vestibulaire, des otolithes et des mécanorécepteurs de la nuque, étant donné que les mouvements de la tête sont moins fréquents pour les astronautes du fait de la possibilité pour eux de se déplacer dans les 3 dimensions à l'intérieur des modules spatiaux (Yates BJ and Kerman IA, 1998). Or, des études ont démontrées que la stimulation de l'appareil vestibulaire des otolithes et des mécanorécepteurs de la nuque avait une influence significative sur le système cardiovasculaire et sur la distribution sanguine périphérique (Normand H et al., 1997; Yates BJ et al., 2000; Tobal N et al., 2002).

En effet, la diminution de la fréquence des flexions de la tête, et donc une diminution de la stimulation de l'appareil vestibulaire, va provoquer une diminution de la vasoconstriction au niveau des membres inférieurs (Herault S et al., 2002). Rappelons que ce déficit de vasoconstriction est justement une des causes du développement de l'intolérance orthostatique post-microgravité (Arbeille P et al., 2008; Arbeille P et al., 2012b). Ainsi la diminution de la stimulation otolithique va également participer à la genèse de l'intolérance orthostatique post-microgravité.

VI) Contremesures cardiovasculaires en microgravité

Nous avons vu que l'exposition à la microgravité provoque des déconditionnements cardiovasculaires (hypovolémie, atrophie myocardique, distensibilité veineuse, déficit de vasoconstriction,...) dont on ne connaît peu ou pas le degré de réversibilité. A leur retour à une gravité terrestre (1 Gz) des troubles majeurs invalides les astronautes pendant et /ou après les missions spatiales, tels que l'intolérance orthostatique post-microgravité, la diminution nette de leur capacité à l'effort ; lesquelles peuvent altérer leur sécurité, leur santé ainsi que leur productivité ... (Convertino V and Hoffler GW, 1992; Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996).

Des contremesures cardiovasculaires sont donc indispensables à réaliser au cours de ces missions spatiales. L'élaboration des contremesures est un des objectifs prioritaires de la recherche en médecine spatiale (Convertino V and Hoffler GW, 1992). La réalisation de celles-ci occupe une grande partie du temps de vol des astronautes. Ces contremesures cardiovasculaires sont essentiellement physiques, mais également pharmacologiques (Pavy-Le Traon A et al., 2007). Elles sont testées en condition de microgravité réelle et simulée dans le but d'évaluer leur efficacité pour maintenir la physiologie cardiovasculaire de l'astronaute au plus près de son niveau terrestre, et pour réduire les effets néfastes de la microgravité lors des missions spatiales.

VI-1) LBNP, exercice aérobie et exercice résistif

Le LBNP (« lower body negative pressure ») (**Figure 70**) consiste à placer la partie inférieure du corps d'un humain dans un caisson où la pression est inférieure de 10 à 60 mmHg à la pression atmosphérique (celle-ci équivaut à 760 mmHg en moyenne). Cette contremesure cardiovasculaire a prouvée son efficacité grâce au transfert liquidien qu'elle induit vers les membres inférieurs. Ainsi le LBNP permet d'une part de simuler la position orthostatique sur Terre, forçant ainsi la stimulation du baroréflexe périphérique, et d'autre part de réduire la stase veineuse thoraco-céphalique (Guëll A et al., 1990; Fortney SM, 1991; Guëll A et al., 1991; Sun XQ et al., 2003). Le LBNP est capable à lui seul de réduire l'ampleur de plusieurs des déconditionnements cardiovasculaires induits par la microgravité. Grâce à lui, il est même possible de prémunir totalement l'astronaute contre la diminution du volume du ventricule cardiaque gauche (Arbeille P et al., 1992). Le LBNP seul permet également une nette amélioration du déficit de vasoconstriction des membres inférieurs et du territoire rénal (Arbeille P et al., 1996), il permet aussi de limiter la diminution du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque durant les périodes de microgravité (Sun XQ et al., 2003).

Citons à présent l'exercice résistif, qui consiste à produire un effort contre une résistance mécanique (**Figure 71**) et qui est destiné à prémunir l'astronaute de l'atrophie musculaire (Mounier et al., 2009; Alkner BA et al., 2004). Toutefois l'exercice musculaire va également avoir un rôle dans la protection du système cardiovasculaire, notamment en limitant l'hypovolémie, que ce soit par une utilisation pendant la période de microgravité (Maillet A et al., 1996) ou par une utilisation intensive après la période de microgravité (ex : 24 heures d'exercice intensif pour un bedrest de 16 jours) (Convertino VA et al., 1996; Engelke KA et al., 1996). L'exercice résistif va également limiter le déficit de vasoconstriction splanchnique (Arbeille et al., 2005). Cette contremesure d'exercice résistif, peut être associée au LBNP, ce qui permettra la limitation de l'hypovolémie, et limitera également la chute de la pression artérielle moyenne lors de test orthostatique post-microgravité (Traon AP et al., 1995). Par ailleurs, l'exercice isotonique et isométrique sont également capable de réduire puis de stabiliser le phénomène d'hypovolémie (Greenleaf JE et al., 1977) (**Figure 71**).

Citons aussi la contremesure cardiovasculaire de l'exercice aérobie comme le vélo-ergomètre (**Figure 72**) et le tapis roulant (**Figure 73**). Il est bien souvent combiné au LBNP et à l'exercice résistif. En effet l'association du LBNP avec l'exercice aérobie (vélo-ergomètre, tapis roulant) et l'exercice résistif est une triple combinaison efficace de contremesures cardiovasculaires (**Figure 75**) puisqu'elle permet : de limiter le déficit de vasoconstriction splanchnique et des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2007; Edgell H et al., 2007; Hughson RL et al., 2007; Arbeille P et al., 2008; Arbeille P et al., 2012b), de limiter l'augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008b; Arbeille P et al., 2012b), de limiter l'augmentation de stockage liquidien dans les tissus des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2008b). L'association « LBNP - exercice aérobie - exercice résistif » permet également de limiter l'augmentation de la fréquence cardiaque, la diminution du volume d'éjection systolique (Edgell H et al., 2007; Hughson RL et al., 2007; Guinet P et al., 2009), ainsi que la diminution du flux aortique (Arbeille P et al., 2012b) qui sont observées lors des tests orthostatiques post-microgravité. Par ailleurs, l'association de l'exercice aérobie (vélo-ergomètre) avec la centrifugation (fauteuil à centrifugeuse) (**Figure 76**) est effective contre le déconditionnement cardiovasculaire imputable à une exposition à la microgravité (Vil'-Vil'iams IF and Shul'zhenko EB, 1980).

VI-2) Brassards de cuisses

Les brassards de cuisses (« thigh cuff ») (**Figure 74**), ont pour fonction d'exercer une pression d'environ 30 mmHg autour des cuisses afin de retenir une quantité importante de sang veineux dans les membres inférieurs, limitant ainsi le déplacement des fluides corporels (« fluidshift ») qui tendent à se diriger vers la région thoraco-céphalique dès le début de l'exposition à la microgravité (Arbeille P et al.,

1999 ; Pavy-Le Traon A et al., 2001). Ces brassards de cuisses vont permettre de mimer une distribution sanguine semblable à celle observée sur Terre (Lindgren KN et al., 1998).

Ils vont ainsi permettre de limiter l'augmentation soudaine du retour veineux et donc de limiter l'induction du réflexe de Bainbridge à destination cardiaque qui se traduira par une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque lors des premières instant des vols spatiaux (Arbeille P et al., 1995b; Petersen LG et al., 2011). Ces brassards de cuisses vont également permettre de limiter l'hypovolémie causée par le réflexe de Bainbridge à destination rénale (Arbeille P et al., 1995b; Custaud MA et al., 2000; Millet C et al., 2000; Pavy-Le Traon A et al., 2001), mais également de limiter le déficit de vasoconstriction splanchnique, mésentérique, rénale et périphérique (Arbeille P et al., 1995b; Arbeille P et al., 1996), de réduire l'augmentation des sections des veines jugulaires (Arbeille P et al., 1999 ; Herault S et al., 2000) et ainsi réduire le risque d'apparition d'œdèmes cérébraux (Lindgren KN et al., 1998), et enfin pour finir, de limiter la diminution de la pente baroréflexe (Custaud MA et al., 2000). De plus ces brassards de cuisses vont permettre de limiter l'augmentation de la fréquence cardiaque lors de test orthostatique post-microgravité (Pavy-Le Traon A et al., 2001). Notons que l'utilisation des brassards de cuisses va augmenter la section des veines fémorale et poplitée durant les vols spatiaux (Arbeille P et al., 1999 ; Herault S et al., 2000).

VI-3) Solution saline

La contremesure cardiovasculaire par solution saline (« salin loading ») consiste en l'absorption ou l'injection d'un volume d'eau salée dans le but de rétablir la volémie qui a été diminuée par une exposition à la microgravité (Bungo MW et al., 1985; Lathers CM and Charles JB, 1994; Waters WW et al., 2005). Cette contremesure par solution saline est à effectuer juste avant la fin de l'exposition à la microgravité comme notamment la réentrée de l'astronaute dans l'atmosphère terrestre (Bungo MW et al., 1985), ou encore comme le dernier jour de microgravité simulée par bedrest (Waters WW et al., 2005). La limitation de l'hypovolémie va permettre une limitation de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la chute de pression artérielle moyenne durant les tests orthostatiques post-microgravité (Bungo MW et al., 1985). Cette contremesure solution saline, a parfois été couplée de manière efficace au LBNP: les effets de cette association a bien permis de limiter l'hypovolémie (plus efficace qu'avec la solution saline seule), mais ces effets bénéfiques disparaissent après 18 heures (Hyatt KH and West DA, 1977). Par ailleurs une autre contremesure existe: la contremesure hydrique (« water loading »). Cette dernière permet notamment une prévention de l'apparition de l'hypovolémie (Chaĭka AM and Balakhovskiĭ IS, 1982).

VI-4) Hypergravité

Les contremesures physiologiques par hypergravité utilisent le principe de la force centrifuge (Vernikos J, 1997). Ainsi les sujets sont soumis à différentes contraintes hypergravitaires allant en moyenne de +2/+3Gz (Figure 76). Des études ont démontrées que l'utilisation des contremesures par centrifugation dans le cadre de la médecine spatiale va permettre une protection du système cardiovasculaire du sujet en microgravité face au déconditionnement cardiovasculaire classiquement induit, permettant ainsi une meilleure tolérance orthostatique post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004), ainsi qu'une meilleure capacité à l'exercice post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004). Des études menées par l'armée de l'air Américaine (USAF) ont démontrées que les pilotes de chasse présentaient une réponse cardiovasculaire améliorée tout au long des cycles d'hypergravité répétés qu'ils subissaient allant parfois jusqu'à +9 Gz, (Leverett SD Jr and Burton RR, 1979) et que cette amélioration était due à une meilleure vasoconstriction, un meilleur retour veineux et un meilleur baroréflexe, ces-derniers paramètres étant stimulés par l'exposition répétées à l'hypergravité (Lalande S and Buick F 2009, Scott JP et al., 2013). De fait, des études ont démontrées que la contremesure par gravité artificielle avait bien un effet bénéfique contre le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité (Young LR and Paloski WH, 2007), il a ainsi pu être observé une prévention par hypergravité des déconditionnements du contrôle de l'autonomie cardiaque, de la régulation baroréflexe, ainsi qu'une prévention partielle de l'état hypovolémique (Iwasaki KI et al., 2001). Les contremesures cardiovasculaires par hypergravité peuvent parfois être associées à d'autres contremesures cardiovasculaires. Ainsi l'association d'accélération avec de l'exercice physique et de la solution saline va produire des effets cardiovasculaires prophylaxiques effectifs traduit par une augmentation de la pression hydrostatique sanguine, une activation des mécanismes responsable du retour veineux, une stimulation des systèmes qui régulent hormones diurétiques et antidiurétiques, ainsi qu'une restauration des paramètres hémodynamiques, de la balance fluide/électrolyte et de la coagulation sanguine (Shulzhenko EB et al., 1977). De plus, l'association de l'exercice aérobie (vélo-ergomètre) avec la centrifugation (fauteuil à centrifugeuse) permet une protection partielle contre le déconditionnement cardiovasculaire imputable à une exposition à la microgravité (Vil'-Vil'iams IF and Shul'zhenko EB, 1980). La contremesure par centrifugation à également des effets préventifs face au déconditionnement musculaire (Young LR and Paloski WH, 2007), notamment en permettant une augmentation de la charge musculo-squelettique (Shulzhenko EB et al., 1977). Actuellement aucun effet secondaire négatif n'a été mis en relation avec l'utilisation de la contremesure physiologique par hypergravité (Young LR and Paloski WH, 2007).

VI-5) ECS

La contremesure cardiovasculaire ECS (« elastic compression stockings ») quant à elle permet efficacement de limiter l'augmentation du stockage liquidien dans les tissus superficiels des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2007b), grâce à un phénomène de compression cutané.

VI-6) Pharmacologie cardiovasculaire

Des contremesures pharmacologiques visant à protéger le système cardiovasculaire lors d'exposition à la microgravité vont également être utilisées en parallèle des contremesures physiques citées ci-avant. Des sympathomimétiques agonistes alpha-adrénergiques comme la midodrine (Ramsdell CD et al., 2001; Convertino VA, 2005; Shi SJ et al., 2011) et la vasopressine (Convertino VA, 2005) vont être utilisés pour augmenter la vasoconstriction périphérique. Dans ce même but, des dextroamphétamines vont permettre d'augmenter la libération de noradrénaline (Vernikos J et al., 1991). De l'atropine sera utilisée afin d'inhiber le système parasympathique cardiaque lors des tests orthostatiques (Vernikos J et al., 1991; Lathers CM and Charles JB, 1994). L'hypovolémie pourra être limitée par des minéralocorticoïdes (fludrocortizone, désoxycorticostérone) qui vont provoquer une rétention sodique (Vernikos J et al., 1991; Lathers CM and Charles JB, 1994; Vernikos J and Convertino VA, 1994), ou par l'absorption de boisson contenant de forte concentration d'électrolytes provoquant ainsi une réabsorption hydrique au niveau des néphrons rénaux (Convertino VA, 2005). Par ailleurs dans les années 1970, l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques (URSS) a utilisée un inhibiteur de la recapture synaptique de la dopamine (sinocarb) afin de prévenir la diminution de la consommation maximale d'oxygène post-microgravité simulée par immersion sèche (Anashkin OD and Beliaev SM, 1982).

VI-7) La supplémentation en Acides Aminés

La prise journalière de compléments nutritionnels, principalement des acides aminés, a été testé afin de savoir si cette dernière avait un effet protecteur sur le système cardiovasculaire. Il s'est avéré que la supplémentation en acides aminés n'avait strictement aucun effets protecteurs significatif sur le système cardiovasculaire (Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008; Arbeille P et al., 2012b), même si cependant ils peuvent raisonnablement palier à l'atrophie musculaire observée en microgravité (Mounier et al., 2009).

VI-8) Perspectives pour les vols spatiaux interplanétaires

Bien que de manière générale les contremesures physiques et pharmacologiques permettent de palier raisonnablement aux effets nocifs de la microgravité sur les différents systèmes physiologiques (cardiovasculaire, nerveux, osseux, musculaire,...); pour le moment un vol spatial de très longue durée visant à rallier d'autre planète (ex : Mars) connaîtrait encore trois facteurs limitant. Le premier serait l'exposition aux fortes radiations cosmiques durant toute la durée du voyage, le deuxième serait la trop grosse masse d'eau, de nourriture et d'oxygène qu'il faudrait emporter (environ 8 tonnes par astronautes pour une année), le troisième pourrait être l'apparition de conflits liés à la situation psychologique due au confinement prolongé (Gaucquelin-Kock G and Gharib C, 2011).

VII) Outils d'observation du système cardiovasculaire en microgravité

VII-1) Les techniques conventionnelles

Les mesures des modifications morphologiques et fonctionnelles du système cardiovasculaire en microgravité réelle sont réalisées en vol orbital (= site isolé) grâce à des méthodes non-invasives et peu consommatrices d'énergie, telles que l'électrocardiogramme (Bringard A et al., 2010), la tonométrie artérielle (Kuriyama K et al., 2000), l'échographie (Bungo MW et al., 1987; Arbeille P et al., 1992; Arbeille P et al., 2001) (Figure 77), le Doppler (Arbeille P, 1997; Arbeille P et al., 2001) (Figure 78), la pléthysmographie (Herault S et al., 2000; Belin de Chantemèle E et al., 2004) (Figure 79), le tensiomètre au doigt ou au bras (Figure 80), la prise de sang et analyse sanguine (Alfrey CP et al., 1996; Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003 Grigoriev AI et al., 2004b; De Santo NG et al., 2005; Morukov VB et al., 2010) (Figure 81). Certaines d'entre elles doivent être pratiquées par un expert médical ou un astronaute spécialement formé. Des méthodes plus sophistiquées comme le scanner et l'IRM sont utilisées lors d'expériences en microgravité simulée en milieu hospitalier (ex : bedrest, immersion sèche).

VII-2) Une technique d'avenir: la télé-échographie

L'échographie-Doppler est un examen de première intention, non-invasif et indolore qui permet entre autres choses d'observer avec précision certains paramètres du système cardiovasculaire. Cet outil nécessite cependant un apprentissage manuel intense pour qu'un astronaute puisse l'utiliser lors de son vol spatial. Peu d'astronaute sont donc assez qualifiés dans le domaine échographique pour pouvoir effectuer sans aide un diagnostic médical sur lui-même ou sur l'un des membres de son équipage.

Un concept d'échographie à distance a été proposé par le Professeur Philippe Arbeille (« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) du CHRU Trousseau de Tours, France ») : « la Télé-échographie». La télé-échographie est aujourd'hui un outil majeur à la réalisation future des diagnostics et des soins médicaux sur un site isolé comme la « Station Spatiale Internationale (ISS) », sans que la présence sur les lieux d'un expert en imagerie ultrasonore ne soit indispensable (Vieyres et al., 2003). Un examen télé-échographique peut être réalisé par deux protocoles différents :

- la télé-échographie en temps différé. (Figure 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 et 97)
- la télé-échographie robotisée en temps réel. (Figure 82)

VII-2-1) La télé-échographie en temps différé

Cette technique de télé-échographie en temps différé s'effectue grâce à une méthode spécifique de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D différée.

Dans un premier temps, l'opérateur non-échographiste (ex : par un astronaute sur la « *Station Spatiale Internationale (ISS)*») réalise une capture volumique par balayage échographique de la zone anatomique censée contenir l'organe. Cet opérateur non-échographiste aura simplement été formé auparavant pendant environ 1 heure à la réalisation pratique du balayage et de la reconnaissance de certains points anatomiques et formes d'organes.

Puis dans un second temps, les images de l'organe sont par la suite transmise à un expert qui va pouvoir les traiter selon un mode de reconstruction en 3D à l'aide d'un logiciel développé en collaboration avec le laboratoire informatique (CRIP) de l'Université de Paris V dirigée par N.Vincent (logiciel « CNES » Control Navigator Echo Search). Ainsi l'expert pourra donc naviguer dans ce volume échographié auparavant par l'astronaute et chercher le plan de coupe de l'organe nécessaire à la mesure (Arbeille P et al., 2001b, Arbeille P et al., 2014). Cependant cette technique de télé-échographie par le protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, ne permet donc pas la réalisation de l'examen échographique en temps réel, mais en temps différé (**Figure 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 et 97**).

Cette technique a déjà été utilisée sur différents sites isolés :

- Guyane et en Roumanie (suivie médical de patients)
- Mission « Mars 500 » (2010-2011), qui visait à mimer le confinement d'un équipage d'astronautes lors d'un voyage aller-retour de 520 jours vers la planète Mars (Arbeille et al., 2014)
- L'expérience « Vessel Imaging » (2010-2013) qui s'est déroulée à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) », qui visait à évaluer le déconditionnement cardiovasculaires des astronautes en mission (Arbeille et al., 2015).

La technique de capture volumique par balayage échographique de la zone anatomique censé contenir l'organe, mais sans faire appel par la suite à la reconstruction 3D; a été utilisé dans le suivi médical des athlètes de haut niveau situés sur un site géographiquement isolé (Kwon D et al., 2007). Ces athlètes de haut niveau pratiquaient eux-mêmes le balayage échographique, et avaient pour cela reçu la même formation aux bases de l'échographie (environ 1 heure) que celle suivie par les astronautes de l'agence spatiale Américaine (« NASA »). Cette technique a donc bien pour but de permettre la réalisation d'examens échographiques par une personne non-formée à la pratique d'examens ultrasonores.

VII-2-2) La télé-échographie robotisée en temps réel

La technique de télé-échographie robotisée en temps réel va permettre à un expert en imagerie ultrasonore de pouvoir effectuer à distance un examen échographie en temps réel sur un patient géographiquement localisé sur un site isolé.

Pour ce faire un bras robotisé muni d'une sonde échographique est présent auprès du patient sur le site isolé. Ce bras robotisé est commandé à distance par l'expert ultrasonore à l'aide d'une sonde fictive (Figure 82). Cette technique de télé-échographie robotisée a déjà été validée sur des patients géographiquement isolés, distant de plus de 1700 km par rapport à l'expert ultrasonore effectuant en temps réel l'examen échographique à distance (Arbeille P et al., 2003). Par ailleurs l'efficacité de cette technique de télé-échographie robotisée en temps réel a été validée pour l'examen échographique de plusieurs organes (foie, vésicule biliaire, rein, aorte, pancréas, vessie, prostate, utérus) (Arbeille P et al., 2005c). La validation de l'efficacité de la télé-échocardiographie robotisée en temps réel, a récemment eu lieu (Arbeille 2014b). Cette technique de télé-échographie robotisée en temps réel pourrait donc permettre la réalisation d'examen échographique à distance avec des sites isolés terrestres (fixes ou mobiles) et démunis de centres hospitaliers proches (Afrique, Amazonie, Pôle nord, provinces, véhicule de secours, navires en mer, « Station Spatiale Internationale (ISS) »,...) (Arbeille P et al., 2003; Arbeille P et al., 2004). Ainsi, cette technique de télé-échographie robotisée en temps réel trouvera peut-être donc sa place à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » dans le cadre du suivi médical des astronautes en mission et de la recherche en physiologie spatiale. (ArbeilleP et al., 2001b; Arbeille P et al., 2003; Arbeille P et al., 2004).

Matériels et Méthodes

(communs aux 3 parties de la Thèse)

L'échographie-Doppler est l'outil utilisé pour chacune des 3 études expérimentales de cette Thèse, afin d'étudier les effets cardiovasculaires respectifs du confinement, de la microgravité réelle prolongée et de la microgravité simulée de courte durée (avec et sans contremesures hypergravitaires). Voici donc un rappel sur le principe physique de l'échographie-doppler et les outils nécessaires à cet examen (sondes, échographes,...)

I) L'échographie

I-1) Le principe de l'échographie

L'échographie est un examen médical non-invasif, non-irradiant et indolore, très souvent utilisé comme examen de première intention. Il a l'avantage de pouvoir être renouvelé un grand nombre de fois sans aucunes séquelles pour le sujet. Le principe de l'échographie est basé sur l'utilisation de la physique des ultrasons, afin de visualiser les différents organes et vascularisations d'un sujet. Les ultrasons sont des sons dont la fréquence est supérieure à 20 000 Hz, ils sont donc inaudibles par l'oreille humaine.

L'examen s'effectue à l'aide d'une sonde à cristaux piézo-électrique, capable de transformer des ondes électriques en ondes acoustique et inversement. Cette réversibilité permet donc à la sonde piézo-électrique de jouer le rôle d'émetteur et de récepteur. Les cristaux piézo-électriques sont donc la source d'émission d'ondes ultrasonores qui vont se diriger vers l'intérieur du corps du sujet, à condition que leurs passages soient optimisés par l'application d'un gel échographique à base d'eau, appliqué entre la sonde et la surface de la peau du sujet. Les ondes ultrasonores vont se réfléchir sur les différentes structures (interfaces) qu'elles vont rencontrer, que ce soit les feuillets des vaisseaux, les structures des organes, les divers types de tissus (conjonctif, musculaire,...).

Chacune des structures rencontrées par les ondes ultrasonores, a un coefficient de réflexion qui lui est unique. En effet, un ultrason dont l'onde incidente se propage dans un milieu puis rencontre une structure, va voir une de ses parties qui va être transmise (ondes transmise) et une autre partie qui sera réfléchie (onde réfléchie) (Figure 83). Le coefficient de réflexion de la structure rencontrée par l'onde incidente de l'ultrason, correspond au rapport de l'énergie de l'onde réfléchie sur l'onde incidente. Donc à chaque fois qu'une onde ultrasonore traverse une structure, une partie sera donc réfléchie : on appelle cela : « le principe de rétrodiffusion des ultrasons ». Cette onde ultrasonore réfléchie (écho) se redirige alors vers la sonde échographique (piézo-électrique) qui va alors la transformer en une information électrique (Figure 83). Cette information électrique va ensuite être traduite par « pixel » sur l'image échographique, dont la brillance sera définit par l'échogénicité de la structure étudiée. Ainsi une image échographique sera constituée par la somme des multitudes d'échos renvoyés vers la sonde depuis les différentes structures rencontrées par l'onde ultrasonore incidente. La partie de l'onde

qui n'est pas réfléchie lors de la rencontre de la structure (onde transmise), va poursuivre son chemin en profondeur jusqu'à rencontrer une autre structure et à nouveau une autre partie sera réfléchie (onde réfléchie), pendant qu'une partie continuera son chemin, et ainsi de suite... Ainsi le temps qui séparera le moment de l'émission de l'onde incidente jusqu'à la réception des différents échos, va pouvoir nous renseigner sur la profondeur, la largeur, la longueur de la structure étudiée (organe, vaisseau,...).

Les structures de type « liquidienne » (sang, bile, urine,...) sont hypo-échogènes, et sont donc traduites en noire sur l'image échographique. En revanche les structures de type « solide » (organe, vaisseau, calcul rénal, plaque d'athérome, calcification, ...) sont hyper-échogènes, et sont donc visualisées de manière très brillante. En effet, sur une structure solide, un maximum de l'onde incidente sera réfléchi. Ainsi les structures solides (leurs contours, leurs contenus,...) seront très bien visibles lors d'un examen échographique. Les différents tissus ont une impédance acoustique très voisine entre eux, cependant les organes contenant du gaz (poumon, tube digestif,...) sont mal visualisés lors d'un examen ultrasonore, ce qui rend par exemple les échographies abdominales plus complexes que les échographies des troncs supérieurs aortiques, et des membres inférieurs ou supérieurs.

I-2) L'échographe

L'échographe est le nom de l'appareil permettant la réalisation d'un examen échographique. Il est déplaçable et parfois même portable (**Figure 84**). Un échographe est constitué d'un écran vidéo, et d'un tableau de commande, ainsi que de différentes sondes échographiques (**Figure 85**). Ces sondes fonctionnent selon différentes fréquences, ce qui les rend respectivement spécifiques. Ainsi il existe plusieurs types de sondes : abdominale, superficielle, 3D vasculaire, 3D abdominale, endocavitaire, cardiaque, troncs supérieurs aortiques,... (**Figure 85**). L'échographiste peut incliner la sonde de diverses façons, et peut ainsi réaliser des coupes transversales ou longitudinales (**Figure 86**). Ces deux types de coupes vont permettre une appréciation optimale des caractéristiques de la structure échographiée (organe, vaisseau,...).

II) Le Doppler

De nos jours, l'échographie est presque systématiquement couplé au Doppler, on parle donc d'échographie-Doppler. Le Doppler utilise le même principe que l'échographie (rétrodiffusion des ultrasons) mais cette fois-ci sur une cible en mouvement, ce qui va permettre l'utilisation de l'effet Doppler qui correspond à la variation de fréquence produite par une source d'ultrasons en mouvement. Ce sont justement ces variations de fréquence qui permettent de calculer la vitesse. Le Doppler est

l'outil indispensable qui va permettre une évaluation de certains paramètres hémodynamique du système cardiovasculaire étant donné que le sang est un tissu conjonctif, certes liquide, mais qui contient bien entendu des particules en mouvements (cellules sanguines,...). Le Doppler utilise donc la rétrodiffusion des ultrasons sur des éléments en mouvements, ainsi l'analyse du spectre Doppler va permettre :

- l'évaluation de la vitesse circulatoire des particules en mouvements (hématies dans le sang) au cours du cycle cardiaque ;
- la détermination du profil d'écoulement de ces flux (laminaire, turbulent,...);
- la détermination du sens des flux sanguin dans les vaisseaux étudiés (flux fuyant la sonde ou non,...);
- les indices de résistances artérielles (Figure 87).

Aujourd'hui il existe trois types de Doppler, chacun ayant ses propres particularités : le Doppler continu, le Doppler pulsé, et le Doppler couleur.

Première partie :

« Mission Mars 500 »

Effets cardiovasculaires d'un confinement prolongé de 520 jours.

I) Résumé

OBJECTIF: Le but de cette étude « *Mars 500* » est l'évaluation par échographie des effets cardiovasculaires d'un confinement prolongé de 520 jours, période qui correspond à la durée nécessaire d'un voyage aller-retour vers la planète Mars.

MATERIELS ET METHODES : 6 sujets-volontaires confinés pendant 520 jours dans une réplique de vaisseau spatial en partance simulée pour Mars. Des examens échographiques ont été réalisés par la technique de télé-échographie en temps différé par la méthode spécifique de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D.

RESULTATS: La technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un bon traitement de 80% des données. A été observé une augmentation significative de l'intima-média carotidienne (3-8 mois de confinement: +28%; 11-16 mois: +26%; Post 2 jours: +19%); et une augmentation de l'intima-média de l'artère fémorale (3-8 mois de confinement: +14%; 11-16 mois: +19%; Post 2 jours: +23%). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur des intima-média des artères carotide et fémorale n'exprime plus cette augmentation significative.

CONCLUSION: Des hypothèses raisonnables mais non-vérifiées peuvent être formulées quant à l'étiologie exacte de cette altération cardiovasculaire qui pourrait être la conséquence néfaste d'un stress oxydatif provoqué par le confinement prolongé, ou par une carence en Vitamine D due à l'absence d'ultraviolets solaire lors du confinement. Une conséquence néfaste, puisque l'augmentation de l'épaisseur des intima-média (IMT) est de manière générale considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire et l'expression d'un vieillissement de la paroi vasculaire. Des contremesures antioxydantes ou une supplémentation en Vitamine D pourraient donc s'avérer indispensables dans le cas d'un voyage vers Mars, d'autant plus que d'autres facteurs environnementaux (microgravité, radiations cosmiques...) pourront accentuer la désadaptation physiologique déjà générée par le confinement. Par ailleurs, la technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a prouvé qu'elle avait bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des futurs Marsonautes en mission; et se trouverait donc notamment toute désignée pour être un jour utilisée à bord d'un vaisseau spatial en partance pour la planète Mars.

II) Introduction

Depuis 30 ans, le confinement est au cœur de nombreuses expériences, tels que : « ISEMSI » (Vaernes RJ et al., 1993; Vaernes RJ, 1996), « EXEMSI » (Collet J and Vaernes RJ, 1996; Kass JR et al., 1996; Vaernes RJ, 1996; Vaernes RJ, 1996), « HUBES » (Nichiporuk IA, 1995), « SFINCSS » (Sekiguchi C, 2002), « NEEMO » (Smith SM et al., 2004; Zwart SR et al., 2009), « Mars 105 » (Schneider S et al., 2010; Brashe NA et al., 2011; Nichiporuk IA et al., 2011; Nichiporuk IA et al., 2011; Sandal et al., 2011; Wan L et al., 2011; Vigo DE et al., 2012) (Figure 60, 61, 62, 63, 64).

Des effets physiologiques du confinement ont déjà été observés auparavant tels que : une diminution de la fréquence cardiaque (Vigo DE et al., 2012), une augmentation de la pression artérielle moyenne (Maillet A et al., 1992; Maillet A et al., 1995), une augmentation du stress oxydant et une diminution de certaines défenses antioxydantes (Brazhe NA et al., 2011), une augmentation de certaines hormones comme la rénine, l'aldostérone, l'angiotensine, et l'arginine vasopressine (Maillet A et al., 1992; Maillet A et al., 1995), une augmentation de la créatinine du fait d'une hypohydratation et d'une activité physique moins soutenue (catabolisme musculaire) (Maillet et al., 1992), une disrégulation entre une immunité cellulaire et humorale (Uchakin PN et al., 2006), une perte de poids et d'eau ainsi qu'une augmentation de l'excrétion de sodium (Gunga et al., 1996), une diminution de la rapidité et de l'acuité de la mémoire (Lorenz B et al., 1996)...

L'isolement social chez l'adulte constitue un risque pour la santé cardiovasculaire (Rosanski A et al., 1999; Cacioppo JT and Hawkley LC, 2003), quant à l'isolement social lors de l'enfance, il est corrélé à une augmentation des risques cardiovasculaire à l'âge adulte (Caspi et al., 2006). Un stress physique et émotionnel (pouvant être rencontré lors d'un confinement) est à l'origine d'altérations cardiovasculaires et hémodynamiques (augmentation de la pression artérielle moyenne, augmentation de la rigidité des artères, altération endothéliale et microcirculatoire, modification de la perméabilité des capillaires liée à la formation d'œdème, augmentation des catécholamines, de l'angiotensine II ...) (Plante GE, 2002). En outre, la dépression, la fatigue, la mauvaise humeur, la colère, l'anxiété, la confusion, le stress chronique, (pouvant être rencontré lors du confinement) sont également considérés comme des risques cardiovasculaire sérieux (Rosanski A et al., 1999; Cooper DC et al., 2010).

Des effets psychologiques et comportementaux liés au confinement ont également déjà été observés (Schneider S et al., 2010), dont certains ont un impact sur le système neuroendocrine (Nichiporuk IA et al., 2011) : on parle donc de modifications psychophysiologiques. Le confinement induit une diminution des capacités d'attention (Rizzolatti G et al., 1993; Mecklinger A et al., 1996), une augmentation du temps nécessaire pour la prise de décision et du nombre d'erreurs lors de test, ainsi que de la fatigue (Hockey GRJ and Sauer J, 1996). Le confinement de plusieurs sujets ensemble, implique le mélange des personnalités des différents membres. Des relations vont donc s'établir entre eux, qu'elle soit de type « tension » ou de type « collaboration » (Cazes C et al., 1996; Gushin et al., 1996; Eskov KN et al., 1996; Weiss K and Moser G, 1998; Larina IM

et al., 1999; Tomi LM et al., 2002; Inoue N et al., 2004; Iusupova IK et al., 2004; Sandal GM, 2004). Les traits de caractères des membres de l'équipage confiné, sont donc impérativement à prendre en compte lors de la constitution du dit équipage (Sandal GM et al., 2011). Par ailleurs, les ex-prisonniers de guerre, ayant subis un confinement ont une vie perturbée post-libération (Hunt SC et al., 2008), tandis que le confinement solitaire (isolement) subis par les prisonniers dans les prisons américaines, est une source de risque pour leur santé mentale (Metzner JL and Fellner J, 2010). Ce confinement solitaire (isolement) est actuellement utilisé comme châtiment dans de nombreuses prisons dans le monde et est aujourd'hui pleinement considéré comme une torture (Smith PS, 2008; Gawande A, 2009). En bref, le confinement est donc bien une condition extrême à part entière pour l'homme, au vue des nombreuses modifications psychophysiologiques qu'il peut induire.

En 2010 s'est déroulée la mission « *Mars 500* », qui est la première expérience visant à étudier les effets du confinement pour une durée de 520 jours, ce qui correspond à la durée exacte d'un vol spatial aller-retour vers la planète Mars. Le but de cette expérience « *Mars 500* » est donc d'identifier les effets néfastes d'un voyage vers Mars indépendamment d'une modification de la gravité et des radiations cosmiques, et notamment d'identifier les effets négatifs possibles imputables au confinement de longue durée. Les effets cardiovasculaires du confinement prolongé sur une aussi longue période n'ayant encore jamais pu être étudiés, il est donc impossible de prédire si ce confinement extrême induira des altérations délétères irréversibles pour les astronautes, tel qu'un vieillissement vasculaire accéléré, des performances diminuées pendant et au retour du voyage Martien, l'apparition d'un terrain favorables au développement de maladies cardiovasculaires (athérosclérose,...).

Les conclusions de la mission « *Mars 500* » permettront donc de décider si oui ou non, un voyage vers Mars devra s'accompagner de contremesures adéquates destinées à pallier aux effets cardiovasculaires du confinement prolongé de 520 jours.

III) Matériels et Méthodes

III-1) Présentation de la mission « Mars 500 »

La mission « Mars 500 » menée par l'agence spatiale Russe (« ROSKOSMOS »), et l'agence spatiale Européenne (« ESA ») s'est déroulée à l' « Institut des Problèmes Biomédicaux de Russie (IMBP) » à Moscou sur 6 sujets-volontaires (3 Juin 2010 - 4 Novembre 2011). Cette étude expérimentale « Mars 500 » comprend 520 jours de confinement lesquels correspondent à 250 jours de trajet aller vers la planète Mars, 30 jours de travail sur Mars, et 240 jours de trajet retour (trajet retour plus court car le vaisseau serait plus léger après consommation des réserves de nourriture, de carburant, et d'oxygène).

Cette simulation d'un vol spatial habité aller-retour pour Mars est mimé le plus exactement possible, hormis l'absence de microgravité et de radiations cosmiques (pression partielle d'oxygène : 20.8%; pression partielle de dioxyde de carbone : 0.15%; humidité relative : 40%; température ambiante : 20.5°C). La simulation « *Mars 500* » comprend un décollage fictif pour Mars le 3 Juin 2010, un « amarssissage » fictif sur la planète rouge le 12 Février 2011, un séjour de 30 jours sur le sol martien, un retour vers la Terre prévu pour le 10 Mars 2011 et un atterrissage le 4 Novembre 2011. Le temps de transmission des télécommunications avec les sujets « *Mars 500* » est reproduit en fonction de la distance fictive les séparant de la Terre (environ 20 minutes de délai dans les télécommunications entre Mars et la Terre).

Au cours de ces 520 jours, l'équipage a mené 105 expériences dans les domaines respectifs de la physiologie, psychologie, médecine, biologie, immunologie, biochimie, microbiologie, éthologie, sanitaire et technologique,...

La mission « *Mars 500* » s'est déroulée dans des installations isolées visant à reproduire les parties habitables d'un vaisseau spatial, d'une navette de débarquement sur Mars, et d'une reproduction du sol martien. La partie reproduisant le vaisseau spatial est subdivisée en 3 modules (**Figure 88**) : le module principal de vie « *EC-150* » (150 m3), le module médical « *EC-100* » (100 m3), le module de stockage « *EC-250* » (250 m3). La partie reproduisant le module d'atterrissage est nommé « *EC-50* » (50 m3), quant au simulateur de la surface martienne (1200 m3), il est nommé « *SMS* ». Pour cette mission « *Mars 500* », 11 candidats de diverses nationalités ont étés sélectionnés en Février 2010, lesquels ont subis des tests d'entraînement physiques et psychologiques pendant 3 mois. Seulement 6 d'entre eux ont finalement été sélectionnés comme sujets: la mission « *Mars 500* » comprend donc 6 sujets volontaires.

III-2) Télé-échographie en temps différé

La mission « Mars 500 » comprend un isolement des sujets pour une durée de 520 jours, durée pendant laquelle les 6 sujets « Mars 500 » doivent réaliser sur eux-mêmes de fréquents examens échographiques à l'aide d'un échographe portable. Ceux-ci étant des néophytes dans le domaine de l'échographie, ils ont été formés pendant une demi-heure chacun à la réalisation d'examen télé-échographique en temps différé par la méthode spécifique basée sur la capture volumique par simple balayage de la cible avec la sonde échographique. Cette technique a pour but de permettre la réalisation d'examens échographiques par une personne non-formée à la pratique d'examens ultrasonores.

Les sujets « *Mars 500* » disposaient donc d'une cartographie des zones de peau indiquant où trouver la fenêtre acoustique de chaque organe, avec une probabilité supérieure à 85% (**Figure 89**). Lorsque le

sujet « Mars 500 » a trouvé la fenêtre acoustique (vue partielle de l'organe), il a placé la sonde perpendiculairement à la peau, puis il a incliné la sonde échographique de -45 ° à +45 ° et a capturé les images générées au cours de ce balayage échographique (Figure 90). Dans certains cas, notamment pour les vaisseaux sanguins, le sujet « Mars 500 » pouvait également effectuer une translation de haut en bas avec la sonde échographique à la place du balayage échographique (Figure 91). La série d'images qui va résulter de ce balayage ultrasonore de l'organe (-45° à +45°) et/ou de cette translation échographique, va ensuite pouvoir être envoyée à l'agence spatiale Européenne (« ESA ») qui les communiquera à un centre expert (« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale, Tours, France »), puis les images seront converties en format JPEG à l'aide du logiciel « Virtual Dub » et numérotées en fonction de leur ordre d'apparition (Figure 92). Cette série d'images JPEG a ensuite été analysée soit par le logiciel CNES (« Control Navigator Echo Search ») si les images proviennent d'un balayage angulaire échographique (Figure 93, 94 et 95), ou soit par le logiciel CNIS (« Control Navigator Image Search ») si les images proviennent d'une translation échographique (Figure 96 et 97). Ces deux logiciels ont été développés par l' « Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) » en collaboration avec le « Laboratoire informatique de l'Université Paris V (CRIP), dirigée par N.Vincent ».

Dans ces logiciels CNES et CNIS, les coordonnées de chaque point situé sur chaque vue native ont été calculées et stockées dans le format d'une matrice cubique (**Figure 93**). Parce que les images ont été acquises lors d'un mouvement de balayage ou d'une translation échographique, la distance entre deux points de deux images consécutives à la profondeur maximale est beaucoup plus importante que pour les deux points superficiels. Ainsi, dans le but de réduire les zones avec peu d'informations qui augmentent avec la profondeur, l'extrapolation (interpolation) ont été faites entre les points de plans adjacents au même niveau. Ainsi les logiciels CNES (**Figure 94 et 95**) et CNIS (**Figure 96 et 97**) vont permettre de créer un plan virtuel qui sera déplaçable à l'intérieur de la matrice cubique : cela va permettre à l'expert d'enquêter sur n'importe quelle partie du volume échographié et sélectionner la vue appropriée pour le diagnostic, alors que le sujet « *Mars 500* » non-formé à l'échographie n'aurait pas pu la trouver seul en manœuvrant la sonde échographique.

III-3) Sujets

Les 6 sujets « *Mars 500* » étaient des hommes sains de nationalités diverses, âgés de 26 à 38 ans, avec un poids moyen de 83.5 +/- 3 kg, une taille moyenne de 170 +/-6 cm. Ils seront identifiés par un numéro d'anonymat allant de 5001 à 5006 lors de la présentation des résultats qui suivra.

III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés

Tout au long de cette simulation de confinement d'une période de 520 jours (3 Juin 2010 - 4 Novembre 2011), des mesures des différents paramètres cardiovasculaires des 6 sujets « Mars 500 » ont étés réalisés par échographie (**Figure 99**). Une première session d'échographie (Pre) a été réalisée le 28 Avril 2010 à Moscou par les membres de l'« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) », c'est à dire 1 mois avant le début de leur confinement dans les modules du vaisseau spatial Martien factice (**Figure 99**). D'autres sessions d'échographies ont été réalisées par les 6 sujets « Mars 500 » eux-mêmes à 6 reprises durant la période de confinement de 520 jours (3 mois, 6 mois, 8 mois, 11 mois, 13 mois et 16 mois après le début de la mission : 3m, 6m, 8m, 11m, 13m, 16m). Une dernière session d'échographie (Post2) a été réalisée le 6 Novembre 2011, c'est-à-dire 2 jours après la fin des 520 jours de confinement par les membres de l'« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) » à Moscou (**Figure 99**). Ces examens échographiques réalisés au cours de la mission « Mars 500 », ont permis de mesurer les paramètres cardiovasculaires suivants (**Figure 100**) :

- section de la veine porte (PV diam, PV area)
- sections du rein droit (RK area)
- diamètre et section de l'artère carotide (CC diam, CC area), épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT)
- section de la veine jugulaire (JV area)
- diamètre et section de l'artère fémorale superficielle (Fa diam, Fa area), épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT)
- section de la veine fémorale superficielle (Fv area)
- diamètre et section de l'artère tibiale postérieure (Tib a diam, Tib a area)
- section de la veine tibiale postérieure (Tib v area)

A partir des clichés échographiques obtenus par capture volumique et reconstruction 3D, la mesure des paramètres désirés a été effectuée par le logiciel « Paint » (relevé des coordonnés de chaque point situé aux limites de la structure à mesurer). Les calculs ont étés effectués par le logiciel « Excel ».

III-5) Analyse statistique

L'analyse statistique utilisée était une analyse des mesures répétées de la variance (ANOVA), à 1 facteur. La variable testée étant l'effet de la durée de confinement (mois). Les résultats de l'ANOVA ont été validés par des tests post-hoc de Tukey. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Sigma Stat 3 (SigmaStat 3.5, Systat Software Inc, Chicago, IL).

IV) Résultats

IV-1) Résultats des mesures échographiques

IV-1-1) Mesures des intima-média carotidienne et fémorale

IV-1-1-1) Intima-média de l'artère carotide

Par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre), on observe une augmentation significative de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) tout au long des 520 jours de confinement (3-8 mois : +28% ; 11-16 mois : +26%) ainsi que 2 jours après la fin du confinement (Post 2days : +19%) (**Figure 101**). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide n'exprime plus cette augmentation significative (**Figure 101**).

Le rapport du diamètre carotidien sur l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC diam / CC IMT) diminue significativement par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre) pendant les 520 jours de confinement (3-8 mois : -24% ; 11-16 mois : -24%) et 2 jours après la fin du confinement (Post 2 days: -16%) (**Figure 102**). Cette diminution n'est plus significative 6 mois après la fin du confinement (**Figure 102**).

IV-1-1-2) Intima-média de l'artère fémorale

Par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre), on observe que l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) a tendance à augmenter significativement pendant les 520 jours de confinement (3-8 mois : +14% ; 11-16 mois : +19%), ainsi que 2 jours après la fin du confinement (Post 2 days: +23%) (**Figure 103**). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale n'exprime plus cette augmentation significative (**Figure 103**).

Le rapport du diamètre de l'artère fémorale superficielle sur l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa diam / Fa IMT) diminue significativement par rapport aux valeurs pré-confinement pendant les 520 jours de confinement (3-8 mois : -21%) ; 11-16 mois : -20%), et 2 jours après la fin du confinement (Post 2 days: -17%) (**Figure 104**). Cette diminution n'est plus significative 6 mois après la fin du confinement (**Figure 104**).

IV-1-2) Mesures artérielles

Par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre), on n'observe pas de changement significative de la section de l'artère carotide (CC area), de l'artère fémorale superficielle (Fa area), et de l'artère tibiale postérieure (Tib a area) ; pendant les 520 jours de confinement ainsi que 2 jours et 6 mois après la fin du confinement (3-8m, 11-16m, Post 2 days, Post 6 months). Dans ces mêmes périodes, le rapport du diamètre carotidien sur le diamètre de l'artère fémorale superficielle (CC diam / Fa diam) est également resté inchangé en comparaison avec les valeurs pré-confinement (Pre).

IV-1-3) Mesures veineuses

Par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre), on n'observe pas de changement significatif de la section de la veine porte (PV area) et de la jugulaire (JV area) pendant les 520 jours de confinement, ainsi que 2 jours et 6 mois après la fin du confinement (3-8m, 11-16m, Post 2 days, Post 6 months). On n'observe pas non-plus de changement significatif de la section de la veine fémorale superficielle (Fv area), et de la veine tibiale postérieure (Tib v area) pendant les 520 jours de confinement, ainsi que 2 jours et 6 mois après la fin du confinement (3-8m, 11-16m, Post 2 days, Post 6 months).

IV-1-4) Mesures rénales

Par rapport aux valeurs pré-confinement (Pre), on n'observe pas de changement significatif des sections rénales (RK area) pendant les 520 jours de confinement, ainsi que 2 jours et 6 mois après la fin du confinement (3-8m, 11-16m, Post 2 days, Post 6 months).

IV-2) Télé-échographie en temps différé

80% des données échographiques recueillies par les 6 sujets « *Mars 500* » à l'aide de la méthode spécifique de la télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, étaient de qualité suffisante pour être traité.

V) Discussion

V-1) Augmentation d'épaisseur des intima-média carotidienne et fémorale

L'augmentation d'épaisseur des intima-média artérielles (IMT) est généralement considérée comme un facteur de risque à l'apparition de plaques d'athéromes, lesquelles pouvant conduire au développement de l'athérosclérose, maladie cardiovasculaire responsable d'infarctus et d'ischémie cardiovasculaire. Toutefois aucune relation n'a été établie entre l'existence d'une intima-média augmentée et l'existence de plaque d'athérome, et encore moins avec l'importance de ces plaques (De Labriolle et al., 2009). Donc pour l'instant l'augmentation des intima-média est considérée comme l'expression du vieillissement de la paroi artérielle. Rappelons que les sujets « Mars 500 » ne sont porteurs d'aucune des pathologies connues comme susceptibles d'induire une augmentation des intima-média telles que le diabète de type II (Brohall G et al., 2006; Alizadeh A et al., 2012), l'hypertension artérielle (Zielinski T et al., 2007; Owolabi MO and Agunloye AM, 2012), l'hypoxie chronique par apnée du sommeil (Szabóová E et al., 2007; Monneret et al., 2010)... De plus ce remaniement significatif des feuillets artériels qui est survenue à la suite de ce confinement de longue durée, s'est développé malgré le fait que les sujets n'ont subis aucuns changements de température ambiante, de pression partiel d'oxygène, de pression partiel de dioxyde de carbone, d'humidité relative,... La littérature scientifiques nous permet toutefois de formuler des hypothèses raisonnables mais non-vérifiées quant à l'étiologie de cette augmentation des feuillets vasculaires intima-média à la suite de ce confinement de 520 jours.

Première hypothèse: L'augmentation d'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) et de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) observée au cours de la mission « Mars 500 », pourrait être liée à une augmentation du stress oxydant lors de ce confinement de 520 jours. Le long confinement de 520 jours a été une condition extrême pour l'organisme, tout à fait propice à l'apparition d'un stress oxydant au même titre que toutes les autres conditions extrêmes pour l'homme sont également génératrices de stress oxydatif, telles que la microgravité (Stein TP and Leskiw MJ, 2000; Stein TP, 2002; Yang TB et al., 2003; Smith SM et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012), l'exposition aux radiations (Mothersill C and Seymour C, 2006; Weiss JF and Landauer MR, 2000; Weiss JF and Landauer MR, 2009), les milieux hypoxiques (Monneret D et al., 2010), les milieux hyperbares, la vie en altitude, la malnutrition,...

De fait, bien que l'oxygène soit indispensable à la vie et au métabolisme, c'est également une espèce chimique très réactive (instable), qui sera à l'origine d'espèces pro-oxydantes que sont les radicaux libres appelés les ROS (« reactive oxygen species »), lesquels sont produits principalement au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais également au niveau des microsomes, des peroxysomes, ou peuvent encore être dû à l'auto-oxydation du glucose. Ces ROS vont cibler diverses

macromolécules, provoquant ainsi la création d'adduits protéiques, d'adduits lipidiques, d'adduits ADN,... Ces adduits instables vont induire des perturbations cellulaires pouvant provoquer proliférations et différenciations cellulaires ou encore des apoptoses (Noaman E et al., 2002; Rizzo AM et al., 2012).

Il faut également savoir que le stress oxydant est capable de provoquer des inflammations chroniques (et inversement) mais ces mécanismes sont encore très peu connus (Wadley et al., 2012; Ambade A et al., 2012). De récentes études ont démontrées qu'une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation, induisait une augmentation significative des intima-média (IMT) chez l'enfant (Ece A et al, 2006; Reinehr T et al., 2006). D'autres études chez l'enfant ont également démontré qu'une augmentation de l'inflammation liée à une altération du statut pro-oxydant et antioxydant avait également pour conséquence une augmentation de l'épaisseur des intima-média (Giannini C et al., 2008). Par ailleurs d'autres études confirment qu'un traitement antioxydant permet d'éviter cette augmentation des intima-média face à un stress oxydant chronique (Nanayakkara PWB et al., 2007).

Ainsi l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) et de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) lors de la mission « Mars 500 » pourrait être favorisée par un stress oxydant généré par le confinement lui-même, ce qui expliquerait pourquoi 6 mois après la fin du confinement l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale et de l'artère carotide reviennent à la normale : ce phénomène n'est donc pas irréversible. Malheureusement aucun dosage des marqueurs biologiques d'un possible stress oxydant n'a pu être réalisé pendant la mission « Mars 500 ». Cependant une augmentation du stress oxydatif et du taux d'oxyhémoglobine sanguine, ainsi qu'une chute de certaines défenses antioxydantes avait été démontrées lors de l'expérience précédente sur le confinement « Mars 105 » (Brazhe NA et al., 2011). Par ailleurs, l'évolution des statuts psychologiques des sujets pourrait apporter des informations quant à leur état de stress général, pouvant influer sur le stress oxydatif. Ainsi, à l'avenir et en prévision d'un voyage vers Mars, des contremesures antioxydantes pourraient être envisagées (Nanayakkara PWB et al., 2007), d'autant plus que dans la perspective d'un voyage vers Mars, le confinement de longue durée serait une source de stress oxydant à laquelle s'additionneraient probablement plusieurs autres sources pro-oxydatives telles que : la microgravité (Stein TP and Leskiw MJ, 2000; Stein TP, 2002; Yang TB et al., 2003; Smith SM et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012), et les radiations cosmiques... (Mothersill C and Seymour C, 2006; Weiss JF and Landauer MR, 2000; Weiss JF and Landauer MR, 2003; Weiss JF and Landauer MR, 2009). S'il s'avère que le stress oxydant développé lors du confinement est impliqué dans ce remaniement des feuillets artériels, le stress oxydatif serait donc un syndrôme à part entière qu'il faudrait gérer à l'aide de contremesures antioxydantes lors d'un voyage spatial vers Mars afin de palier à une augmentation des intima-média et à d'autres effets pas encore démontrés au niveau cardiaque par exemple. Par exemple l'amifostine est un agent radioprotecteur antioxydant qui a l'avantage de n'avoir que très peu d'effets secondaires, et a déjà été utilisé par la médecine spatiale

pour neutraliser les radicaux libres créé par le stress oxydant formé à la suite d'une exposition aux radiations (Weiss JF and Landauer MR, 2009).

Deuxième hypothèse: Les sujets étant enfermés dans le complexe de simulation « Mars 500 », ils ne bénéficiaient que de lumières artificielles (néons) et ne pouvaient donc pas bénéficier des ultraviolets de la lumière solaire. Or il est connue que les ultraviolets solaires de type B (UV-B) sont indispensables à la production de la Vitamine D (Cicarma E et al., 2009; Biniek K et al., 2012; Bogh MK, 2012), ellemême synthétisée au niveau cutané. Ainsi, même si cela est une hypothèse invérifiable, la littérature nous permet raisonnablement de supposer que l'augmentation d'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) et de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) observée au cours de la mission « Mars 500 », pourrait être liée à une carence en Vitamine D, elle-même causée par une carence en ultraviolets solaire de type B (UV-B). En effet des études antérieures ont réussi à démontrer qu'une carence en Vitamine D pouvait provoquer une augmentation des intima-média carotidienne (CC IMT) (Van de Luijtgaarden KM et al., 2012), ainsi qu'une augmentation des risques des maladies artérielles périphériques (Chua GT et al., 2011 ; Gaddipati VC et al., 2011). Cette hypothèse expliquerait pourquoi l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) et de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) des sujets « Mars 500 » revient à la normale 6 mois après le confinement normale : à nouveau notons bien que ce phénomène est réversible. Une carence en Vitamine D lors d'un vol spatial vers Mars pourrait donc éventuellement constituer un sérieux risque pour la santé cardiovasculaire des astronautes, et dans ce cas une supplémentation de la Vitamine D pourrait peut-être constituer une contremesure adéquate.

V-2) Absence de modifications des sections artérielles

Les sections de l'artère carotide (CC diam, CC area), de l'artère fémorale (Fa diam, Fa area) et de l'artère tibiale postérieure (Tib a diam, Tib a area) n'ayant subi aucun changement significatif, on peut en conclure que l'hémodynamique périphérique est resté stable lors de des 520 jours de confinement. Ce qui est probablement lié à la présence lors de la mission « *Mars 500* » d'une gravité normale (1 Gz) et d'un maintien d'une activité physique lors des 520 jours de confinement.

V-3) Absence de modifications de la veine porte-hépatique

Les sections de la veine porte (PV area) n'ayant subi aucun changement significatif, on peut en déduire que l'hémodynamique splanchnique n'a pas été modifié durant les 520 jours de confinement. Cela s'explique une nouvelle fois par la présence d'une gravité normale (1 Gz) et d'une activité physique normale lors de la mission « *Mars 500* ».

V-4) Absence de modifications du rein droit

L'absence de modification du diamètre transversal du rein (1 RK), indique qu'il n'y a pas eu de stase liquidienne au niveau rénal au cours des 520 jours de confinement. Ceci s'explique à nouveau par la présence d'une gravité normale (1 Gz) et d'une activité physique normale lors de la mission « *Mars* 500 ».

V-5) Absence de modifications veineuses des membres inférieurs et de la jugulaire

Les sections veineuses des membres inférieurs comme la veine fémorale (Fv area) et la veine tibiale postérieure (Tib v area) n'ont subi aucun changement significatif, tout comme la section de la veine jugulaire (JV area) durant toute la durée des 520 jours de confinement. Cela est probablement lié à l'absence de microgravité lors de la mission « *Mars 500* », et au maintien de l'activité physique tout au long du confinement.

V-6) Télé-échographie vasculaire en temps différé

Grâce à la méthode spécifique de télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, les sujets « *Mars 500* », bien que néophytes en matière d'échographie ont pu effectuer sur eux-mêmes des examens ultrasonores pendant leurs 520 jours de confinement. Notons que 80% des données échographiques obtenues ont été exploitables. La validation de l'efficacité de cette technique avait déjà pu être observée sur des sites isolés notamment en Guyane et en Roumanie. Cette technique a également été utilisée pour la réalisation des examens échographiques de l'expérience « *Vessel Imaging* » à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » (Arbeille P et al., 2015). Elle trouve donc bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des Marsonautes en mission ; et se trouverait donc toute désignée pour être un jour utilisée à bord d'un vaisseau spatial en partance pour la planète Mars.

VI) Conclusion

Premièrement, le confinement de longue durée (correspondant à un vol spatial de 520 jours à destination de la planète Mars) a eu un effet négatif sur le système cardiovasculaire des Marsonautes, qui s'est traduit par une augmentation de l'intima-média carotidienne (3-8 mois de confinement: +28%; 11-16 mois: +26%; Post 2 jours: +19%); et une augmentation de l'intima-média de l'artère fémorale (3-8 mois de confinement: +14%; 11-16 mois: +19%; Post 2 jours: +23%). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur des intima-média des artères carotide et fémorale n'exprime plus cette augmentation significative. Des hypothèses raisonnables mais non-vérifiées peuvent être formulées quant à l'étiologie exacte de cette altération cardiovasculaire qui pourrait être la conséquence néfaste d'un stress oxydatif provoquée par le confinement prolongé, ou d'une carence en Vitamine D due à l'absence d'ultraviolets solaire de type B (UV-B) lors du confinement. Une conséquence néfaste, puisque l'augmentation de l'épaisseur des intima-média (IMT) est de manière générale considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire et l'expression d'un vieillissement de la paroi vasculaire. Des contremesures antioxydantes ou une supplémentation en Vitamine D pourraient donc s'avérer indispensables dans le cas d'un voyage vers Mars, d'autant plus que d'autres facteurs environnementaux (microgravité, radiations cosmiques...) pourront accentuer la désadaptation physiologique générée par le confinement. Deuxièmement, la technique de télééchographie à distance en temps différé, réalisé grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un bon traitement de 80% des données de l'expérience « Mars 500 ». La validation de l'efficacité de cette technique avait déjà pu être observée sur des sites isolés notamment en Guyane et en Roumanie, mais l'expérience « Mars 500 » a prouvé que cette technique avait bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des Marsonautes en mission ; et se trouverait donc toute désignée pour être un jour utilisée à bord d'un vaisseau spatial en partance pour la planète Mars.

Seconde Partie:

«Vessel Imaging »

Effets cardiovasculaires de la microgravité réelle prolongée (6 mois, Station Spatiale Internationale)

I) Résumé

OBJECTIF : Le but de cette étude est l'évaluation par échographie des effets cardiovasculaires d'une exposition prolongée à la microgravité réelle (6 mois).

MATERIELS ET METHODES: 10 sujets-astronautes ont effectués chacun un séjour de 6 mois à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* ». Des examens échographiques ont été réalisés par la technique de télé-échographie à distance en temps différé par la méthode spécifique de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D.

RESULTATS: La technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un bon traitement de 93% des données. A été observé une augmentation pendant et après le vol spatial, de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotidienne (15 jours: +15%, 4-5.5 mois: +15%, Post 4 jours: +12%). Pendant le vol spatial, l'intima-média de l'artère fémorale augmente également de manière significative (15 jours: +17%, 4-5.5 mois: +15%), mais revient aux valeurs pré-microgravité 4 jours Post vol spatial. A été également observe une augmentation significative de la section de la veine porte-hépatique pendant toute la période de microgravité (15 jours: +38%, 4-5.5 mois: +45%); une augmentation significative du volume de la veine jugulaire (15 jours: +150%, 4-5.5 mois: +165%); le ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) augmente significativement pendant toute la période de microgravité (15d: +69%, 4-5.5m: +69%). Parallèlement a été observé une diminution significative des sections des veines des membres inférieurs comme la veine tibiale postérieure (15 jours: -44%, 4-5.5 mois: -52%), et les veines gastrocnémiennes (15 jours: -68%, 4-5.5 mois: -59%). Aucune modification de la section rénale, de la section de l'artère carotide, de la section de l'artère fémorale, n'ont été observées pendant ou après l'exposition à la microgravité.

CONCLUSION: Un séjour de 6 mois à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » a induit un remaniement des feuillets artériels de l'artère carotide et de l'artère fémorale. Une nouvelle repartition sanguine s'est opérée en direction des régions thoraco-céphaliques tout au long de l'exposition à la microgravité. Cette nouvelle repartition sanguine thorcocéphalique se localisait de manière plus importante dans la région céphalique que dans la région thoracique. L'efficacité de la technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, justifie à nouveau son utilisation dans le cadre de la médecine spatiale et du suivi médicale des astronautes sur un site isolé comme la « Station Spatiale Internationale (ISS) ».

II) Introduction

Depuis de nombreuses années les agences spatiales développent la médecine spatiale dans le but de protéger leurs astronautes des déconditionnements physiologiques imputables à la microgravité (Berry CA et al., 1973; Greenleaf JE et al., 1984; West JB, 2000; Aubert AE et al., 2005; Berry CA et al., 2009) **(Figure 53)**.

Bien que la médecine spatiale dispose de la possibilité d'établir des expériences en microgravité simulée que ce soit par bedrest (Gharib C et al., 1992; Hughson RL et al., 1993; Maillet et al., 1996; Pavy-Le Traon A et al., 2007; Arbeille P et al., 2008) (Figure 51), par immersion sèche (Kozlovskaia IB et al., 1984; Navasiolava NM et al., 2010; Navasiolava NM et al., 2011) (Figure 50), par immersion mouillée (Epstein M et al., 1989; Miki K et al., 1989), ou encore par suspension animale (Stevens L et al., 1999, Nemirovskaya T and Shenkman BS, 2002; Shenkman BS et al., 2004b) (Figure 52); la recherche en physiologie spatiale se déroule également bien entendu en microgravité réelle que ce soit par vols paraboliques (25 secondes de microgravité / paraboles, 30 paraboles / vol) (Beckers F et al., 2003; Petersen LG et al., 2011; Liu J et al., 2012; Schneider S et al., 2013b) (Figure 44 et 49), par les capsules spatiales dédiées à l'expérimentation animal (environ 5 semaines de microgravité) comme les biosatellites Russes de la classe « Bion » (Burkovskaia TE and Korol'kov VI, 2003) (Figure 48 et 49), par les vaisseaux spatiaux Russes « Soyouz » (jusqu'à 10 jours de microgravité) (Figure 21 et 49), et enfin par les vaisseaux spatiaux Chinois « Shenzhou » (5 à 7 jours de microgravité) (Figure 22 et 49). Pour autant le meilleur moyens d'étude de la microgravité réelle prolongée reste bien entendu la « Station Spatiale Internationale (ISS) » en orbite stationnaire stable autour de la Terre (15 jours à 14 mois de microgravité) (Arbeille P et al., 1992; Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Arbeille P et al., 2001; Hughson RL et al., 2012) (Figure 39 et 49).

Par ailleurs la recherche en médecine spatiale étudie particulièrement le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité. Sur Terre et en position orthostatique, les fluides corporels sont dirigés vers les membres inférieurs où il va donc se former une stase sanguine qui va être réduite grâce à des mécanismes neuro-hormonaux bien connues. Alors qu'au contraire, en microgravité le sang « ne pèse plus », et va donc adopter une nouvelle répartition localisée dans la région thoraco-céphalique (« fluidshift ») (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) (Figure 57). C'est bien ce « fluidshift » qui va induire divers désadaptations cardiovasculaires chez l'astronaute, et induire lors de son retour sur Terre le développement d'une intolérance orthostatique post-microgravité se traduisant par l'apparition soudaine de syncopes lors de la mise en position orthostatique. L'utilisation de contremesures cardiovasculaires en microgravité est donc devenue indispensable à pratiquer par les astronautes lors de leur vol spatiaux.

III) Matériels et Méthodes

III-1) Présentation de l'expérience « Vessel Imaging »

Les travaux de construction de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » ont débutés en 1998 et ont été totalement achevés en 2012 (**Figure 39**). Cette station est le fruit de la collaboration des agences spatiales de multiples nations (USA, Russie, France, Canada, Japon,...). L' « ISS » a d'abord été occupée en permanence par trois astronautes depuis 2000, puis par 6 astronautes à partir de 2009. L'« ISS » offre à ses passagers un volume pressurisé de 900 m³ dont 400 m³ sont habitables. L'« ISS » est en orbite circulaire stable à 350-400 km d'altitude, à une vitesse de 27 000 km/h, et est ravitaillée régulièrement par différents modules cargos capable de s'arrimer (« ATV » Européen, « HTV » Japonais, « Progress » Russe...) (**Figure 41**).

L'« ISS » est le lieu de nombreuses recherches fondamentales sur les effets de la microgravité (physiologiques, physiques, dynamique des fluides, biologiques,...). Ces expériences scientifiques ont lieu sur les trois modules de recherche se trouvant sur l'« ISS » : le laboratoire « Colombus » (Europe), le laboratoire « Destiny » (USA), le laboratoire « Kibo-JEM » (Japonais) (Figure 40). L'expérience « Vessel Imaging » est une des études de la physiologie cardiovasculaire en microgravité effectuée de 2010 à 2013 à bord du laboratoire « Colombus » de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Elle comprend l'étude échographique des effets cardiovasculaires de la microgravité réelle prolongée sur 10 sujets-astronautes lors d'un vol spatial de 6 mois chacun. L'expérience « Vessel Imaging » a débutée le 14/05/2010 et a pris fin le 17/05/2013, et a ainsi permit le recueil de données échographiques vasculaires récoltées sur les 10 sujets-astronautes qui se sont relayés sur la « Station Spatiale Internationale (ISS) » durant trois années entières (Figure 105).

III-2) Télé-échographie en temps différé

L'expérience « Vessel Imaging » comprend un vol spatial de 6 mois pour chacun des 10 sujets-astronautes. Pendant leurs 6 mois de vol respectif, les sujets-astronautes « Vessel Imaging » doivent réaliser sur eux-mêmes de multiples examens échographiques, à l'aide d'un échographe portable présent à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Ceux-ci étant des néophytes dans le domaine de l'échographie, ils ont été formés pendant une demi-heure chacun à la réalisation d'examen télé-échographique en temps différé par la méthode spécifique basée sur la capture volumique par simple balayage de la cible avec la sonde échographique. Cette technique a pour but de permettre la réalisation d'examens échographiques par une personne non-formée à la pratique d'examens ultrasonores.

Les sujets-astronautes « Vessel Imaging » disposaient donc d'une cartographie des zones de peau indiquant où trouver la fenêtre acoustique de chaque organe, avec une probabilité supérieure à 85% (Figure 89). Lorsque le sujet-astronaute « Vessel Imaging » a trouvé la fenêtre acoustique (vue partielle de l'organe), il a placé la sonde perpendiculairement à la peau, puis il a incliné la sonde échographique de -45 ° à +45 ° et a capturé les images générées au cours de ce balayage échographique (Figure 90). Dans certains cas, notamment pour les vaisseaux sanguins, le sujetastronaute « Vessel Imaging » pouvait également effectuer une translation de haut en bas avec la sonde échographique à la place du balayage échographie (Figure 91). La série d'images qui va résulter de ce balayage ultrasonore de l'organe (-45° à +45°) et/ou de cette translation échographique, va ensuite pouvoir être envoyée à l'agence spatiale Européenne (« ESA ») qui les communiquera à un centre expert (« Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale, Tours, France »), puis les images seront converties en format JPEG à l'aide du logiciel « Virtual Dub » et numérotées en fonction de leur ordre d'apparition (Figure 92). Cette série d'images JPEG a ensuite été analysée soit par le logiciel CNES (« Control Navigator Echo Search ») si les images proviennent d'un balayage échographique (Figure 93, 94 et 95), ou soit par le logiciel CNIS (« Control Navigator Image Search ») si les images proviennent d'une translation échographique (Figure 96 et 97). Ces deux logiciels ont été développés par l' « Unité de Médecine et de Physiologie Spatiale (UMPS) » en collaboration avec le « Centre de Ressources et d'Innovation Pédagogique de l'Université Paris V (CRIP) ».

Dans ces logiciels CNES et CNIS, les coordonnées de chaque point situé sur chaque vue native ont été calculées et stockées dans le format d'une matrice cubique (Figure 93). Parce que les images ont été acquises lors d'un mouvement de balayage ou d'une translation échographique, la distance entre deux points de deux images consécutives à la profondeur maximale est beaucoup plus importante que pour les deux points superficiels. Ainsi, dans le but de réduire les zones avec peu d'informations qui augmentent avec la profondeur, l'extrapolation (interpolation) ont été faites entre les points de plans adjacents au même niveau. Ainsi les logiciels CNES (Figure 94 et 95) et CNIS (Figure 96 et 97) vont permettre de créer un plan virtuel qui sera déplaçable à l'intérieur de la matrice cubique : cela va permettre à l'expert d'enquêter sur n'importe quelle partie du volume échographié et sélectionner la vue appropriée pour le diagnostic, alors que le sujet-astronaute « Vessel Imaging » non-formé à l'échographie n'aurait pas pu la trouver seul en manœuvrant la sonde échographique.

III-3) Sujets

Les 10 sujets-astronautes de l'expérience « *Vessel Imaging* », étaient des hommes et des femmes sains de diverses nationalités, âgés de 43 à 57 ans. Ils seront identifiés par un numéro d'anonymat allant d'ISS-01 à ISS-10 lors de la présentation des résultats qui suivra.

III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés

Pour chacun des 10 sujets-astronautes, des mesures des différents paramètres cardiovasculaires ont été réalisées par échographie :

- 21 jours avant le vol spatial, en position couché (Pre Supine),
- au 15^{ème} jour du vol spatial (15d),
- au 115^{ème} jour du vol spatial (115d),
- au 135^{ème} jour du vol spatial (135d),
- 15 jours avant la fin du vol spatial (R-15),
- 4 jours après le vol spatial, en position couché (Post Supine).

Les données échographiques obtenues au 115^{ème} jour du vol spatial, au 135^{ème} jour du vol spatial (135d), et 15 jours avant la fin du vol spatial (R-15) vont être regroupés et présenté lors des résultats qui vont suivre comme étant les données recueillies : entre 4 et 5.5 mois de vol spatial (4-5.5m) (**Figure 106**).

Ces examens échographiques réalisés au cours de l'expérience « *Vessel Imaging* », ont permis de mesurer les paramètres cardiovasculaires suivants (**Figure 107**):

- section de la veine porte-hépatique (PV area)
- section de l'artère carotide (CC area), épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT)
- volume de la veine jugulaire (JV volume)
- section de l'artère fémorale superficielle (Fa area), épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT)
- section de la veine fémorale superficielle (Fv area)
- section de la veine tibiale postérieure (Tib v area)
- section des veines gastrocnémiennes (Gast area)

A partir des clichés échographiques obtenus par capture volumique et reconstruction 3D, la mesure des paramètres désirés a été effectuée par le logiciel « Paint » (relevé des coordonnés de chaque point situé aux limites de la structure à mesurer). Les calculs ont étés effectués par le logiciel « Excel ».

III-5) Transfert liquidien de type orthostatique

Chaque sujet-astronaute a subi 2 sessions de mesure échographique en position couchée puis assise, avant et après leur vol spatial. La comparaison des mesures en position couché puis en position assise permet de mesurer la réponse des vaisseaux explorés lors d'un transfert liquidien vers les membres

inférieurs tel que produit un test orthostatique (**Figure 106**). Lors de ces 2 sessions de mesure en position couchée puis assise ont été mesurés les paramètres cardiovasculaires suivants (**Figure 107**):

- section de la veine porte-hépatique (PV area)
- volume de la jugulaire (JV volume)
- section de la veine fémorale superficielle (Fv area)
- section de la veine tibiale postérieure (Tib v area)
- section des veines gastrocnémiennes (Gast area)

Ainsi il sera possible de quantifier et comparer les dilatations des veines (PV area, FV area, JV area, Tib v area, Gast area) lors du changement de position couché/assis avant et après un séjour de 6 mois en microgravité

III-6) Analyse statistique

L'analyse statistique utilisée était une analyse des mesures répétées de la variance (ANOVA), à 1 facteur. La variable testée étant l'effet de la durée d'exposition à la microgravité réelle (mois). Les résultats de l'ANOVA ont été validés par des tests post-hoc de Tukey. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel « XLstat ».Par ailleurs l'analyse statistique utilisée pour la comparaison des paramètres vasculaires entre les tests orthostatiques avant et après le vol spatial ; était des tests de Student précédés d'un test de Fischer réalisés avec le logiciel « R » (version 2.15.0) et confirmés par le logiciel «Toolpack Excel ».

IV) Résultats

IV-1) Mesures échographie-Doppler

IV-1-1) Intima-média carotidienne et fémorale

IV-1-1-1) Intima-média de l'artère carotide

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotidienne (CC IMT) augmente chez tous les sujets-astronautes de manière significative pendant toute la période de microgravité (15d: +15%, 4-5.5m: +15%), ainsi que 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine: +12%) (**Figure 108**).

IV-1-1-2) Intima-média de l'artère fémorale

En comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa IMT) augmente également significativement, pendant toute la période de microgravité (15d: +17%, 4-5.5m: +15%). Toutefois les valeurs reviennent aux valeurs de base Pre-microgravité 4 jours après le vol spatial (Post Supine) (**Figure 109**).

IV-1-2) Veine porte-hépatique

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que la section de la veine porte (PV area) augmente également chez tous les sujets-astronautes de manière significative pendant toute la période de microgravité (15d: +38%, 4-5.5m: +45%), Aucune modification n'est observée 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine) (**Figure 110**).

Par ailleurs, par rapport aux valeurs de base obtenue lors changement de position couché/assis prémicrogravité, on observe que le pourcentage de réduction de la section de la veine porte (PV area) ne subit aucune modification significative lors du changement de position couché/assis post-microgravité.

IV-1-3) Veine jugulaire

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que le volume de la veine jugulaire (JV volume) augmente significativement pendant toute la période de microgravité (15d: +150%, 4-5.5m: +165%). Toutefois 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine), le volume de la veine jugulaire est revenu à ces valeurs pré-microgravité (Pre Supine) (**Figure 112**).

Par ailleurs, par rapport aux valeurs de base obtenue lors du changement de position couché/assis, on observe que le pourcentage de réduction de la veine jugulaire (JV area) ne subit aucune modification lors du changement de position couché/assis post-microgravité.

IV-1-4) Ratio jugulaire / veine porte -hépatique

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que le ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) augmente significativement pendant toute la période de microgravité (15d: +69%, 4-5.5m: +69%). Toutefois 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine), le ratio du volume de la veine

jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) est revenu à ces valeurs prémicrogravité en position couchée (Pre Supine) (**Figure 113**).

IV-1-5) Mesure de la veine fémorale

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que la section de la veine fémorale (FV area) augmente significativement pendant toute la période de microgravité (15d: +93%, 4-5.5m: +141%). Toutefois 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine), la section de la veine fémorale est revenue à ces valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine) (**Figure 114**).

Par ailleurs, par rapport aux valeurs de base obtenue lors du changement de position couché/assis prémicrogravité, on observe que le pourcentage de distensibilité de la section de la veine fémorale (FV area) ne subit aucune modification lors du changement de position couché/assis post-microgravité.

IV-1-6) Mesures de la veine tibiale postérieure

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on observe que la section de la veine tibiale postérieure (Tib v area) diminue significativement pendant toute la période de microgravité (15d : -44%, 4-5.5m : -52%). Toutefois 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine), la section de la veine tibiale postérieure est revenue à ces valeurs prémicrogravité en position assise (Pre Supine) (**Figure 115**).

Par ailleurs, par rapport aux valeurs de base obtenue lors du changement de position couché/assis prémicrogravité, on observe que le pourcentage de distensibilité de la section de la veine tibiale postérieure (Tib v area) ne subit aucune modification lors du changement de position couché/assis post-microgravité.

IV-1-7) Mesures des veines gastrocnémiennes

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre supine), on observe que la section des veines gastrocnémiennes (Gast area) diminue significativement au 15^{ème} jour du vol spatial (15d: -68%). Cette-dernière tend nettement à diminuer à 4-5.5 mois de vol spatial, mais de manière non-significative (4-5.5m: -59%). Aucune modification n'est observée 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine) (**Figure 116**).

Par ailleurs, par rapport aux valeurs de base obtenue lors du changement de position couché/assis prémicrogravité, on observe que le pourcentage de distensibilité de la section des veines gastrocnémiennes (Gast area) ne subit aucune modification lors du changement de position couché/assis post-microgravité.

IV-1-8) Mesures artérielles

Par rapport aux valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), on n'observe pas de changement significative de la section de l'artère carotide (CC area), ni de la section de l'artère fémorale superficielle (Fa area) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), ainsi que 4 jours après la fin du vol spatial en position couchée (Post Supine). Dans ces mêmes périodes, le rapport du diamètre carotidien sur le diamètre de l'artère fémorale superficielle (CC diam / Fa diam) est également resté inchangé.

IV-2) Télé-échographie en temps différé

93% des données échographiques recueillies par les 10 sujets « Vessel Imaging » à l'aide de la méthode spécifique de de télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, étaient de qualité suffisante pour être traité. Les résultats des mesures échographiques qui vont suivre sont donc issus de ces 93%. Les 7% de données échographiques qui n'ont pas pu être exploitées sont celles qui auraient dut être recueillies au 135ème jour du vol spatial (135d) et 15 jours avant la fin du vol spatial (R-15) du sujet-astronaute ISS-02, ainsi que les données échographiques qui auraient dut être recueillies au 15ème jour du vol spatial (15d) chez le sujet-astronaute ISS-03. Ces données échographiques n'ont pas pus être recueillies en raison d'une panne technique pure et simple de l'échographe présent à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Après la mise hors service du premier échographe, un second échographe est devenu opérationnel sur la « Station Spatiale Internationale (ISS) » lors du ravitaillement quelques mois plus tard par le module « ATV » Européen capable de s'arrimer à la station.

V) Discussion

V-1) Augmentation d'épaisseur des intima-média carotidienne et fémorale

Rappelons qu'en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), il a été observé chez tous les sujets-astronautes une augmentation significative des intima-média carotidienne et fémorale (CC IMT) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m). Cette augmentation de l'IMT est resté présente 4 jours après le vol spatial en position couchée (Post Supine), néanmoins les valeurs de l'IMT fémorale sont revenus à des valeurs de bases lors de cette période de 4 jours Post vol spatial (**Figure 108 et 109**).

Par conséquent, deux possibilités peuvent être proposées à la cause potentielle du changement IMT: (a) L'augmentation IMT observée fait partie d'un processus pathologique induite par le confinement et la microgravité, (b) L'augmentation de IMT fait partie d'une adaptation réversible du système cardiovasculaire aux nouvelles conditions environnementales.

Rappelons d'une part que les sujets-astronautes ne sont porteurs d'aucune des pathologies cardiovasculaires susceptibles d'induire une augmentation des intima-média telles que le diabète de type II (Brohall G et al., 2006; Alizadeh A et al., 2012), l'hypertension artérielle (Zielinski T et al., 2007; Owolabi MO and Agunloye AM, 2012), l'hypoxie chronique par apnée du sommeil (Szabóová E et al., 2007; Monneret et al., 2010), Rappelons d'autre part que l'augmentation d'épaisseur des intima-média artérielles (IMT) est généralement considérée comme un facteur de risque quant à l'apparition de plaques d'athéromes, pouvant conduire au développement de l'athérosclérose, maladie cardiovasculaire responsable d'infarctus et d'ischémie cardiovasculaire. De fait la littérature scientifique nous permet de développer plusieurs hypothèses concernant cette augmentation des feuillets artériels carotidiens et fémoraux pendant et après le séjour des sujets astronautes « Vessel Imaging » à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ».

<u>Première hypothèse environnementale – la microgravité prolongée :</u> L'exposition à la microgravité lors de vols spatiaux induit des mouvements de fluides qui peuvent changer les pressions et provoquer des distensions locales de l'artère carotide. Dans un modèle animal de l'exposition à la microgravité, le mouvement de fluide vers la région céphalique induit une augmentation de la pression, qui elle-même a été liée à une augmentation de l'épaisseur de paroi de l'artère cérébrale et une augmentation de sa surface de section transversale et une diminution de l'épaisseur de la paroi de l'artère mésentérique et de la zone de section transversale (Lin LJ et al., 2009). Si les artères humaines réagissent de la même façon à l'exposition à la microgravité, on pourrait s'attendre à une augmentation du diamètre de l'artère

carotide et et de son IMT. Cependant, les résultats de la présente étude « Vessel Imaging », n'ont pas montré une augmentation du diamètre de l'artère carotide et on peut donc peut penser que le changement de diamètre et IMT sont le résultat de deux mécanismes distincts. En outre, la même augmentation a été observée dans les IMT à la fois carotidiennes et fémorales. Comme la pression locale, en raison de mouvements de fluides, augmenterait au niveau de la carotide et diminuerait au niveau fémoral, il semblerait que ce mécanisme ne peut pas avoir contribué au remaniement des IMT carotidiennes et fémorales dans la présente étude. Il peut également être noté que lors de l'expérience de confinement « Mars 500 » où les sujets ne ont pas été exposés à un changement dans l'environnement gravitationnel qui entraînerait des échanges hydriques céphaliques ; ces derniers ont également montré une augmentation de la carotide et l'artère fémorale IMT (Arbeille P et al., 2014). Cette nouvelle appuie la conclusion que les changements de pression locaux en microgravité n'ont pas contribués à la variation observée dans IMT.

Seconde hypothèse environnementale — le stress mental et physique : Le stress mental associé à un environnement potentiellement à haut risque pourrait aussi contribuer au remodelage vasculaire lors de vols spatiaux. Des travaux antérieurs ont rapportés des altérations de propriétés cardiovasculaires par le stress mental et physique (Plante GE et al., 2002). Des études de populations normales ont montrées que l'isolement social des enfants est associé à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire à l'âge adulte (Caspi A et al., 2006) et que l'isolement social des adultes augmente également les facteurs de risque cardio-vasculaire (Caciappo JT and Hawkley LC, 2003) et al., 2009). Le confinement a été démontré comme facteurs pouvant altérer la concentration et augmenter le temps de prise de décision (Hockey GRJ and Sauer J, 1996; Rizolatti G and Peru A, 1993) pouvant conduire à la dépression, l'anxiété ou d'autres troubles mentaux qui peuvent entraîner une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (Cooper DC et al., 2010; Rozanski A et al., 1999). En outre, l'isolement des individus avec des personnalités différentes peut entraîner des tensions et potentiellement générer un grave stress mental (Cazes C et al., 1996; Larina IM et al., 1999). Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'influence du stress mental pendant les vols spatiaux sur les variables cardiovasculaires.

<u>Troisième hypothèse environnementale – le stress oxydant :</u> L'expérience « *Vessel Imaging* » qui a eu lieu à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » comprenait trois conditions dîtes extrêmes pour l'homme : la microgravité réelle prolongée, le confinement de longue durée, et les radiations cosmiques. Or il est connu que l'homme subit une augmentation de son stress oxydatif et une altération de ces défenses antioxydantes lorsqu'il est en présence d'une condition qualifié d'extrêmes pour la physiologie humaine telles que: la microgravité (Stein TP and Leskiw MJ, 2000; Stein TP, 2002; Yang TB et al., 2003; Smith SM et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012), le confinement prolongé (Brazhe NA et al., 2011), les radiations

cosmiques (Mothersill C and Seymour C, 2006; Weiss JF and Landauer MR, 2000; Weiss JF and Landauer MR, 2003; Weiss JF and Landauer MR, 2009).

En effet, rappelons que c'est l'oxygène qui bien qu'il soit indispensable à la vie et au métabolisme, est également une espèce chimique très réactive (instable), qui sera à l'origine d'espèces pro-oxydantes que sont les radicaux libres appelés ROS (« reactive oxygen species = ROS »), lesquels sont produits principalement au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais également au niveau des microsomes, des peroxysomes, ou peuvent encore être due à l'auto-oxydation du glucose. Ces ROS vont cibler diverses macromolécules, provoquant ainsi la création d'adduits protéiques, d'adduits lipidiques, d'adduits ADN,... Ces adduits instables vont induire des perturbations cellulaires pouvant provoquer proliférations, différenciations cellulaires ou encore des apoptoses (Noaman E et al., 2002; Rizzo AM et al., 2012).

Ainsi le stress oxydant est capable de provoquer des inflammations chroniques (et inversement) mais ces mécanismes sont encore très peu connus (Wadley et al., 2012; Ambade A et al., 2012). De récentes études ont démontrées qu'une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation, induisait une augmentation significative des intima-média (IMT) chez l'enfant (Ece A et al, 2006; Reinehr T et al., 2006). D'autres études chez l'enfant ont également démontrées qu'une augmentation de l'inflammation liée à une altération du statut pro-oxydant et antioxydant avait également pour conséquence une augmentation de l'épaisseur des intima-média (Giannini C et al., 2008). D'autres études confirment qu'un traitement antioxydant permet d'éviter cette augmentation des intima-média face à un stress oxydant chronique (Nanayakkara PWB et al., 2007). De plus une augmentation du stress oxydatif et du taux d'oxyhémoglobine sanguine, ainsi qu'une chute de certaines défenses antioxydantes ont été observés chez l'humain lors d'un confinement prolongée (Brazhe NA et al., 2011). Ainsi lors de l'expérience sur les effets cardiovasculaires du confinement à long terme « Mars 500 », il avait été observé une augmentation de l'épaisseur des intima-média et il avait déjà été émis l'hypothèse que ce remaniement des feuillets artériels avait été probablement causé en partie par une augmentation du stress oxydatif (Arbeille et al., 2013).

C'est pourquoi, il est à nouveau raisonnable d'envisager que la hausse du stress oxydatif et la chute des défenses antioxydantes provoquées par les conditions extrêmes confinement à long terme dans les modules la « Station Spatiale Internationale (ISS) » ; soit responsable de l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne observée chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging » lors de leur séjour à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais est malheureusement totalement invérifiable étant donné qu'aucunes mesures du stress oxydatif et des défenses oxydatives n'ont été effectuées par notre équipe de recherche sur les sujets-astronautes « Vessel Imaging ». Toutefois si cette hypothèse s'avérait exacte, des contremesures antioxydantes devront à l'avenir être envisagées (Nanayakkara PWB et al., 2007)

lors des vols spatiaux de longue durée. Le stress oxydant serait donc un syndrome à part entière qu'il faudrait gérer lors des vols spatiaux afin de palier à un remaniement des feuillets artériels. Par exemple l'amifostine est un agent radioprotecteur antioxydant qui a l'avantage de n'avoir que très peu d'effets secondaires, et a déjà été utilisé par la médecine spatiale pour neutraliser les radicaux libres créé par le stress oxydant formé à la suite d'une exposition aux radiations (Weiss JF and Landauer MR, 2009).

Quatrième hypothèse environnementale – La modification de l'activité physique et de la nutrition :

Des changements dans l'activité physique et la nutrition lors des vols spatiaux pourraient être des facteurs contribuant à l'augmentation de la carotide et IMT de l'artère fémorale. En microgravité, moins de travail est nécessaire pour effectuer les tâches quotidiennes qui contribuent à une réduction de l'activité physique en général. Cependant, les protocoles d'exercice de contrôle pendant le vol spatial n'étaient pas standardisés entre les astronautes ce qui rend difficile de déterminer l'effet des changements dans l'activité physique sur la morphologie vasculaire. Par ailleurs la nutrition, les liquides, et la consommation de sucre étaient également variable entre astronautes.

Cinquième hypothèse environnementale – une carence en Vitamine D: L'expérience « Vessel Imaging » nécessite le confinement des sujets-astronautes dans les modules spatiaux de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » et de fait ces derniers ne pouvaient bénéficier que de lumières artificielles (néons) et ne pouvaient donc pas profiter des ultraviolets solaire de type B (UV-B) indispensables à la production de la Vitamine D au niveau de la peau (Cicarma E et al., 2009; Biniek K et al., 2012; Bogh MK, 2012). Etant donné que des études ont précédemment démontrées qu'une carence en Vitamine D pouvait induire une augmentation significative de l'intima-média (Chua GT et al., 2011; Gaddipati VC et al., 2011; Van de Luijtgaarden KM et al., 2012), il est de fait, possible d'envisager qu'une carence en Vitamine D a induit une augmentation significative des intima-média carotidienne chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais est également, à nouveau, totalement invérifiable étant donné qu'aucune mesure du taux de Vitamine D n'a été effectué par notre équipe de recherche sur les sujets-astronautes « Vessel Imaging ».

<u>Sixième hypothèse environnementale – les radiations cosmiques :</u> L'expérience « *Vessel Imaging* » comprenait une autres condition extrême pour la physiologie humaine qui était l'exposition des sujets-astronautes aux radiations cosmiques dans les modules de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » pendant tout le durée de leur vols spatiaux respectifs de 6 mois. Etant donné que des études ont démontrées qu'une exposition aux radiations de la région du cou était capable d'induire une augmentation de l'intima-média de l'artère carotidienne (Shariat M et al., 2008; Gianicolo ME et al., 2010; Toprak U et al., 2012), il est ainsi possible d'émettre l'hypothèse que c'est la longue exposition aux radiations

cosmiques qui a provoquée une augmentation des intima-média carotidienne chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais à nouveau, totalement invérifiable étant donné qu'aucune mesure du taux d'irradiation subi par les sujets-astronautes «Vessel Imaging » n'a été effectué par notre équipe de recherche.

V-2) Augmentation en vol de la veine jugulaire

Rappelons qu'en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), il a été observé une augmentation significative du volume de la veine jugulaire (JV volume, JV area) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), puis un retour à la normale dès le retour sur Terre des sujets-astronautes en position couchée (Post Supine) (**Figure 112**).

Cela indique que la microgravité a induit une nouvelle redistribution des fluides sanguins (« fluidshift ») chez l'astronaute durant le vol spatial. En effet la gravité de 1 Gz sur Terre, va diriger les fluides corporels vers les membres inférieurs en position orthostatique, où il va donc se former une stase sanguine raisonnable. Or il semblerait que l'absence de gravité (apesanteur) à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » ait provoqué chez les astronautes en vol, cette nouvelle répartition sanguine qui s'est effectuée en direction des parties supérieures du corps. L'augmentation du volume de la jugulaire chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging » en vol démontre que cette nouvelle répartition du sang a pris la forme d'une stase veineuse au niveau thoraco-céphalique (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009). D'autres études ont également démontrées le rapide développement de cette stase veineuse thoraco-céphalique chez les astronautes en vol traduit par une augmentation majeure de la section de certains gros troncs veineux, en particulier la section de la veine jugulaire (+ 45%) (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001). Cette stase veineuse thoraco-céphalique est notamment responsable de l'apparition d'ædèmes faciaux (Parazynski SE et al., 1991). Par ailleurs le développement de cette stase veineuse thorco-céphalique pourrait être en relation avec une augmentation de la pression intracrânienne (Moreva TI, 2008). Un phénomène similaire peut également se produire en vol au niveau du fond de l'oeil (augmentation de la pupille et la veine) comme déjà observé au cours de bedrest (Besnard et al, 2002) et peut contribuer à la déficience visuelle rapporté par plusieurs astronautes en vol (Zhang et Hargens 2014). En outre, la stagnation du sang dans la veine jugulaire peut contribuer à l'augmentation de la pression intracrânienne (Besnard et al 2002; Zhang & Hargens 2014), entraînant potentiellement une altération de la réactivité vasculaire cérébral (Zuj et al, 2012).

V-3) Augmentation en vol de la veine porte-hépatique

Rappelons qu'en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), il a été observé chez tous les sujets-astronautes une augmentation significative du volume de la veine porte (PV area) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), puis un retour à la normale dès le retour sur Terre des sujets-astronautes en position couchée (Post Supine) (**Figure 110**).

Ainsi on peut dire que les sujets-astronautes « Vessel Imaging » ont été sujet à une nouvelle répartition sanguine en vol, qui s'est traduite par une stase veineuse splanchnique observée au niveau de la veine porte-hépatique. En effet en position orthostatique sur Terre, la pression hydrostatique induit une stase veineuse raisonnable dans les veines des membres inférieurs : pourtant l'exposition à la microgravité va induire une nouvelle répartition sanguine. De fait, le sang « ne pesant plus » il va quitter le territoire des membres inférieurs dès les premiers moments d'exposition à la microgravité, pour se diriger en direction des régions thoraco-céphaliques (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) où vont se développer des stases veineuses céphalique mesurées au niveau de la veine jugulaire, mais également des stases veineuses splanchniques mesurées au niveau de la veine porte-hépatique (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001). L'augmentation de la veine porte laisse suggérer que la pression hydrostatique appliquée aux organes splanchniques (foie, le pancréas, voie intestinale) a également augmenté, et que cela aurait put changer leur contenu liquidien, leur volume et/ou leur fonction. Le rein, qui n'est pas dans la région splanchnique, mais au même niveau le long de l'axe du corps, s'est révélé être augmenté lors de bedrest (Besnard et al 2002) ce qui soutient l'hypothèse que les autres organes abdominaux peuvent également augmenter en volume lors les vols spatiaux entraînant potentiellement une altération du métabolisme. Plusieurs études ont rapportées une augmentation de l'insuline circulante chez les astronautes pendant les vols spatiaux (Macho et al 2003), une augmentation de la glycémie, ainsi qu'une résistance à l'insuline pendant les bedrest (Melanie et al 2010, Bienso et al 2012), qui pourrait être partiellement en lien avec une éventuelle altération de la fonction des organes abdominaux altérées par le fluidshift veineux massive se dirigeant des parties inférieurs du corps vers ses parties supérieurs.

V-4) Comparaison entre la stase veineuse céphalique et splanchnique en vol.

Il a été dit précédemment que la microgravité réelle prolongée a induit chez les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* » une nouvelle répartition sanguine au niveau des régions thoraco-céphaliques durant le vol spatial (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009). Cependant il nous faut savoir si cette nouvelle répartition sanguine thoraco-céphalique tend à se distribuer en priorité dans le territoire céphalique ou plutôt préférentiellement dans le territoire thoracique durant le vol spatial.

Or chez les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* », en comparaison avec les valeurs pré-microgravité (Pre Supine), il a été observé une augmentation significative du ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), puis un retour à la normale dès le retour sur Terre des sujets-astronautes (Post Supine) (**Figure 113**).

Ainsi on peut conclure que durant toute la période d'exposition à la microgravité, la nouvelle répartition sanguine dans les régions thoraco-céphaliques de l'astronaute c'est finalement localisée préférentiellement dans la région céphalique que dans la région thoracique. Autrement dit chez les sujets-astronautes, durant leur vol spatial, la stase veineuse céphalique mesurée au niveau de la veine jugulaire est plus importante que la stase veineuse splanchnique mesurée au niveau de la veine porte-hépatique. Cette découverte sera d'une importance déterminante pour une future étude visant à mettre en relation des troubles de la vision avec une hausse de la pression intracrânienne chez les astronautes.

V-5) Augmentation en vol de la veine fémorale

Rappelons qu'en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), il a été observé une augmentation significative du volume de la veine fémorale (FV area) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), puis un retour à la normale dès le retour sur Terre des sujets-astronautes en position couchée (Post Supine) (**Figure 114**).

De manière générale, la position orthostatique sur Terre dirige les fluides corporels (et le sang en particulier) en direction des membres inférieurs, pourtant il semble que la microgravité ait induit une nouvelle répartition sanguine. En effet le sang « ne pesant plus » en apesanteur, le sang veineux auparavant stocké au niveau des membres inférieurs, va se diriger dès le début et durant toute la période d'exposition à la microgravité en direction des régions thoraco-céphaliques (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009), provoquant au passage une stase veineuse au niveau du pli de l'aine où a été justement mesurée l'augmentation de la section de la veine fémorale (FV area) chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging ». En effet des études précédentes ont démontrées que en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée, la section de la veine fémorale va significativement augmenter lors d'expositions à la microgravité réelle subis lors des vols spatiaux (Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001).

Par ailleurs, une étude a pu démontrer que l'utilisation durant le vol spatial, de la contremesure cardiovasculaire par bracelets de cuisse (« thigh cuff ») a induit une augmentation encore plus grande de la section de la veine fémorale (Herault S et al., 2000), étant donné que la nouvelle répartition sanguine

qui s'est opérée dès les premiers instants d'exposition à la microgravité réelle a été en partie stoppée au niveau de région fémorale.

En revanche, la littérature scientifique a toujours démontré que le protocole de simulation de la microgravité par alitement prolongé (bedrest), était un modèle permettant d'observer en majorité les mêmes modifications et déconditionnement cardiovasculaires qui avait pu être observé en microgravité réelle. Cependant, à l'inverse de ce qui a pu être observé en microgravité réelle en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée, la section de la veine fémorale va significativement diminuer lors d'expositions à la microgravité simulée par alitement prolongé (bedrest) en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Arbeille P et al., 1999 ; Arbeille P et al., 2001). Ainsi il semblerait que le devenir de la section de la veine fémorale pendant une exposition à la microgravité soit différent selon si les sujets sont placés en microgravité réelle (augmentation de la section de la veine fémorale) ou selon si les sujets sont placés en microgravité simulée par bedrest (diminution de la section de la veine fémorale). En conclusion, le modèle de microgravité simulée par bedrest, bien que pourtant très efficace, ne simule donc pas à 100% les conditions cardiovasculaires observés en microgravité réelle.

V-6) Diminutions en vol de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiennes

Rappelons qu'en comparaison avec les valeurs pré-microgravité en position couchée (Pre Supine), il a été observé une diminution significative de la section de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiennes (Tib v area, Gast area) pendant toute la période de microgravité (15d, 4-5.5m), puis un retour à la normale dès le retour sur Terre des sujets-astronautes en position couchée (Post Supine) (Figure 115 et 116).

Sur Terre, la position orthostatique grâce à la pression hydrostatique, induit une stase veineuse raisonnable dans les veines des membres inférieurs, cependant l'exposition à la microgravité va induire une nouvelle répartition sanguine. En effet puisque le sang « ne pèse plus » il va quitter le territoire des membres inférieurs dès les premiers instants de microgravité, pour se diriger en direction des régions thoraco-céphaliques (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) où il va se développer des stases veineuses céphalique et splanchnique (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000 ; Arbeille P et al., 2001). Cette nouvelle répartition sanguine se traduit, comme peuvent le montrer nos résultats sur les sujets-astronautes « Vessel Imaging », par une réduction significative de la section des veines des membres inférieurs, qui en réalité se sont « vidées » de leur sang durant toute l'exposition à la microgravité. Par ailleurs ce phénomène de non-accumulation de sang veineux dans les membres

inférieurs, sera accentué par la réduction de la volémie : le phénomène d'hypovolémie chez l'astronaute (Greenleaf JE et al., 1977; Chaĭka AM and Balakhovskiĭ IS, 1982; Convertino V and Hoffler GW, 1992; Arbeille P et al., 1995b; Traon AP et al., 1995; Convertino VA et al., 1996; Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Maillet A et al., 1996; Koenig SC et al., 1998; Traon AP et al., 1998; Custaud MA et al., 2000; Convertino VA, 2002; Pavy-Le Traon A et al., 2007).

Cependant, malgré le fait que la section des veines du mollet ont étés significativement plus faible pendant les vols spatiaux, la réponse de distension à un changement de position du corps (position couchée pour s'asseoir) au retour sur Terre n'a pas été modifiée. Ce qui est en contraste avec les résultats des bedrest de longue durée qui démontrent une augmentation de la distensibilité veineuse des membres inférieurs (Arbeille et al., 2008b). Il peut être suggéré que certaines contremesures utilisées par les astronautes de l'ISS (dont nous ne connaissont ni la nature, ni la fréquence d'utilisation) ont peut-être contribuées à l'entretien de la réponse des veines de la jambe au changement de posture.

Des contremesures physiques supplémentaires peuvent être proposées pour réduire la stagnation de liquide au niveau céphalique. En particulier, les brassards de cuisses (« Thigh cuff ») qui appliquent une pression d'environ 30 mmHg à la partie supérieure de la cuisse afin de pièger le sang et les autres fluides dans les veines et les tissus de la jambe superficielles, permettant de limiter le mouvement de fluides vers la région thoraco-céphalique et ainsi de réduire le volume de la veine (Herault et al 2000, Arbeille et al 1999). Dans de précedentes études, l'utilisation des brassards de cuisses a également réduit l'inconfort au niveau céphalique, et c'est pourquoi cette contremesure a été et est toujours très activement utilisée par les cosmonautes Russes depuis des décennies comme une contremesure permettant de rendre la vie dans l'espace plus confortable. Pendant six mois à bord de vols sur la station spatiale «MIR » les cosmonautes ont appliqués ces brassards de cuisses pendant 5 à 8h par jour. Malheureusement, la contrepartie est que au moment où les brassards de cuisses sont appliquées, la section des veines fémorales et du mollet restent nettement agrandies (Arbeille et al 1999, Hérault et al 2000) ce qui peut influencer négativement les propriétés mécaniques de ces veines.

Le LBNP (« Low Body Negative Pressure ») peut également être suggéré comme une contremesure pour maintenir la fonction baroréflexe et vasomotrice des astronautes de l'ISS. Lors de bedrest, l'application de LBNP a démontrée une réduction de la surface de la veine jugulaire. Toutefois, pendant les vols spatiaux, le LBNP ne peut pas être appliquée pour les périodes de temps prolongées. Par conséquent, actuellement aucunes contremesures efficaces n'ont été identifiées pour réduire l'accumulation de sang veineux dans différents territoires vasculaires et ainsi réduire cette nouvelle répartition liquidienne vers la région thoraco-céphalique.

V-7) Télé-échographie vasculaire en temps différé

Grâce à la méthode spécifique de télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, les sujets-astronautes « Vessel Imaging », bien que néophytes en matière d'échographie ont pus effectuer sur eux-mêmes des examens ultrasonores pendant leurs séjours en microgravité réelle prolongée. Notons que 93% des données échographiques obtenues ont été exploitables. La validation de l'efficacité de cette technique avait déjà pu être observée sur des sites isolés notamment en Guyane et en Roumanie, mais également pu être validé lors de la mission « Mars 500 » (Arbeille et al., 2014). Ainsi par son efficacité et sa simplicité de réalisation, cette technique trouve bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des astronautes en mission.

VI) Conclusion

Premièrement, l'expérience "Vessel Imaging" a pu mettre en evidence une augmentation pendant et après le vol spatial, de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotidienne (15 jours: +15%, 4-5.5 mois: +15%, Post Supine: +12%). Pendant le vol spatial, l'intima-média de l'artère fémorale augmente également (15 jours: +17%, 4-5.5 mois: +15%), puis revient à sa valeur de base après le vol spatial. Deuxièmement, il a été observé une nouvelle repartition sanguine en direction des régions thoraco-céphaliques tout au long de l'exposition à la microgravité. Celle-ci s'est traduite par une augmentation significative de la section de la veine porte-hépatique pendant toute la période de microgravité (15 jours: +38%, 4-5.5 mois: +45%). La dynamique de mise en place de cette nouvelle repartition sanguine thoraco-céphalique s'est également traduite tout au long de l'exposition à la microgravité par une augmentation significative du volume de la veine jugulaire (15 jours: +150%, 4-5.5 mois: +165%); et également par une diminution significative des sections des veines des membres inférieurs comme la veine tibiale postérieure (15 jours: -44%, 4-5.5 mois: -52%), et les veines gastrocnémiennes (15 jours: -68%, 4-5.5 mois: -59%). Il a également été observé que durant le vol spatial, cette nouvelle repartition sanguine thoraco-céphalique se localisait de manière plus importante dans la région céphalique que dans la région thoracique, comme l'indique l'augmentation significative durant tout le vol spatial du ratio volume de la veine jugulaire / section de la veine porte-hépatique (15d: +69%, 4-5.5m: +69%). Aucune modification de la section de l'artère carotide, de la section de l'artère fémorale n'ont été observées pendant ou après l'exposition à la microgravité. Troisièmement, la technique de télé-échographie en temps différé, réalisé grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a permis un bon traitement de 93% des données de l'expérience « Vessel Imaging». La validation de l'efficacité de cette technique avait déjà pu être validée sur des sites isolés notamment en Guyane et en Roumanie et dans le cadre de la médecine spatial (mission « *Mars 500* »), toutefois son efficacité lors de l'expérience « *Vessel Imaging* » justifie à nouveau son utilisation dans le cadre de la médecine spatiale et du suivi médicale des astronautes sur un site isolé comme la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* ».

<u>Troisième partie</u>:

« Short Time Bed-Rest »

Effets de 5 jours de microgravité simulée par bedrest sur la veine porte et les veines des membres inférieures avec et sans contremesures par hypergravité.

I) Résumé

OBJECTIF: Le but de l'étude « *Short Time Bed-Rest (STBR)* » est l'évaluation par échographie des effets d'une exposition de courte durée (5 jours) à la microgravité simulée par alitement prolongé (Head down bed-rest, HDBR), avec et sans contremesure par hypergravité.

MATERIELS ET METHODES : Les mesures ont étés collectés chez 12 sujets avant et après 5 jours de HDBR à -6. Les sujets ont étés répartis en 3 groupes. Un groupe contrôle (CON) (n=12), un groupe avec contremesure par centrifugation continue (AG1) (n=12), un groupe avec une contremesure par centrifugation intermittente (AG2) (n=12). La veine porte-hépatique et les veines des membres inférieurs (veine tibiale postérieure et veines gastrocnémiennes), étaient les principaux vaisseaux investigués lors de cette expérience.

RESULTATS: Après 5 jours de bedrest, on n'observe aucune augmentation des sections veineuses ni de leurs distensibilité dans aucun des trois groupes. La contremesure AG1 n'a pas d'effet significatif sur la veine portale, ni sur les veines tibiales postérieures et gastrocnémiennes. La contremesure AG2 n'a pas plus d'effet significatif sur la veine tibiale postérieure et sur les veines gastrocnémiennes. En revanche, chez le groupe AG2 la diminution de la veine porte hépatique était significativement supérieur lors du test orthostatique post-bedrest en comparaison au test orthostatique pre-bedrest (pre-HDBR: -32% versus post-HDBR: -49%, p = 0,003). Le groupe AG2 démontre également une meilleure tolérance orthostatique significative par rapport au groupe CON (p = 0,0057).

CONCLUSIONS: Les résultats du groupe CON, nous permettent d'affirmer que 5 jours de bedrest ont été insuffisants pour induire un déconditionnement au niveau de la veine portale et des veines des membres inférieurs (pas d'effet bedrest). Les contremesures AG1 et AG2 n'ont pas d'effets sur la section ou la distensibilité des veines des membres inférieurs. Néanmoins, la contremesure AG2 favorise une meilleure vasoconstriction splanchnique en position orthostatique, et cette-dernière est certainement associée à la meilleure tolérance orthostatique post-bedrest observée chez les sujets AG2.

II) Introduction

Depuis ces 40 dernières années, la littérature scientifique est abondante concernant le déconditionnement cardiovasculaire suite à une exposition à la microgravité. Cependant la majorité de ces études concernent majoritairement le déconditionnement cardiovasculaire suite à une exposition prolongée à la microgravité (réelle ou simulée) pouvant aller jusqu'à 9 mois (Figure 65). La littérature scientifique rapporte plusieurs principaux déconditionnements cardiovasculaires. Les expositions à la microgravité réelle ou simulée a été associé à une réduction des résistances périphériques vasculaires et une moins bonne vasoconstriction en réponse au stress orthostatique, traduit par une réduction de la tolérance orthostatique (Buckey JC et al., 1996b). Plusieurs études ont suggérées que cette altération de la

vasoconstriction est lié à des modifications du système nerveux sympatique (Convertino VA, 2002), cependant, d'autres travaux de recherches suggèrent l'implication de plusieurs autres facteurs tels que une atrophie des muscles lisses ou encore une hypo-sensibilité des récepteurs adrénergiques (Meck JV, 2004). A la suite d'un HDBR de longue durée, des études précédentes ont démontrés une réduction de la vasoconstriction en réponse au test orthostatique et au LBNP (Low Body Negative Pressure), à la fois au niveau de la circulation des membres inférieurs et la circulation splanchnique (Arbeille P et al., 2008b; Arbeille P et al., 2012). La diminution de la réduction du diamètre de la veine porte lors de test orthostatique ou LBNP, traduit une altération de la vasoconstriction dans le territoire splanchnique et est associé avec une réduction de la tolérance orthostatique (Arbeille P et al., 2012). De plus, il a été démontré une diminution de la tolérance orthostatique lorsque cette diminution de la vasoconstriction splanchnique est associé à une diminution de la vasoconstriction des membres inférieurs (Arbeille P et al., 2012). L'évaluation de la réponse des membres inférieurs au test orthostatique et au LBNP, lors d'un HDBR de longue durée, a démontré une augmentation de la distensibilité des veines des membres inférieurs (veines du mollet), ainsi qu'une augmentation du stockage liquidien dans les tissus cutané (Louisy F et al., 1997; Belin de Chantemèle et al., 2004; Kerbeci P et al., 2007), cependant le devenir des veines des jambes lors d'un bedrest de courte durée n'a jamais encore jamais été étudié.

Ainsi comme nous venons juste de le voir ci-avant, la majorité des études à propos du déconditionnement cardiovasculaire en apesanteur, concernent des expositions prolongées à la microgravité. En conséquence, l'objectif de cette étude échographique est l'évaluation des effets sur la veine porte et sur les veines des membres inférieurs, d'une courte période de microgravité simulée par bedrest (HDBR) de seulement 5 jours. Autrement dit, l'objectif n°1 est de déterminer si oui ou non seulement 5 jours de HDBR sont suffisants pour induire un déconditionnement veineux de la veine porte et des veines des membres inférieurs (modification de la section et de la distensibilité veineuse). Objectif n°2: Parallèlement durant ces 5 jours de HDBR, ont étés testés les effets de deux contremesures cardiovasculaires par hypergravité: la centrifugation continue (AG1) et la centrifugation intermittente (AG2). En effet des études on démontrés que la position orthostatique comme contremesure lors d'un bedrest, a permis une meilleure tolérance orthostatique et une prévention de l'altération du déconditionnement cardiovasculaire (Vernikos J et al., 1996). De plus d'autres travaux de recherche, utilisant la contremesure d'hypergravité grâce à une centrifugeuse (avec un petit rayon), ont démontrés une meilleure tolérance orthostatique post-HDBR (Vernikos J et al., 1997; Iwasaki KI et al., 2001; Young LR, Paloski WH, 2007). Cependant l'effet de ces contremesures par hypergravité sur les veines des membres inférieurs et les veines du territoire splanchnique, n'a encore jamais été étudié.

Nos hypothèses sont (1) que seulement 5 jours de HDBR sont insuffisant pour induire un déconditionnement de la veine porte hépatique et des veines des membres inférieurs; (2) les contremesures par hypergravité ont probablement un effet bénéfique sur la circulation splanchnique;

(3) les contremesures par hypergravité ont probablement un effet négatif sur les veines des membres inférieurs (augmentation de la distensibilité,...). Les conclusions de cette étude indiqueront si oui ou non ces contremesures par hypergravité peuvent effectivement prévenir le déconditionnement de la veine porte et des membres inférieurs (modifications de la section et de la distensibilité) habituellement observé chez l'astronaute à la suite d'une exposition à la microgravité.

III) Matériels et Méthodes

III-1) Présentation de l'expérience « Short Time Bed-Rest »

Cette étude s'est déroulée à l'« Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales (MEDES) », située à la clinique spatiale, localisée à l'hôpital Rangueil de Toulouse (France) sur 12 sujets volontaires (2010). Cette expérience a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicales de la Région Midi-Pyrénées. Elle comprend 3 groupes de sujets. Le premier groupe est un groupe contrôle (CON), le deuxième est un groupe testant la contremesure par centrifugation continue (AG1), le troisième est un groupe testant la contremesure par centrifugation intermittente (AG2) (Figure 76). Cette expérience été réalisée en 3 sessions différentes chacune étant constitué d'un bedrest (HDBR) de 5 jours. Le HDBR correspond à un alitement prolongé avec une inclinaison de -6° de la tête par rapport au pied (Figure 51), ce qui va pouvoir reproduire la répartition des fluides en direction de la région thoraco-céphalique qui est induite habituellement par la microgravité. Chacune de ces trois sessions étaient séparée de la suivante par 1 mois de repos pour les sujets. Chacun des 12 sujets a donc successivement fait partie du groupe CON, AG1 et AG2 au cours des trois sessions différentes de HDBR. Les groupes AG1 et AG2 effectuaient leurs contremesures par hypergravité respectives le 2ème et le 4ème jour de bedrest (Figure 118). Le groupe AG1 effectuait 30 minutes de centrifugation (Figure 118). Le groupe AG2 effectuait également 30 minutes de centrifugation, mais interrompu toutes les 5 minutes par 5 minutes de pause (Figure 118).

III-2) Sujets

Les 12 sujets étaient des hommes sains âgés de 30 à 40 ans, (taille: 178±8cm; poids: 74±8kg) répartis en 3 groupes : Groupe contrôle (CON (n=12), centrifugation continue (AG1) (n=12), et centrifugation intermittente (AG2) (n=12). Cependant le nombre de sujet a pu changer dans la partie « Résultats » (allant de n=6 à n=11), car certains d'entre eux ont décidé d'abandonner (maladie, raison personnelle,...), ou encore car les données ultrasonores n'étaient pas exploitables.

III-3) Test orthostatique

Pour chacun des 12 sujets, des mesures des différents paramètres cardiovasculaires ont étés réalisés par échographie, respectivement avant et après la période de 5 jours de HDBR. Ces examens échographiques étaient couplés à un test orthostatique (« head up Tilt ») et se déroulaient de la façon suivante : Après 5 minutes de position allongée le sujet était placé en position vertical de 80° (« head up tilt ») pour une durée de 30 minutes, après quoi un LBNP (« low body negative pressure ») était progressivement appliqué au sujet par des étapes de diminution de pression de -10 mmHg toutes les 3 minutes (**Figure 117**). L'examen prenait fin lors de l'apparition d'un malaise orthostatique se traduisant par exemple par une brusque élévation de la fréquence cardiaque (élévation brusque > 15 battements / minute), une soudaine chute de la pression artérielle moyenne (< 70 mmHg), des nausées et des étourdissements. L'examen pouvait également prendre fin à la demande du sujet.

De plus, la durée du test orthostatique sera mesurée et analysée comme étant : l'indice de tolérance orthostatique.

III-4) Paramètres cardiovasculaires mesurés

Les paramètres cardiovasculaires mesurés par échographie lors de cette étude étaient les suivants (Figure 119):

-section de la veine porte (PV area), à l'aide d'une sonde échographique abdominale tenu par un échographiste.

-section de la veine tibiale postérieure (Tib v area), et des veines gastrocnémiennes (Gast area), à l'aide d'une sonde échographique plate dîte « en T » fixée sur la peau de la partie supéro-postérieur du mollet du sujet.

L'échographe utilisé était un « Mindray-M5 ». A partir des clichés échographiques, la mesure des paramètres vasculaires a été effectuée par le logiciel « Paint » (relevé des coordonnés de chaque point situé aux limites de la structure à mesurer). Les calculs ont étés effectués par le logiciel « Excel ».

III-5) Analyse statistique

L'analyse statistique utilisée était une « ANOVA à 1 facteur », compléter par 3 tests post-hoc : Tuckey, REGWQ et Dunnett. Ces tests ont étés effectués à l'aide du logiciel « XL Stat » (version 2013) développé par « Addinsoft ».

IV) Résultats

Après 5 jours de bedrest (HDBR), il n'y a aucun changement au niveau de la section de la veine porte (PV area) et des veines tibiale postérieure (Tib v area) et gastrocnémiennes (Gast area), dans aucun des 3 groupes (CON, AG1 et AG2). Durant le test orthostatique, les contremesures AG1 et AG2 n'ont aucun effet sur la distension des veines tibiale postérieure et gastrocnémiennes (**Figure 121 et 122**). Durant le test orthostatique, il n'y a pas d'effet significatif sur la veine porte, chez le groupe AG1 (**Figure 120**).

En revanche, dans le groupe AG2, on peut observer qu'en Tilt Post-HDBR la diminution de la section de la veine porte est plus grande en comparaison avec le Tilt Pre-HDBR (Tilt Pre-HDBR : -32% versus Tilt Post-HDBR : -49%, p=0.003) (**Figure 120**). De plus, dans le groupe AG2, le delta de la durée du test orthostatique (= durée test Post – durée test Pre) est significativement plus élévée que chez le groupe CON (CON : -23% +/-13%, AG2 : -7% +/-8%, p=0.0057) (**Figure 123 et 124**).

Notons que les sections des veines porte, tibiale postérieure et gastrocnémiennes sont similaire en Pre-HDBR et Post-HDBR, chez les 3 groupes (CON, AG1 et AG2) (**Figure 123**).

V) Discussion

V-1) 5 jours de bedrest : aucun déconditionnement de la veine porte et des veines des membres inférieurs

Dans le groupe CON, la comparaison des données effectuées lors du test orthostatique prémicrogravité (Tilt Pre-HDBR) et lors du test orthostatique post-microgravité (Tilt Post-HDBR), ne démontre aucunes modifications des sections de la veine porte, de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiènnes (PV area, Tib area, Gast area). Cela permet de conclure que les 5 jours de bedrest (HDBR) n'ont produit aucun effet veineux significatif sur le territoire splanchnique et le territoire des membres inférieurs. Ainsi il est donc possible de conclure que seulement 5 jours d'exposition à la microgravité simulée par HDBR sont insuffisants pour permettre l'apparition d'un déconditionnement veineux au niveau du territoire splanchnique et des membres inférieurs, lequel est habituellement observé chez les astronautes de retour sur Terre et qui peut les mener à un phénomène d'intolérance orthostatique post-microgravité (Louisy F et al., 1997; Belin de Chantemèle et al., 2004; Capri A et al., 2004; Kerbeci P et al., 2007). En conséquence après seulement 5 jours de HDBR, il n'y a eu « aucun effet bedrest » sur la veine porte hépatique, et les veines tibiales postérieures et gastrocnémiennes.

Cependant précisons qu'une étude antérieure a démontrée que des signes de déconditionnement cardiovasculaire pouvaient déjà apparaître à la suite de 4 jours de HDBR (Arbeille P et al., 1998), tandis qu'une autre étude expliquait que des signes de modifications cardiovasculaires (essentiellement hormonales) pouvait se développer seulement après 4 heures de simulation de la microgravité par HDBR (Fisher D et al., 2007).

V-2) AG1 : aucun effet sur le territoire splanchnique et les membres inférieurs

Dans le groupe AG1, la comparaison de la distensibilité veineuse lors du test orthostatique prémicrogravité (Tilt Pre-HDBR) et lors du test orthostatique post-microgravité (Tilt Post-HDBR), démontre une absence de modifications de la distensibilité des sections de la veine porte, de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiènnes (PV area, Tib area, Gast area).

En sachant que les 5 jours de HDBR n'ont de toute évidence induis aucun changement veineux au niveau du territoire splanchnique et les membres inférieurs (effet bedrest veineux nul) : il est donc possible de conclure que la contremesure par centrifugation continue (AG1) n'a eu aucun effet significatif sur la veine porte et les veines des membres inférieurs.

V-3) AG2: effet sur le territoire splanchnique et la tolérance orthostatique

Dans le groupe AG2, la comparaison de la distensibilité veineuse lors du test orthostatique prémicrogravité (Tilt Pre-HDBR) et lors du test orthostatique post-microgravité (Tilt Post-HDBR), démontre une absence de modifications de la distensibilité des sections de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiènnes (Tib area, Gast area).

Cependant chez ce groupe AG2, la comparaison du pourcentage de réduction de la section de la veine porte (PV area) relevées lors du test orthostatique pré-microgravité (Tilt Pre-HDBR: -32%), avec les mesures effectuées lors du test orthostatique à la fin des 5 jours de HDBR (Tilt Post-HDBR: -49%) démontre une diminution significative (p=0.003) en position orthostatique. Cela traduit une nette augmentation par rapport à la normalité de la vasoconstriction splanchnique lors de la mise en position debout. Bien qu'il soit en effet normal d'observer une augmentation de la vasoconstriction splanchnique lors de la mise en position orthostatique ou lors d'un test orthostatique d'un sujet (Brown CM et al., 2003; Hughson RL et al., 2004), il semblerait toutefois que les sujets testant la contremesure AG2

expriment une meilleure capacité de vasoconstriction au niveau du territoire splanchnique. En sachant que les 5 jours de HDBR n'ont induit aucun changement veineux au niveau du territoire splanchnique et les membres inférieurs (effet bedrest veineux nul), il est donc possible de conclure que la contremesure AG2 a bien eu un effet significatif sur l'hémodynamique du territoire splanchnique et que celle-ci a permis une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique en position orthostatique.

Par ailleurs, les sujets AG2 associent cette meilleure vasoconstriction splanchnique avec une meilleure tolérance orthostatique en comparaison avec les groupes CON et AG1.

Or il est bien connu que l'exposition prolongée à la microgravité induit inévitablement un déconditionnement cardiovasculaire pouvant conduire à l'intolérance orthostatique post-microgravité, lequel se traduit en autres par une diminution de la vasoconstriction splanchnique (Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 2005; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008). Ainsi la contremesure AG2 qui vient lors de la présente étude de prouver qu'elle pouvait induire une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique (= meilleure vasoconstriction) et ainsi améliorer la tolérance orthostatique; pourrait permettre une protection efficace de l'hémodynamique splanchnique chez l'astronaute en empêchant l'altération de la vasoconstriction splanchnique, laquelle participe en autres à l'apparition d'une intolérance orthostatique post-microgravité lors de son retour sur Terre.

Par ailleurs, des études antérieures ont démontrées que l'utilisation des contremesures par centrifugation dans le cadre de la médecine spatiale induisait une protection significative du système cardiovasculaire du sujet en microgravité face au déconditionnement cardiovasculaire classiquement induit, permettant ainsi une meilleure tolérance orthostatique post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004), ainsi qu'une meilleure capacité à l'exercice post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004). De plus, d'autres études menées par l'armée de l'air Américaine (USAF) ont démontrées que les pilotes de chasse présentaient une réponse cardiovasculaire améliorée tout au long des cycles d'hypergravité répétés qu'ils subissaient allant jusqu'à +9 Gz, (Leverett SD Jr and Burton RR, 1979) et que cette amélioration était dut à une meilleure vasoconstriction, un meilleur retour veineux et un meilleur baroréflexe, ces-derniers paramètres étant significativement stimulés par l'exposition répétés à l'hypergravité (Lalande S and Buick F 2009, Scott JP et al., 2013). En outre, des études ont démontrées que la contremesure par gravité artificielle avait bien un effet bénéfique contre le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité (Young LR and Paloski WH, 2007), il a ainsi pu être observé une prévention par hypergravité des déconditionnements du contrôle de l'autonomie cardiaque, de la régulation baroréflexe, ainsi qu'une prévention partielle de l'état hypovolémique (Iwasaki KI et al., 2001). Les contremesures cardiovasculaires par hypergravité peuvent parfois être associées à d'autres contremesures cardiovasculaires. Ainsi l'association d'accélération avec de l'exercice physique et de la solution saline va produire des effets cardiovasculaires prophylaxiques effectifs traduit par une

augmentation de la pression hydrostatique sanguine, une activation des mécanismes responsable du retour veineux, une stimulation des systèmes qui régulent les hormones diurétiques et antidiurétiques, ainsi qu'une restauration des paramètres hémodynamiques, de la balance fluide/électrolyte et de la coagulation sanguine (Shulzhenko EB et al., 1977). De plus, l'association de l'exercice aérobie (véloergomètre) avec la centrifugation (fauteuil à centrifugeuse) permet une protection partielle contre le déconditionnement cardiovasculaire imputable à une exposition à la microgravité (Vil'-Vil'iams IF and Shul'zhenko EB, 1980). En plus de ces effet bénéfiques sur le système cardiovasculaire, la contremesure par centrifugation a également des effets préventifs face au déconditionnement musculaire (Young LR and Paloski WH, 2007), notamment en permettant une augmentation de la charge musculo-squelettique (Shulzhenko EB et al., 1977). Actuellement aucun effet secondaire négatif n'a été mis en relation avec l'utilisation de la contremesure physiologique par hypergravité (Young LR and Paloski WH, 2007).

VI) Conclusion

Premièrement, cette étude échographique démontre que seulement 5 jours de microgravité simulée par bedrest (HDBR) sont insuffisants pour induire un déconditionnement veineux significatif au niveau du territoire splanchnique et des membres inférieurs. Deuxièmement, la contremesure continue par hypergravité AG1 n'a pas d'effet veineux significatif sur le territoire splanchnique et les membres inférieurs. Troisièmement, la contremesure intermittente par hypergravité AG2 n'a pas non plus d'effet veineux sur les membres inférieurs. Quatrièmement, cette contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2) a un effet veineux significatif sur le territoire splanchnique, puisque cette-dernière permet une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique en position orthostatique post-HDBR. Cinquièmement, cette contremesure par centrifugation intermittente (AG2), permet une meilleure tolérance orthostatique, certainement associée avec la stimulation de la vasoconstriction splanchnique qu'elle a induite. En effet, pour l'avenir, cette contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2) pourrait être efficace afin de protéger l'hémodynamique splanchnique de l'astronaute durant son vol spatial, en prévenant l'habituelle altération de la vasoconstriction splanchnique qui risque dès son retour sur Terre conduire à une intolérance orthostatique post-microgravité.

Discussions et Perspectives de la Thèse

Cette partie « Discussion et Perspectives de la Thèse » a pour but de présenter au lecteur <u>une Synthèse</u> <u>des Discussions précédentes</u> des 3 différentes parties expérimentales. Cette partie constitue une analyse de l'évolution des concepts et des nouvelles questions qui pourraient découler de ce travail de Doctorat en Physiologie sur le thème du déconditionnement cardiovasculaire chez l'astronaute : en microgravité réelle prolongée, en microgravité simulée de courte durée (avec et sans contremesures), et en confinement de longue durée.

I) Confinement de 520 jours et vol spatial de 6 mois : remaniement des feuillets artériels

L'augmentation d'épaisseur des intima-média artérielles (IMT) est généralement considérée comme un facteur de risque à l'apparition de plaques d'athéromes, lesquelles pouvant conduire au développement de l'athérosclérose, maladie cardiovasculaire responsable d'infarctus et d'ischémie cardiovasculaire. Toutefois aucune relation n'a été établie entre l'existence d'une intima-média augmentée et l'existence de plaque d'athérome, et encore moins avec l'importance de ces plaques (De Labriolle et al., 2009). Donc pour l'instant l'augmentation des intima-média est considérée comme l'expression du vieillissement de la paroi artérielle. Rappelons d'une part que les sujets-astronautes « Vessel Imaging » et les sujets « Mars 500 » ne sont porteurs d'aucune des pathologies cardiovasculaires susceptibles d'induire une augmentation des intima-média telles que le diabète de type II (Brohall G et al., 2006; Alizadeh A et al., 2012), l'hypertension artérielle (Zielinski T et al., 2007; Owolabi MO and Agunloye AM, 2012), l'hypoxie chronique par apnée du sommeil (Szabóová E et al., 2007; Monneret et al., 2010), Rappelons d'autre part que l'augmentation d'épaisseur des intima-média artérielles (IMT) est généralement considérée comme un facteur de risque quant à l'apparition de plaques d'athéromes, pouvant conduire au développement de l'athérosclérose, maladie cardiovasculaire responsable d'infarctus et d'ischémie cardiovasculaire. De fait, la littérature scientifique nous permet de développer plusieurs hypothèses concernant cette augmentation des feuillets artériels carotidiens et fémoraux pendant et après le vol spatial de 6 mois des sujets-astronautes « Vessel Imaging » à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) », et le confinement de 520 jours des sujets « Mars 500 ».

Rappelons qu'il a été observé chez tous les sujets-astronautes « Vessel Imaging » une augmentation significative des intima-média carotidienne (CC IMT) et fémorale (Fa IMT) pendant (CC IMT et Fa IMT) et après (CC IMT) un vol spatial de 6 mois (**Figure 108 et 109**). Chez tous les sujets « Mars 500 » a été observé une augmentation significative des intima-média carotidienne et fémorale pendant et après 520 jours de confinement (**Figure 101, 102, 103 et 104**). Six mois après la fin du confinement l'épaisseur des intima-média des artères carotide et fémorale n'exprime plus cette augmentation significative.

<u>La première hypothèse</u> établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intima-média est l'implication d'un stress oxydatif. En effet, l'expérience « *Vessel Imaging* » qui a eu lieu à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » comprenait trois conditions dites extrêmes pour l'homme : la microgravité réelle prolongée, le confinement de longue durée, et les radiations cosmiques. La mission « *Mars 500* » quant à elle ne comprenait qu'une seule condition extrême qui était le confinement de longue durée. Or il est connu que l'homme subit une augmentation de son stress oxydatif et une altération de ces défenses antioxydantes lorsqu'il est en présence d'une condition qualifiée d'extrême pour la physiologie humaine telles que: la microgravité (Stein TP and Leskiw MJ, 2000; Stein TP, 2002; Yang TB et al., 2003; Smith SM et al., 2005; Rizzo AM et al., 2012), le confinement prolongé (Brazhe NA et al., 2011), les radiations cosmiques (Mothersill C and Seymour C, 2006; Weiss JF and Landauer MR, 2000; Weiss JF and Landauer MR, 2009).

En effet, rappelons que c'est l'oxygène qui bien qu'il soit indispensable à la vie et au métabolisme, est également une espèce chimique très réactive (instable), qui sera à l'origine d'espèces pro-oxydantes que sont les radicaux libres appelés ROS (« reactive oxygen species = ROS »), lesquels sont produits principalement au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais également au niveau des microsomes, des peroxysomes, ou peuvent encore être dû à l'auto-oxydation du glucose. Ces ROS vont cibler diverses macromolécules, provoquant ainsi la création d'adduits protéiques, d'adduits lipidiques, d'adduits ADN,... Ces adduits instables vont induire des perturbations cellulaires pouvant provoquer des proliférations, des différenciations cellulaires ou encore des apoptoses (Noaman E et al., 2002; Rizzo AM et al., 2012).

Ainsi le stress oxydant est capable de provoquer des inflammations chroniques (et inversement) mais ces mécanismes sont encore très peu connus (Wadley et al., 2012; Ambade A et al., 2012). De récentes études ont démontrées qu'une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation, induisait une augmentation significative de l'épaisseur des intima-média (IMT) chez l'enfant (Ece A et al., 2006; Reinehr T et al., 2006). D'autres études chez l'enfant ont également démontrées qu'une augmentation de l'inflammation liée à une altération du statut pro-oxydant et antioxydant avait également pour conséquence une augmentation de l'épaisseur des intima-média (Giannini C et al., 2008). D'autres études confirment qu'un traitement antioxydant permet d'éviter cette augmentation des intima-média face à un stress oxydant chronique (Nanayakkara PWB et al., 2007). Ainsi l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CC IMT) et de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (Fa IMT) chez les sujets « Mars 500 » pourrait être favorisée par un stress oxydant généré par le confinement lui-même, ce qui expliquerait pourquoi 6 mois après la fin du confinement l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale et de l'artère carotide reviennent à la normale : ce phénomène n'est donc pas irréversible. Malheureusement aucun dosage des marqueurs biologiques d'un possible stress oxydant n'a pu être réalisé pendant la mission « Mars 500 ». Cependant une augmentation du stress oxydatif et du taux

d'oxyhémoglobine, ainsi qu'une chute de certaines défenses antioxydantes avait été démontrées lors de l'expérience précédente sur le confinement « *Mars 105* » (Brazhe NA et al., 2011). Par ailleurs, l'évolution des statuts psychologiques des sujets pourrait apporter des informations quant à leur état de stress général, pouvant influer sur le stress oxydatif.

C'est pourquoi, il est à nouveau raisonnable d'envisager que la hausse du stress oxydatif et la chute des défenses antioxydantes provoquées par la condition extrême de confinement prolongé dans les modules la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » ; soit responsable de l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne observée chez les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais est malheureusement totalement invérifiable étant donné qu'aucune mesure du stress oxydatif et des défenses oxydatives n'ont été effectuées aucune équipe de recherche sur les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* ». Toutefois si cette hypothèse s'avérait exacte, des contremesures antioxydantes devront à l'avenir être envisagées (Nanayakkara PWB et al., 2007) lors des vols spatiaux de longue durée.

Le stress oxydant serait donc un syndrome à part entière qu'il faudrait gérer lors des vols spatiaux afin de palier à un remaniement des feuillets artériels. L'amifostine est, par exemple, un agent radioprotecteur antioxydant qui a l'avantage de n'avoir que très peu d'effets secondaires, et a déjà été utilisé par la médecine spatiale pour neutraliser les radicaux libres créé par le stress oxydant formé à la suite d'une exposition aux radiations (Weiss JF and Landauer MR, 2009).

La seconde hypothèse établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intima-média est l'implication d'une carence en Vitamine D. De fait, l'expérience « Vessel Imaging » et la mission « Mars 500 » ont nécessités le confinement des sujets-astronautes dans des modules spatiaux. De fait ces derniers ne pouvaient bénéficier que de lumières artificielles (néons) et ne pouvaient donc pas profiter des ultraviolets de la lumière solaire indispensables à la production de la Vitamine D au niveau de la peau (Cicarma E et al., 2009; Biniek K et al., 2012; Bogh MK, 2012). Etant donné que des études ont précédemment démontrées qu'une carence en Vitamine D pouvait induire une augmentation significative de l'intima-média (Chua GT et al., 2011; Gaddipati VC et al., 2011; Van de Luijtgaarden KM et al., 2012), il est de fait, possible d'envisager qu'une carence en Vitamine D a induit une augmentation significative des intima-média chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging » et les sujets « Mars 500 ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais est également, à nouveau, totalement invérifiable étant donné qu'aucune mesure du taux de Vitamine D n'a été effectuée par aucune équipe de recherche sur les sujets-astronautes « Vessel Imaging », ni sur les sujets « Mars 500 ».

La troisième hypothèse établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intim-média est l'implication des radiations cosmiques. En effet, l'expérience « Vessel Imaging » comprenait une autre condition extrême pour la physiologie humaine qui était l'exposition des sujets-astronautes aux radiations cosmiques dans les modules de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » pendant tout la durée de leur vol spatial respectif de 6 mois. Etant donné que des études ont démontrées qu'une exposition aux radiations de la région du cou était capable d'induire une augmentation de l'intima-média de l'artère carotidienne (Shariat M et al., 2008; Gianicolo ME et al., 2010; Toprak U et al., 2012), il est ainsi possible d'émettre l'hypothèse que c'est la longue exposition aux radiations cosmiques qui a provoquée une augmentation des intima-média carotidienne chez les sujets-astronautes « Vessel Imaging ». Cette hypothèse est donc raisonnable au vue de la littérature scientifique mais à nouveau, totalement invérifiable étant donné qu'aucune mesure du taux d'irradiation subi par les sujets-astronautes « Vessel Imaging » n'a été effectuée par aucune équipe de recherche.

La quatrième hypothèse établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intim-média est l'implication de la microgravité prolongée. En effet, l'expérience « Vessel Imaging » comprenait un vol spatial de 6 mois. L'exposition à la microgravité lors de vols spatiaux induit des mouvements de fluides qui peuvent changer les pressions et provoqur des distensions locales de l'artère carotide. Dans un modèle animal de l'exposition à la microgravité, le mouvement de fluide vers la région céphalique induit une augmentation de la pression, qui elle-même a été liée à une augmentation de l'épaisseur de paroi de l'artère cérébrale et une augmentation de sa surface de section transversale et une diminution de l'épaisseur de la paroi de l'artère mésentérique et de la zone de section transversale (Lin LJ et al., 2009). Si les artères humaines réagissent de la même façon à l'exposition à la microgravité, on pourrait s'attendre à une augmentation du diamètre de l'artère carotide et et de son IMT. Cependant, les résultats de la présente étude « Vessel Imaging », n'ont pas montré une augmentation du diamètre de l'artère carotide et on peut donc peut penser que le changement de diamètre et IMT sont le résultat de deux mécanismes distincts. En outre, la même augmentation a été observée dans les IMT à la fois carotidiennes et fémorales. Comme la pression locale, en raison de mouvements de fluides, augmenterait au niveau de la carotide et diminuerait au niveau fémoral, il semblerait que ce mécanisme ne peut pas avoir contribué au remaniement des IMT carotidiennes et fémorales dans la présente étude. Il peut également être noté que lors de l'expérience de confinement « Mars 500 » où les sujets ne ont pas été exposés à un changement dans l'environnement gravitationnel qui entraînerait des échanges hydriques céphaliques; ces derniers ont également montré une augmentation de la carotide et l'artère fémorale IMT (Arbeille P et al., 2014). Cette nouvelle appuie la conclusion que les changements de pression locaux en microgravité n'ont pas contribués à la variation observée dans IMT.

La cinquième hypothèse établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intim-média est l'implication d'un stress mental lors des vols spatiaux. En effet, l'expérience « Vessel Imaging » comprenait un vol spatial de 6 mois. Le stress mental associé à un environnement potentiellement à haut risque pourrait aussi contribuer au remodelage vasculaire avec les vols spatiaux. Des travaux antérieurs ont rapportés des altérations de propriétés cardiovasculaires par le stress mental et physique (Plante GE et al., 2002). Des études de populations normales ont montrées que l'isolement social des enfants est associé à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire à l'âge adulte (Caspi A et al., 2006) et que l'isolement social des adultes augmente également les facteurs de risque cardiovasculaire (Caciappo JT and Hawkley LC, 2003) et al., 2009). Le confinement a été démontré comme facteurs pouvant altérer la concentration et augmenter le temps de prise de décision (Hockey GRJ and Sauer J, 1996; Rizolatti G and Peru A, 1993) pouvant conduire à la dépression, l'anxiété ou d'autres troubles mentaux qui peuvent entraîner une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (Cooper DC et al., 2010; Rozanski A et al., 1999). En outre, l'isolement des individus avec des personnalités différentes peut entraîner des tensions et potentiellement générer un grave stress mental (Cazes C et al., 1996; Larina IM et al., 1999). Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'influence du stress mental pendant les vols spatiaux sur les variables cardiovasculaires.

La sixième hypothèse établis par notre équipe de recherche afin d'expliquer l'augmentation des intimmédia est la modification de l'activité physique et de la nutrition lors des vols spatiaux. En effet, l'expérience « Vessel Imaging » comprenait un vol spatial de 6 mois. Des changements dans l'activité physique et la nutrition lors des vols spatiaux pourraient être des facteurs contribuant à l'augmentation de la carotide et IMT de l'artère fémorale. En microgravité, moins de travail est nécessaire pour effectuer les tâches quotidiennes qui contribuent à une réduction de l'activité physique en général. Cependant, les protocoles d'exercice de contrôle pendant le vol spatial n'étaient pas standardisés entre les astronautes ce qui rend difficile de déterminer l'effet des changements dans l'activité physique sur la morphologie vasculaire. Par ailleurs la nutrition, les liquides, et la consommation de sucre étaient également variable entre astronautes.

Remarque comparative avec la personne âgée sur Terre (avec et sans pathologies cardiovasculaires) :

L'augmentation de l'intima-média de l'artère carotide (CC IMT) des sujets « *Mars 500* » (+26%, 520 jours de confinement, âge moyen de 35 ans) et des sujets-astronautes « *Vessel Imaging* » (+16%, 6 mois à bord de la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* », âge moyen de 45 ans) est comparable à l'augmentation de la CC IMT observée lors d'un vieillissement artériel de 30 ans sur Terre chez des patients contrôles sans pathologies cardiovasculaires existantes (+16%, âge de 35 et 65 ans) (Touboul JP, 2012) (**Figure 125**).

Cependant, cette augmentation des CC IMT des sujets « *Mars 500* » et « *Vessel Imaging* » est également comparable à l'augmentation de la CC IMT observée lors d'un vieillissement artériel de seulement 12 à 24 mois ans sur Terre chez des patients porteurs de pathologies cardiovasculaires (+13% en 12 mois chez des patients porteurs pathologies cardiovasculaires âgés en moyenne de 78 ans ; +19% en 24 mois chez des patients porteurs de pathologies cardiovasculaires âgés en moyenne de 72 ans) (Publication en cours de préparation, UMPS-CERCOM, CHRU Trousseau de Tours) (**Figure 125**).

II) Vol spatial de 6 mois : nouvelle répartition sanguine thoracocéphalique et abdomino-pelvienne

Pendant toute la durée du vol spatial de 6 mois, il a été observé une augmentation du volume et de la section de la veine jugulaire (**Figure 112**), ainsi qu'une augmentation de la section de la veine porte (**Figure 110**). De plus, on note une diminution des sections veineuses des membres inférieurs (veine tibiale postérieure, veines gastrocnémiennes) (**Figure 115 et 116**).

Cela indique que la microgravité a induit une nouvelle redistribution des fluides sanguins (« fluidshift ») chez l'astronaute durant le vol spatial. En effet la gravité de 1 Gz sur Terre, va diriger les fluides corporels vers les membres inférieurs en position orthostatique, où il va donc se former une stase sanguine raisonnable. Or il semblerait que l'absence de gravité (apesanteur) à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » ait provoqué chez les astronautes en vol, cette nouvelle répartition sanguine qui s'est effectué en direction de la région thoraco-céphalique du corps.

L'augmentation du volume de la jugulaire chez les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* » en vol démontre que cette nouvelle répartition du sang a pris la forme d'une stase veineuse au niveau thoraco-céphalique (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009). D'autres études ont également démontrés le rapide développement de cette stase veineuse thoraco-céphalique chez les astronautes en vol se traduit par une augmentation majeure de la section de certains gros troncs veineux, en particulier la section de la veine jugulaire (+ 45%) (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000; Arbeille P et al., 2001). Cette stase veineuse thoraco-céphalique est notamment responsable de l'apparition d'œdèmes faciaux (Parazynski SE et al., 1991). Par ailleurs le développement de cette stase veineuse thoraco-céphalique pourrait être en relation avec une augmentation de la pression intracrânienne (Moreva TI, 2008). Un phénomène similaire peut également se produire en vol au niveau du fond de l'oeil (augmentation de la pupille et la veine) comme déjà observé au cours de bedrest (Besnard et al, 2002) et peut contribuer à la déficience visuelle rapportée par plusieurs astronautes en vol (Zhang et Hargens 2014). En outre, la stagnation du sang dans la veine jugulaire peut contribuer à l'augmentation de la pression

intracrânienne (Besnard et al 2002; Zhang & Hargens 2014), entraînant potentiellement une altération de la réactivité vasculaire cérébral (Zuj et al, 2012).

Cette nouvelle répartition sanguine en vol dans la région thoraco-céphalique s'est aussi traduite par une stase veineuse splanchnique observée au niveau de la veine porte-hépatique. Ainsi pour résumer, le sang « ne pesant plus » va quitter le territoire des membres inférieurs dès les premiers moments d'exposition à la microgravité, pour se diriger en direction des régions thoraco-céphaliques (Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Hargens A and Richardson S, 2009) où vont se développer des stases veineuses céphalique mesurées au niveau de la veine jugulaire, mais également des stases veineuses splanchniques mesurées au niveau de la veine porte-hépatique (Arbeille P et al., 1999; Herault S et al., 2000 ; Arbeille P et al., 2001). L'augmentation de la veine porte laisse suggérer que la pression hydrostatique appliquée aux organes splanchniques (foie, le pancréas, voie intestinale) a également augmentée, et que cela aurait put changer leur contenu liquidien, leur volume et/ou leur fonction. Le rein, qui n'est pas dans la région splanchnique, mais au même niveau le long de l'axe du corps, s'est révélé être augmenté lors de bedrest (Besnard et al 2002) ce qui soutient l'hypothèse que les autres organes abdominaux peuvent également augmenter en volume lors les vols spatiaux entraînant potentiellement une altération du métabolisme. Plusieurs études ont rapportées une augmentation de l'insuline circulante chez les astronautes pendant les vols spatiaux (Macho et al 2003), une augmentation de la glycémie, ainsi qu'une résistance à l'insuline pendant les bedrest (Melanie et al 2010, Bienso et al 2012), qui pourrait être partiellement en lien avec une éventuelle altération de la fonction des organes abdominaux altérées par le fluidshift veineux massive se dirigeant des parties inférieurs du corps vers ses parties supérieurs.

Cette nouvelle répartition sanguine thoraco-céphalique se traduit, comme peuvent le montrer nos résultats sur les sujets-astronautes « *Vessel Imaging* », par une réduction significative de la section des veines des membres inférieurs, qui en réalité se sont « vidées » de leur sang durant toute l'exposition à la microgravité. Par ailleurs ce phénomène de non-accumulation de sang veineux dans les membres inférieurs, sera accentué par la réduction de la volémie : le phénomène d'hypovolémie chez l'astronaute (Greenleaf JE et al., 1977; Chaĭka AM and Balakhovskiĭ IS, 1982; Convertino V and Hoffler GW, 1992; Arbeille P et al., 1995; Traon AP et al., 1995; Convertino VA et al., 1996; Hargens AR and Watenpaugh DE, 1996; Maillet A et al., 1996; Koenig SC et al., 1998; Traon AP et al., 1998; Custaud MA et al., 2000; Convertino VA, 2002; Pavy-Le Traon A et al., 2007).

Cependant il nous a fallu savoir si cette nouvelle répartition thoraco-céphalique a plus tendance à se distribuer en priorité dans le territoire céphalique ou plutôt dans le territoire thoracique durant le vol spatial. A présent on peut conclure que durant toute la période d'exposition à la microgravité, la nouvelle répartition sanguine dans les régions thoracocéphaliques de l'astronaute c'est finalement localisée préférentiellement dans la région céphalique que dans la région thoracique. Autrement dit

chez les sujets-astronautes, durant leur vol spatial, la stase veineuse céphalique mesurée au niveau de la veine jugulaire est plus importante que la stase veineuse splanchnique mesurée au niveau de la veine porte-hépatique. Cette découverte sera d'une importance déterminante pour une future étude visant à mettre en relation des troubles de la vision avec une hausse de la pression intracrânienne chez les astronautes.

Cependant, malgré le fait que la section des veines du mollet ont étés significativement plus faible pendant les vols spatiaux, la réponse de distension à un changement de position du corps (position couchée pour s'asseoir) au retour sur Terre n'a pas été modifiée. Ce qui est en contraste avec les résultats des bedrest de longue durée qui démontrent une augmentation de la distensibilité veineuse des membres inférieurs (Arbeille et al., 2008b). Il peut être suggéré que certaines contremesures utilisées par les astronautes de l'ISS (dont nous ne connaissont ni la nature, ni la fréquence d'utilisation) ont peut-être contribuées à l'entretien de la réponse des veines de la jambe au changement de posture.

Des contremesures physiques supplémentaires peuvent être proposées pour réduire la stagnation de liquide au niveau céphalique. En particulier, les brassards de cuisses (« Thigh cuff ») qui appliquent une pression d'environ 30 mmHg à la partie supérieure de la cuisse afin de pièger le sang et les autres fluides dans les veines et les tissus de la jambe superficielles, permettant de limiter le mouvement de fluides vers la région thoraco-céphalique et ainsi de réduire le volume de la veine (Herault et al 2000, Arbeille et al 1999). Dans de précedentes études, l'utilisation des brassards de cuisses a également réduit l'inconfort au niveau céphalique, et c'est pourquoi cette contremesure a été et est toujours très activement utilisée par les cosmonautes Russes depuis des décennies comme une contremesure permettant de rendre la vie dans l'espace plus confortable. Pendant six mois à bord de vols sur la station spatiale «MIR » les cosmonautes ont appliqués ces brassards de cuisses pendant 5 à 8h par jour. Malheureusement, la contrepartie est que au moment où les brassards de cuisses sont appliquées, la section des veines fémorales et du mollet restent nettement agrandies (Arbeille et al 1999, Hérault et al 2000) ce qui peut influencer négativement les propriétés mécaniques de ces veines.

Le LBNP (« Low Body Negative Pressure ») peut également être suggéré comme une contremesure pour maintenir la fonction baroréflexe et vasomotrice des astronautes de l'ISS. Lors de bedrest, l'application de LBNP a démontrée une réduction de la surface de la veine jugulaire. Toutefois, pendant les vols spatiaux, le LBNP ne peut pas être appliquée pour les périodes de temps prolongées. Par conséquent, actuellement aucunes contremesures efficaces n'ont été identifiées pour réduire l'accumulation de sang veineux dans différents territoires vasculaires et ainsi réduire cette nouvelle répartition liquidienne vers la région thoraco-céphalique.

III) Bedrest de 5 jours : aucun déconditionnement de la veine porte et des veines des membres inférieurs

Dans le groupe CON, la comparaison des données effectuées lors du test orthostatique prémicrogravité (Tilt Pre-HDBR) et lors du test orthostatique post-microgravité (Tilt Post-HDBR), ne démontre aucunes modifications des sections de la veine porte, de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiènnes (PV area, Tib area, Gast area) (Figure 120, 121 et 122). Cela permet de conclure que les 5 jours de bedrest (HDBR) n'ont produit aucun effet veineux significatif sur le territoire splanchnique et le territoire des membres inférieurs. Ainsi il est donc possible de conclure que seulement 5 jours d'exposition à la microgravité simulée par HDBR sont insuffisants pour permettre l'apparition d'un déconditionnement veineux au niveau du territoire splanchnique et des membres inférieurs, lequel est habituellement observé chez les astronautes de retour sur Terre et qui peut les mener à un phénomène d'intolérance orthostatique post-microgravité (Louisy F et al., 1997; Belin de Chantemèle et al., 2004; Capri A et al., 2004; Kerbeci P et al., 2007). En conséquence après seulement 5 jours de HDBR, il n'y a eu « aucun effet bedrest » sur la veine portale, et les veines tibiale postérieure et gastrocnémiennes.

Cependant précisons qu'une étude antérieure a démontré que des signes de déconditionnement cardiovasculaire pouvaient déjà apparaître à la suite de 4 jours de bedrest (Arbeille P et al., 1998), tandis qu'une autre étude expliquait que des signes de modifications cardiovasculaires (essentiellement hormonales) pouvait se développer seulement après 4 heures de simulation de la microgravité par bedrest (Fisher D et al., 2007).

IV) Contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2): meilleure vasoconstriction splanchnique et meilleure tolérance orthostatique

Le groupe testant la contremesure cardiovasculaire par centrifugation continue (AG1) démontre une absence de modifications des sections de la veine porte, de la veine tibiale postérieure et des veines gastrocnémiènnes (PV area, Tib area, Gast area) (Figure 120, 121 et 122). En sachant que les 5 jours de HDBR n'ont de toute évidence induit aucun changement veineux au niveau du territoire splanchnique et les membres inférieurs (effet bedrest veineux nul), il est donc possible de conclure que la contremesure AG1 n'a eu aucun effet significatif sur la veine porte et les veines des membres inférieurs. Le groupe testant la contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2)

démontre lui aussi une absence de modifications des sections de la veine tibiale postérieure (**Figure 121**) et des veines gastrocnémiènnes (**Figure 122**).

En revanche, chez ce groupe testant la contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2), il a pu être observé une diminution significative de la veine porte en position orthostatique post-bedrest (Figure 120). Cela traduit donc une nette augmentation par rapport à la normalité de la vasoconstriction splanchnique lors de la mise en position debout. Bien qu'il soit en effet normal d'observer une augmentation de la vasoconstriction splanchnique lors de la mise en position orthostatique ou lors d'un test orthostatique d'un sujet (Brown CM et al., 2003; Hughson RL et al., 2004), il semblerait toutefois que les sujets testant la contremesure AG2 expriment une meilleure capacité de vasoconstriction au niveau du territoire splanchnique. En sachant que les 5 jours de HDBR n'ont induit aucun changement veineux au niveau du territoire splanchnique et les membres inférieurs (effet bedrest veineux nul), il est donc possible de conclure que la contremesure AG2 a bien eu un effet significatif sur l'hémodynamique du territoire splanchnique et que celle-ci a permis une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique en position orthostatique.

Par ailleurs, les sujets AG2 associent cette meilleure vasoconstriction splanchnique avec une meilleure tolérance orthostatique en comparaison avec les groupes Contrôle (CON) et AG1.

Or il est bien connu que l'exposition prolongée à la microgravité induit inévitablement un déconditionnement cardiovasculaire pouvant conduire à l'intolérance orthostatique post-microgravité, lequel se traduit en autres par une diminution de la vasoconstriction splanchnique (Arbeille P et al., 1995; Arbeille P et al., 2005; Arbeille P et al., 2007; Arbeille P et al., 2008). Ainsi la contremesure AG2 qui vient lors de l'étude « Short Time Bed-Rest (STBR) » de prouver qu'elle pouvait induire une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique (= meilleure vasoconstriction) et ainsi améliorer la tolérance orthostatique; pourrait permettre une protection efficace de l'hémodynamique splanchnique chez l'astronaute en empêchant l'altération de la vasoconstriction splanchnique, laquelle participe en autres à l'apparition d'une intolérance orthostatique post-microgravité dès son retour sur Terre.

Par ailleurs, des études antérieurs ont démontrées que l'utilisation des contremesures par centrifugation dans le cadre de la médecine spatiale induisait une protection significative du système cardiovasculaire du sujet en microgravité face au déconditionnement cardiovasculaire classiquement induit, permettant ainsi une meilleure tolérance orthostatique post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004), ainsi qu'une meilleure capacité à l'exercice post-microgravité (Clément G and Pavy-Le Traon A, 2004). De plus, d'autres études menées par l'armée de l'air Américaine (USAF) ont démontrés que les pilotes de chasse présentaient une réponse cardiovasculaire améliorée tout au long des cycles d'hypergravité répétés qu'ils subissaient allant parfois jusqu'à +9 Gz, (Leverett SD Jr and Burton RR, 1979) et que cette amélioration était due à une meilleure vasoconstriction, un meilleur retour veineux et un

meilleur baroréflexe, ces-derniers paramètres étant significativement stimulés par l'exposition répétés à l'hypergravité (Lalande S and Buick F 2009, Scott JP et al., 2013). En outre, des études ont démontrées que la contremesure par gravité artificielle avait bien un effet bénéfique contre le déconditionnement cardiovasculaire en microgravité (Young LR and Paloski WH, 2007), il a ainsi pu être observé une prévention par hypergravité des déconditionnements du contrôle de l'autonomie cardiaque, de la régulation baroréflexe, ainsi qu'une prévention partielle de l'état hypovolémique (Iwasaki KI et al., 2001). Les contremesures cardiovasculaires par hypergravité peuvent parfois être associées à d'autres contremesures cardiovasculaires. Ainsi l'association d'accélération avec de l'exercice physique et de la solution saline va produire des effets cardiovasculaires prophylaxiques effectifs traduit par une augmentation de la pression hydrostatique sanguine, une activation des mécanismes responsable du retour veineux, une stimulation des systèmes qui régulent les hormones diurétiques et antidiurétiques, ainsi qu'une restauration des paramètres hémodynamiques, de la balance fluide/électrolyte et de la coagulation sanguine (Shulzhenko EB et al., 1977). De plus, l'association de l'exercice aérobie (véloergomètre) avec la centrifugation (fauteuil à centrifugeuse) permet une protection partielle contre le déconditionnement cardiovasculaire imputable à une exposition à la microgravité (Vil'-Vil'iams IF and Shul'zhenko EB, 1980). En plus de ces effet bénéfiques sur le système cardiovasculaire, la contremesure par centrifugation a également des effets préventifs face au déconditionnement musculaire (Young LR and Paloski WH, 2007), notamment en permettant une augmentation de la charge musculo-squelettique (Shulzhenko EB et al., 1977). Actuellement aucun effet secondaire négatif n'a été mis en relation avec l'utilisation de la contremesure physiologique par hypergravité (Young LR and Paloski WH, 2007).

V) Télé-échographie vasculaire en temps différé

Grâce à la méthode spécifique de télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, les sujets « Mars 500 » et « Vessel Imaging », bien que néophytes en matière d'échographie ont pu effectuer sur eux-mêmes des examens ultrasonores pendant soit leurs 520 jours de confinement, soit leur vol spatial de 6 mois à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) ». Notons que 80% des données échographiques de la mission « Mars 500 » et 93% des données échographiques de l'expérience « Vessel Imaging » obtenues par cette technique de télé-échographie ont été exploitables. La validation de l'efficacité de cette technique avait déjà pu être validée sur des sites isolés notamment en Guyane et en Roumanie. La technique de télé-échographie en temps différé par balayage échographique et reconstruction 3D, trouve donc bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des astronautes en mission; et se trouverait donc notamment toute désignée pour être un jour utilisée à bord d'un vaisseau spatial en partance pour la planète Mars.

Conclusions de la Thèse

Rappelons que ce présent travail de Doctorat portait sur la thématique suivante :

ADAPTATION CARDIOVASCULAIRE DE L'ASTRONAUTE : EN CONFINEMENT ET EN MICROGRAVITE REELLE ET SIMULEE.

De fait, au terme de ce travail de Thèse, il est à présent possible de tirer 8 conclusions tangibles.

- ▶ 1ère: Une exposition à un confinement de 520 jours induit une augmentation de l'intima-média carotidienne (3-8 mois de confinement: 28%; 11-16 mois : 26%; Post 2 jours : 19%) et une augmentation de l'intima-média de l'artère fémorale superficielle (3-8 mois de confinement: 14%; 11-16 mois : 19%; Post 2 jours: 23%). Ces deux augmentations des feuillets artériels ne seront plus présentent 6 mois après la fin du confinement.
- ➤ 2nd: Un vol spatial de 6 mois induit une augmentation l'intima-média de l'artère carotide (15 jours: +15%, 4-5.5 mois: +15%, Post 4 jours: +12%). L'intima-média de l'artère fémorale sera également augmenté (15d: +17%, 4-5.5m: +15%), mais reviendra aux valeur prémicrogravité 4 jours Post vol spatial.
- 3ème: Tout au long d'un vol spatial de 6 mois, il a été observé une nouvelle repartition sanguine en direction des régions thoraco-céphalique et abdomino-pelvienne, traduite par : une augmentation significative de la section de la veine porte-hépatique (15 jours: +38%, 4-5.5 mois: +45%); une augmentation significative du volume de la veine jugulaire (15 jours: +150%, 4-5.5 mois: +165%); une diminution significative des sections des veines des membres inférieurs comme la veine tibiale postérieure (15 jours: -44%, 4-5.5 mois: -52%), et les veines gastrocnémiennes (15 jours: -68%, 4-5.5 mois: -59%).

Cette nouvelle repartition sanguine thoraco-céphalique se localise de manière plus importante dans la région céphalique que dans la région thoracique, comme l'indique l'augmentation significative durant tout le vol spatial du ratio volume de la veine jugulaire / section de la veine porte-hépatique (15d: +69%, 4-5.5m: +69%).

- ➤ 4^{me}: Seulement 5 jours de microgravité simulée par bedrest (HDBR) sont insuffisants pour induire un déconditionnement veineux significatif au niveau du territoire splanchnique et des membres inférieurs.
- ➤ 5ème: La contremesure cardiovasculaire par centrifugation continue (AG1) n'a pas d'effet veineux significatif sur le territoire splanchnique et les membres inférieurs. La contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2) n'a pas non plus d'effet veineux sur les membres inférieurs.

- ➤ 6ème: En revanche, cette contremesure cardiovasculaire par centrifugation intermittente (AG2) a un effet veineux significatif sur le territoire splanchnique, puisque cette-dernière permet une augmentation significative de la vasoconstriction splanchnique en position orthostatique post-HDBR.
- ➤ 7^{ème}: Cette contremesure par centrifugation intermittente (AG2), permet une meilleure tolérance orthostatique, certainement associée avec la stimulation de la vasoconstriction splanchnique qu'elle a induite.
- ➤ 8ème: La technique de télé-échographie en temps différé, réalisée grâce au protocole de capture volumique par balayage échographique et reconstruction 3D, a prouvée qu'elle avait bien sa place dans le cadre de la recherche en médecine spatiale et le suivi médical des astronautes et marsonautes en mission.

Limites expérimentales de ce travail de Doctorat :

- o a) L'expérimentation humaine a impliquée l'utilisation d'un outil de recherche non-invasif, non-irradiant et indolore, ce qui limite les outils d'investigation.
- b) Les études en microgravité réelle, simulée ou en confinement présentent une difficulté de reproductibilité (nombre réduit de mission spatiale, et de campagne de bedrest et de confinement), et présentent des difficultés de puissance biostatistiques (nombre réduit de sujets).
- o c) Lors des vols spatiaux, le temps précieux des astronautes est en majorité dédié à la partie opérationnelle de la mission au détriment de sa partie scientifique.
- o d) Beaucoup de facteurs environnementaux sont incontrôlables durant les vols spatiaux (alimentation, hydratation, temps d'exercice, stress, carence...), d'où la difficulté d'interpréter les variations de certain paramètre.
- e) Des contremesures physiques et pharmacologiques ont été pratiquées par les sujets-astronautes, mais les caractéristiques d'utilisation (nature et fréquence) de ces contremesures n'étaient pas nécessairement contrôlées de manière stricte. En effet contrairement au sujet-volontaire recrutés lors des campagnes d'expérimentation en microgravité simulée ; les astronautes disposent de beaucoup de liberté dans le choix et la réalisation des contremesures qui lui sont proposées lors de leur séjour à bord de la « Station Spatiale Internationale ».

o f) Les limitations pour tester les hypothèses physiologiques en vols sont nombreuses, notamment par les imprévus au programme de vol (raccourcissement ou allongement de la durée de la mission, urgences opérationnelle,...).

Références bibliographiques

Le présent travail de Doctorat se rapporte à : 333 références bibliographiques. Les voici classées par ordre alphabétique ci-dessous :

Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. J Appl Physiol. (2003). 95(6):2185-201.

Alfrey CP, Udden MM, Leach-Huntoon C, Driscoll T, Pickett MH. Control of red blood cell mass in spaceflight. *J Appl Physiol.* (1996). 81(1):98-104.

Alfrey CP, Udden MM, Huntoon CL, Driscoll T. Destruction of newly released red blood cells in space flight. *Med Sci Sports Exerc.* (1996b). 28(10 Suppl):S42-4.

Alizadeh A, Roudbari A, Heidarzadeh A, Babaei Jandaghi A, Bani Jamali M. Ultrasonic measurement of common carotid intima-media thickness in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Iran J Radiol.* (2012). 9(2):79-82. doi: 10.5812/iranjradiol.7564.

Alkner BA, Tesch PA. Knee extensor and plantar flexor muscle size and function following 90 days of bed rest with or without resistance exercise. *Eur J Appl Physiol.* (2004). 93(3):294-305.

Anashkin OD, Beliaev SM. Effect of sidnocarb during 7-day water immersion on the cardiorespiratory system under physical load. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1982). 16(6):28-31.

Antonutto G, di Prampero PE. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. Eur J Appl Physiol. (2003). 90(3-4):283-91.

Ambade A, Mandrekar P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. Int J Hepatol. (2012). 853175.

Arbeille P, Gauquelin G, Pottier JM, Pourcelot L, Güell A, Gharib C. Results of a 4-week head-down tilt with and without LBNP countermeasure: II. Cardiac and peripheral hemodynamics--comparison with a 25-day spaceflight. *Aviat Space Environ Med.* (1992). 63(1):9-13

Arbeille P, Pavy-le Traon A, Fomina G, Vasseur P, Guell A. Femoral flow response to lower body negative pressure: an orthostatic tolerance test. *Aviat Space Environ Med.* (1995) 66(2):131-6.

Arbeille P, Fomina G, Achaibou F, Pottier J, Kotovskaya A. Cardiac and vascular adaptation to 0g with and without thigh cuffs (Antares 14 and Altair 21 day Mir spaceflights). *Acta Astronaut*. (1995b). 36(8-12):753-62.

Arbeille P, Achaïbou F, Fomina G, Pottier JM, Porcher M. Regional blood flow in microgravity: adaptation and deconditioning. *Med Sci Sports Exerc.* (1996). 28(10 Suppl):S70-9.

Arbeille P Doppler sensors and harnesses for cardiac and peripheral arterial flow monitoring. Ultrasound Med Biol. (1997). 23(3):415-23.

Arbeille P, Sigaudo D, Pavy Le Traon A, Herault S, Porcher M, Gharib C. Femoral to cerebral arterial blood flow redistribution and femoral vein distension during orthostatic tests after 4 days in the head-down tilt position or confinement. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* (1998). 78(3):208-18.

Arbeille P, Herault S, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Gharib C. Influences of thigh cuffs on the cardiovascular system during 7-day head-down bed rest. J Appl Physiol. (1999). 87(6):2168-76.

Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N, Herault S. Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short- and long-term head-down tilt and spaceflights. Eur J Appl Physiol. (2001). 86(2):157-68

Arbeille P, Herault S, Roumy J, Porcher M, Besnard S, Vieyres P 3D realtime echography and echography assisted by a robotic arm for investigating astronauts in the ISS from the ground. *J Gravit Physiol.* (2001b). 8(1):P143-4.

Arbeille P, Poisson G, Vieyres P, Ayoub J, Porcher M, Boulay JL. Echographic examination in isolated sites controlled from an expert center using a 2-D echograph guided by a teleoperated robotic arm. *Ultrasound Med Biol.* (2003). 29(7):993-1000.

Arbeille P, Ruiz J, Ayoub J, Vieyres P, Porcher M, Boulay J, Moreau V, Poisson G. The robot and the satellite for tele-operating echographic examination in Earth isolated sites, or onboard ISS. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P233-4.

Arbeille P, Besnard S, Kerbeci P, Mohty DM. Portal vein cross-sectional area and flow and orthostatic tolerance: a 90-day bed rest study. *J Appl Physiol.* (2005). 99(5):1853-7.

ArbeilleP, Kerbeci P, Audebert P, Capri A, Pascaud L. Calf tissue liquid stowage and vein size in orthostatic tests after a 90-day head down bed rest. *J Grav Physiol.* (2005b).

Arbeille P, Ruiz J, Herve P, Chevillot M, Poisson G, Perrotin F. Fetal tele-echography using a robotic arm and a satellite link. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2005c). 26(3):221-6.

Arbeille P, Kerbeci P, Greaves D, Schneider S, Hargens A, Hughson R. Arterial and venous response to Tilt with LBNP test after a 60 day HDT bedrest (WISE study). *J Gravit Physiol.* (2007). 14(1):P47-8.

Arbeille P, Becker F, Thiney G, Kerbeci P, Ouchène A. Effect of the elastic compression stockings on the calf veins and tissues during a simulated orthostatic test (LBNP). *J Gravit Physiol.* (2007b). 14(1):P59-60.

Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson R. Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (2008). 295(5):H1846-54.

Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson RL. WISE-2005: tibial and gastrocnemius vein and calf tissue response to LBNP after a 60-day bed rest with and without countermeasures. *J Appl Physiol.* (2008b). 104(4):938-43.

Arbeille P, Yuan M, Bai Y, Jiang S, Gauquelin G, Aubry P, Wan Y, Custaud MA, Li Y. Temporal artery flow response during the last minute of a head up tilt test, in relation with orthostatic intolerance after a 60 day head-down bedrest. *PLoS One.* (2011). 6(10):e22963.

Arbeille P, Zuj K, Shoemaker K, Hughson R. Temporal artery Doppler spectrum morphology responses to tilt and LBNP as an early indicator of syncope . *Aviat Space environ Med.* (2012). 83:394–402.

Arbeille P, Shoemaker K, Kerbeci P, Schneider S, Hargens A, Hughson R. Aortic, cerebral and lower limb arterial and venous response to orthostatic stress after a 60-day bedrest. *Eur J Appl Physiol.* (2012b). 112(1):277-84.

Arbeille P, Provost R, Vincent N, Aubert A. Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500). *Plos One.* (2014). 10.1371/journal.pone.0083063.

Arbeille P, Provost R, Zuj K, Dimouro D, Georgescu M. Tele-Operated Echocardiography using a robotic arm and an Internet Connection. Ultrasound in Medecine and Biology (2014b).

Arbeille P, Provost R, Zuj K, Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight(vessel imaging experiment). European Journal of Physioloy. (2015). (In press)

Aubert AE, Beckers F, Verheyden B. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. Acta Cardiol. (2005). 60(2):129-51.

Baevsky RM, Baranov VM, Funtova II, Diedrich A, Pashenko AV, Chernikova AG, Drescher J, Jordan J, Tank J. Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station. *J Appl Physiol.* (2007). 103(1):156-61.

Baecker N, Tomic A, Mika C, Gotzmann A, Platen P, Gerzer R, Heer M. Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. *J Appl Physiol.* (2003). 95(3):977-82.

Beckers F, Seps B, Ramaekers D, Verheyden B, Aubert AE. Parasympathetic heart rate modulation during parabolic flights. *Eur J Appl Physiol.* (2003). 90(1-2):83-91.

Belin de Chantemèle E, Pascaud L, Custaud MA, Capri A, Louisy F, Ferretti G, Gharib C, Arbeille P. Calf venous volume during standtest after a 90-day bed-rest study with or without exercise countermeasure. *J Physiol.* (2004). 561(Pt 2):611-22. 9.

Besnard S, J Roumy, N Tobal, S.Herault, M Porcher, J Boulay, Ph Arbeille. Venous stagnation induced by 7 days in HDT, in the cerebral, ophtalmic, renal and splanchnic territories. J Gravitational Physiology. (2002). 9(1): 75-76.

Berendeeva TA, Rykova MP, Antropova EN, Larina IM, Morukov BV. Human immunity system status during 7-day dry immersion. *Aviakosm Ekolog Med.* (2009). 43(5):36-42.

Bergouignan A, Blanc S. La nutrition au cœur de l'exploration spatiale. Biofutur. (2011). n°318, p 44.

Berry CA. Effects of weightlessness in man. Life Sci Space Res. (1973). 11:187-99.

Berry CA, Hoffler GW, Jernigan CA, Kerwin JP, Mohler SR. History of space medicine: the formative years at NASA. *Aviat Space Environ Med.* (2009). 80(4):345-52.

Biensø RS1, Ringholm S, Kiilerich K, Aachmann-Andersen NJ, Krogh-Madsen R, Guerra B, Plomgaard P, van Hall G, Treebak JT, Saltin B, Lundby C, Calbet JA, Pilegaard H, Wojtaszewski JF . GLUT4 and glycogen synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance. Diabetes. (2012). 61(5):1090-9. doi: 10.2337/db11-0884.

Biniek K, Levi K, Dauskardt RH. Solar UV radiation reduces the barrier function of human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2012). 109(42):17111-6. doi: 10.1073/pnas.1206851109.

Blanc S, Normand S, Ritz P, Pachiaudi C, Vico L, Gharib C, Gauquelin-Koch G. Energy and water metabolism, body composition, and hormonal changes induced by 42 days of enforced inactivity and simulated weightlessness. *J Clin Endocrinol Metab.* (1998). 83(12):4289-97

Blanc S, Normand S, Pachiaudi C, Fortrat JO, Laville M, Gharib C. Fuel homeostasis during physical inactivity induced by bed rest. *J Clin Endocrinol Metab.* (2000). 85(6):2223-33.

Blomqvist CG, Nixon JV, Johnson RL Jr, Mitchell JH. Early cardiovascular adaptation to zero gravity simulated by head-down tilt. *Acta Astronaut*. (1980). 7(4-5):543-53.

Bogh MK. Vitamin D production after UVB: aspects of UV-related and personal factors. Scand J Clin Lab Invest Suppl. (2012). 243:24-31. doi: 10.3109/00365513.2012.681929

Bowers Cynthia L, Ted H. Friend, Ken K. Grissom, Donald C. Lay Jr. Confinement of lambs (Ovis aries) in metabolism stalls increased adrenal function, thyroxine and motivation for movement. *Applied Animal Behaviour Science*. (1993). Volume 36, Issues 2–3, Pages 149–159

Brazhe NA, BaĬzhumanov AA, Parshina EIu, Iusipovich AI, Akhalaia MIa, Iarlykova IuV, Labetskaia OI, Ivanova SM, Morukov BV, Maksimov GV. Studies of the blood antioxidant system and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation. *Aviakosm Ekolog Med.* (2011). 45(1):40-5.

Bringard A, Pogliaghi S, Adami A, De Roia G, Lador F, Lucini D, Pizzinelli P, Capelli C, Ferretti G. Cardiovascular determinants of maximal oxygen consumption in upright and supine posture at the end of prolonged bed rest in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. (2010). 172(1-2):53-62.

Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* (2006). 23(6):609-16.

Brown CM, Dütsch M, Hecht MJ, Neundörfer B, Hilz MJ. Assessment of cerebrovascular and cardiovascular responses to lower body negative pressure as a test of cerebral autoregulation. *J Neurol Sci.* (2003). 208(1-2):71-8.

Buckey JC Jr, Gaffney FA, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Yancy CW Jr, Meyer DM, Blomqvist CG. Central venous pressure in space. *J Appl Physiol.* (1996a). 81(1):19-25.

Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, Gaffney FA, Blomqvist CG. Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol.* (1996b). 81(1):7-18.

Bungo MW, Charles JB, Johnson PC Jr. Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med.* (1985). 56(10):985-90.

Bungo MW, Goldwater DJ, Popp RL, Sandler H. Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers. *J Appl Physiol.* (1987). 62(1):278-83.

Burkovskaia TE, Korol'kov VI. The effect of microgravity and head down immobilization on hemopoiesis in primates. *Aviakosm Ekolog Med.* (2003). 37(1):12-8.

Cacioppo JT, Hawkley LC. Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. Perspect Biol Med. (2003). 46:39-52.

Capelli C, Antonutto G, Kenfack MA, Cautero M, Lador F, Moia C, Tam E, Ferretti G. Factors determining the time course of VO2(max) decay during bedrest: implications for VO2(max) limitation. *Eur J Appl Physiol.* (2006). 98(2):152-60.

Capri A, Kerbeci P, Pascaud L, Arbeille P. Assessment of the calf vein cross section change during stand-test after a 90 day bed rest by echography. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P83-4.

Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R. Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* (2006). 160(8):805-11.

Cazes C, E. Rosnet, C. Bachelard, C. Le Scanff, J. Rivolier. Chapter 14 Group Dynamics During the Exemsi Isolation Study. Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 245–262.

Cicarma E, Porojnicu AC, Lagunova Z, Dahlback A, Juzeniene A, Moan J. Sun and sun beds: inducers of vitamin D and skin cancer. Anticancer Res. (2009). 29(9):3495-500

Chalka AM, Balakhovskil IS. Changes in plasma and extracellular fluid volumes and plasma protein mass under conditions of head-down tilt hypokinesia and immersion. Kosm Biol Aviakosm Med. (1982). 16(6):22-8.

Christ F, Gamble J, Baranov V, Kotov A, Chouker A, Thiel M, Gartside IB, Moser CM, Abicht J, Messmer K. Changes in microvascular fluid filtration capacity during 120 days of 6 degrees head-down tilt. *J Appl Physiol.* (2001). 91(6):2517-22.

Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag.* (2011). 7:671-5. doi: 10.2147/VHRM.S24876.

Clément G, Pavy-Le Traon A. Centrifugation as a countermeasure during actual and simulated microgravity: a review. Eur J Appl Physiol. (2004). 92(3):235-48.

Collet J, R.J. Værnes. Chapter 1 Exemsi: The Second European Simulation of a Long-Duration Manned Space Mission. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 1–5.

Cooke WH, Ames JE IV, Crossman AA, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Moon LB, Drescher J, Baisch FJ, Mano T, Levine BD, Blomqvist CG, Eckberg DL. Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation. *J Appl Physiol.* (2000). 89(3):1039-45.

Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med.* (2010). 72(2):122-7.

Convertino VA, Doerr DF, Flores JF, Hoffler GW, Buchanan P. Leg size and muscle functions associated with leg compliance. *J Appl Physiol.* (1988). 64(3):1017-21.

Convertino VA, Doerr DF, Stein SL. Changes in size and compliance of the calf after 30 days of simulated microgravity. *J Appl Physiol*. (1989). 66(3):1509-12.

Convertino VA, Doerr DF, Mathes KL, Stein SL, Buchanan P. Changes in volume, muscle compartment, and compliance of the lower extremities in man following 30 days of exposure to simulated microgravity. *Aviat Space Environ Med.* (1989b). 60(7):653-8.

Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL, Fritsch JM, Vernikos-Danellis J. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol*. (1990). 68(4):1458-64.

Convertino V, Hoffler GW. Cardiovascular physiology. Effects of microgravity. J Fla Med Assoc. (1992). 79(8):517-24.

Convertino VA, Engelke KA, Ludwig DA, Doerr DF. Restoration of plasma volume after 16 days of head-down tilt induced by a single bout of maximal exercise. *Am J Physiol.* (1996). 270 (1 Pt 2):R3-10.

Convertino VA. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. Med Sci Sports Exerc. (1997). 29(2):191-6.

Convertino VA. Insight into mechanisms of reduced orthostatic performance after exposure to microgravity: comparison of ground-based and space flight data. *J Gravit Physiol.* (1998). 5(1):P85-8.

Convertino VA Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. *J Gravit Physiol.* (2002). 9(2):1-13.

Convertino VA. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures. *Gravit Space Biol Bull.* (2005). 18(2):59-69.

Convertino VA. Sympathetic nervous system and spaceflight. Acta Astronautica. (2007). 60, 223 - 233.

Coupe M, Fortrat JO, Larina I, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Custaud MA. Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions. *Respir Physiol Neurobiol.* (2009). 169 Suppl 1:S10-2.

Crandall CG, Engelke KA, Pawelczyk JA, Raven PB, Convertino VA. Power spectral and time based analysis of heart rate variability following 15 days head-down bed rest. Aviat Space Environ Med. (1994). 65(12):1105-9.

Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg.* (2012). 114(3):520-32.

Custaud MA, Millet C, Frutoso J, Maillet A, Gauquelin G, Gharib C, Fortrat JO. No effect of venoconstrictive thigh cuffs on orthostatic hypotension induced by head-down bed rest. *Acta Physiol Scand.* (2000). 170(2):77-85.

Delp MD. Myogenic and vasoconstrictor responsiveness of skeletal muscle arterioles is diminished by hindlimb unloading. *J Appl Physiol.* (1999). 86(4):1178-84.

Delp MD, Colleran PN, Wilkerson MK, McCurdy MR, Muller-Delp J. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2000). 278(6):H1866-73.

Desplanches D. Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness. Int J Sports Med. (1997). 18 Suppl 4:S259-64.

Demiot C, Dignat-George F, Fortrat JO, Sabatier F, Gharib C, Larina I, Gauquelin-Koch G, Hughson R, Custaud MA. WISE 2005: chronic bed rest impairs microcirculatory endothelium in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2007). 293(5):H3159-64.

De Labriolle A, Mohty D, Pacouret G, Giraudeau B, Fichet J, Fremont B, Fauchier L, Charbonnier B, Arbeille P. Comparison of degree of stenosis and plaque volume for the assessment of carotid atherosclerosis using 2-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* (2009). 35(9):1436-42.

De Santo NG, Cirillo M, Kirsch KA, Correale G, Drummer C, Frassl W, Perna AF, Di Stazio E, Bellini L, Gunga HC. Anemia and erythropoietin in space flights. *Semin Nephrol.* (2005). 25(6):379-87.

Di Rienzo M, Castiglioni P, Iellamo F, Volterrani M, Pagani M, Mancia G, Karemaker JM, Parati G. Dynamic adaptation of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight. *J Appl Physiol.* (2008). 105(5):1569-75.

Dong Q, Shen XY. Research proceeding on the effect of microgravity on erythropoiesis. Space Med Eng. (2001).14(4):298-302.

Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL, Schneider SM, Macias BR, Biolo G, Hargens AR. Cardiac atrophy in women following bed rest. *J Appl Physiol.* (2007). 103(1):8-16.

Dunn CD, Lange RD. Erythropoietic effects of space flight. Acta Astronaut. (1979). 6(5-6):725-32.

Ece A, Gürkan F, Kervancioğlu M, Kocamaz H, GüneŞ A, Atamer Y, Selek S. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* (2006). 21(4):545-52.

Eckberg DL, Halliwill JR, Beightol LA, Brown TE, Taylor JA, Goble R. Human vagal baroreflex mechanisms in space. *J Physiol.* (2010). 588(Pt 7):1129-38.

Edgell H, Zuj KA, Greaves DK, Shoemaker JK, Custaud MA, Kerbeci P, Arbeille P, Hughson RL. WISE-2005: adrenergic responses of women following 56-days, 6 degrees head-down bed rest with or without exercise countermeasures. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (2007). 293(6):R2343-52.

Engelke KA, Doerr DF, Crandall CG, Convertino VA. Application of acute maximal exercise to protect orthostatic tolerance after simulated microgravity. *Am J Physiol.* (1996). 271(4 Pt 2):R837-47.

Epstein M, Norsk P, Loutzenhiser R Effects of water immersion on atrial natriuretic peptide release in humans. Am J Nephrol. (1989). 9(1):1-24.

Ertl AC, Diedrich A, Biaggioni I, Levine BD, Robertson RM, Cox JF, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, Ray CA, Buckey JC Jr, Lane LD, Shiavi R, Gaffney FA, Costa F, Holt C, Blomqvist CG, Eckberg DL, Baisch FJ, Robertson D. Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space. *J Physiol.* (2002). 538(Pt 1):321-9.

Eskov K.N, M.A. Novikov, A.G. Viknokhodova, V.N. Bricksin. Chapter 13 Group Dynamics and Crew Interaction During Isolation. Advances in Space Biology and Medicine. (1996). Volume 5, Pages 233–244.

Ferretti G, Capelli C. Maximal O(2) consumption: Effects of gravity withdrawal and resumption. *Respir Physiol Neurobiol.* (2009). 169 Suppl 1:S50-4. doi: 10.1016/j.resp.2009.03.012.

Fischer D, Arbeille P, Shoemaker JK, O'Leary DD, Hughson RL. Altered hormonal regulation and blood flow distribution with cardiovascular deconditioning after short-duration head down bed rest. *J Appl Physiol.* (2007). 103(6):2018-25.

Fomin IO, Orlov VN, Radzevich AE, Leskin GS. Effect of water immersion on indices of central hemodynamics in subjects older than 45 years. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1985). 19(3):37-40.

Fortney SM. Development of lower body negative pressure as a countermeasure for orthostatic intolerance. *J Clin Pharmacol.* (1991). 31(10):888-92.

Fritsch-Yelle JM, Charles JB, Jones MM, Wood ML. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *J Appl Physiol.* (1996). 80(3):910-4.

Fu Q, Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Diedrich A, Cox JF, Zuckerman JH, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Mano T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckey JC Jr, Cooke WH, Robertson RM, Baisch FJ, Blomqvist CG, Eckberg DL, Robertson D, Biaggioni I. Cardiovascular and sympathetic neural responses to handgrip and cold pressor stimuli in humans before, during and after spaceflight. *J Physiol.* (2002). 544(Pt 2):653-64.

Furlan R, Jacob G, Palazzolo L, Rimoldi A, Diedrich A, Harris PA, Porta A, Malliani A, Mosqueda-Garcia R, Robertson D. Sequential modulation of cardiac autonomic control induced by cardiopulmonary and arterial baroreflex mechanisms. *Circulation*. (2001). 104(24):2932-7.

Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, Copeland RJ, Manning T, Peiris AN. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc.* (2011). 12(1):58-61. doi: 10.1016/j.jamda.2010.02.006.

Gaffney FA, Nixon JV, Karlsson ES, Campbell W, Dowdey AB, Blomqvist CG. Cardiovascular deconditioning produced by 20 hours of bedrest with head-down tilt (-5 degrees) in middle-aged healthy men. *Am J Cardiol*. (1985). 56(10):634-8.

Gaucquelin-Kock G, Gharib C. Mars en ligne de mire. Biofutur. (2011). n°318, p 26.

Gawande A. Hellhole: the United States holds tens of thousands of inmates in long-term solitary confinement. Is this torture? *New Yorker*. (2009). 36-45.

Genin AM, Galichil VA. Features of external respiration and pulmonary hyperemia in man during immersion. *Aviakosm Ekolog Med.* (1995). 29(4):28-32.

Gharib C, Maillet A, Gauquelin G, Allevard AM, Güell A, Cartier R, Arbeille P. Results of a 4-week head-down tilt with and without LBNP countermeasure: I. Volume regulating hormones. *Aviat Space Environ Med.* (1992). 63(1):3-8.

Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F, Andreassi MG, Portaluri M. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound*. (2010). 19;8:8. doi: 10.1186/1476-7120-8-8.

Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*. (2008). 197(1):448-56

Golovkina OL. Human reaction of external respiration and gas exchange in the acute period of adaptation to water immersion. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1982). 16(3):43-6.

Greenleaf JE, Bernauer EM, Young HL, Morse JT, Staley RW, Juhos LT, Van Beaumont W Fluid and electrolyte shifts during bed rest with isometric and isotonic exercise. *J Appl Physiol.* (1977). 42(1):59-66.

Greenleaf JE. Physiological responses to prolonged bed rest and fluid immersion in humans. J Appl Physiol. (1984). 57(3):619-33.

Grigor'eva LS, Kozlovskaia IB. Effect of 7-day immersion hypokinesia on the characteristics of precise movements. Kosm Biol Aviakosm Med. (1985). 19(4):38-42.

Grigor'ev AI, Kozlovskaia IB, Shenkman BS. The role of support afferents in organisation of the tonic muscle system. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. (2004). 90(5):508-21.

Grigoriev AI, Maksimov GV, Morukov BV, Ivanova SM, Yarlikova YV, Luneva OG, Ulyanova NA, Parshina EY, Rubin AB. Investigation of erythrocyte shape, plasma membrane fluidity and conformation of haemoglobin haemoporphyrin under the influence of long-term space flight. *J Gravit Physiol.* (2004b). 11(2):P79-80.

Güell A, Braak L, Pavy Le Traon A, Gharib C. Cardiovascular deconditioning during weightlessness simulation and the use of lower body negative pressure as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Acta Astronaut*. (1990). 21(9):667-72.

Güell A, Braak L, Le Traon AP, Gharib C. Cardiovascular adaptation during simulated microgravity: lower body negative pressure to counter orthostatic hypotension. *Aviat Space Environ Med.* (1991). 62(4):331-5.

Guinet P, Schneider SM, Macias BR, Watenpaugh DE, Hughson RL, Le Traon AP, Bansard JY, Hargens AR. WISE-2005: effect of aerobic and resistive exercises on orthostatic tolerance during 60 days bed rest in women. Eur J Appl Physiol. (2009). 106(2):217-27.

Gundel A, Drescher J, Spatenko YA, Polyakov VV. Heart period and heart period variability during sleep on the MIR space station. *J Sleep Res.* (1999). 8(1):37-43

Gunga H-Chr, K.A. Kirsch, L. Röcker, A. Maillet, C. Gharib. Chapter 3 Body Weight and Body Composition During Sixty Days of Isolation. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 39–53.

Gunga HC, Kirsch K, Baartz F, Maillet A, Gharib C, Nalishiti W, Rich I, Röcker L. Erythropoietin under real and simulated microgravity conditions in humans. *J Appl Physiol.* (1996b). 81(2):761-73.

Gushin V.I, T.B. Kolinitchenko, V.A. Efimov, C. Davies. Chapter 16 Psychological Evaluation and Support During Exemsi. Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 283–295.

Hakumäki MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. Acta Physiol Scand. (1987). 130(2):177-85.

Hao WY, Zhang LF, Wu XY, Zhang WY. A simulated study of effects of simulated hypovolemia on cardiovascular response to orthostatic stress. *Space Med Eng.* (2000). 13(4):259-62.

Hao WY, Bai J, Zhang WY, Wu XY, Zhang LF. Effects of depressed myocardial contractility induced by microgravity on cardiovascular response to orthostatic stress: a computer simulation. *Comput Cardiol.* (2001). 28:349-52.

Hargens AR, Watenpaugh DE. Cardiovascular adaptation to spaceflight. Med Sci Sports Exerc. (1996). 28(8):977-82.

Hargens A, Richardson S. Cardiovascular adaptation, fluyid shift and countermeasures related to space flight. *Respiratory physiology and Neurobiology.* (2009). 169S, S30-S33.

Heer M. Nutritional interventions related to bone turnover in European space missions and simulation models. *Nutrition*. (2002). 18(10):853-6.

Hennig J, Netter P. Chapter 7 Local Immunocompetence and Salivary Cortisol in Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 115–132.

Herault S, Fomina G, Alferova I, Kotovskaya A, Poliakov V, Arbeille P. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). *Eur J Appl Physiol.* (2000). 81(5):384-90.

Herault S, Tobal N, Normand H, Roumy J, Denise P, Arbeille P. Effect of human head flexion on the control of peripheral blood flow in microgravity and in 1 g. *Eur J Appl Physiol.* (2002). 87(3):296-303.

Hesse C, Siedler H, Luntz SP, Arendt BM, Goerlich R, Fricker R, Heer M, Haefeli WE. Modulation of endothelial and smooth muscle function by bed rest and hypoenergetic, low-fat nutrition. *J Appl Physiol.* (2005). 99(6):2196-203.

Hockey G.R.J, Sauer J. Chapter 18 Cognitive Fatigue and Complex Decision Making Under Prolonged Isolation and Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 309–330.

Hughson RI, Yamamoto Y, Butler GC, Guell A, Gharib C. Evaluation of spontaneous baroreflex response after 28 days head down tilt bedrest. *Acta Astronaut*. (1993). 29(8):601-5

Hughson RL, Yamamoto Y, Blaber AP, Maillet A, Fortrat JO, Pavy-LeTraon A, Marini JF, Güell A, Gharib C. Effect of 28-day head-down bed rest with countermeasures on heart rate variability during LBNP. *Aviat Space Environ Med.* (1994). 65(4):293-300.

Hughson RL, Maillet A, Gharib C, Fortrat JO, Yamamoto Y, Pavy-Letraon A, Rivière D, Güell A. Reduced spontaneous baroreflex response slope during lower body negative pressure after 28 days of head-down bed rest. *J Appl Physiol.* (1994b). 77(1):69-77.

Hughson RL, Maillet A, Gauquelin G, Arbeille P, Yamamoto Y, Gharib C. Investigation of hormonal effects during 10-h head-down tilt on heart rate and blood pressure variability. *J Appl Physiol.* (1995). 78(2):583-96.

Hughson RL, Shoemaker JK, Arbeille P, O'Leary DD, Pizzolitto KS, Hughes MD. Splanchnic and peripheral vascular resistance during lower body negative pressure (LBNP) and tilt. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P95-6.

Hughson RL, Shoemaker JK, Arbeille P, Dyson KS, Edgell H, Kerbeci P, Mattar L, Zuj K, Greaves DK. WISE 2005: vascular responses to 60-day bed rest in women. *J Gravit Physiol.* (2007). 14(1):P53-4.

Hughson RL, Shoemaker JK, Blaber AP, Arbeille P, Greaves DK, Pereira-Junior PP, Xu D. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol.* (2012). 112(5):719-27.

Hunt SC, Orsborn M, Checkoway H, Biggs ML, McFall M, Takaro TK. Later life disability status following incarceration as a prisoner of war. *Mil Med.* (2008). 173(7):613-8.

Hyatt KH, West DA. Reversal of bedrest-induced orthostatic intolerance by lower body negative pressure and saline. *Aviat Space Environ Med.* (1977). 48(2):120-4.

Ichiki AT, Gibson LA, Jago TL, Strickland KM, Johnson DL, Lange RD, Allebban Z. Effects of spaceflight on rat peripheral blood leukocytes and bone marrow progenitor cells. *J Leukoc Biol.* (1996). 60(1):37-43.

Inoue N, Matsuzaki I, Ohshima H. Group interactions in SFINCSS-99: lessons for improving behavioral support programs. *Aviat Space Environ Med.* (2004). 75(7 Suppl):C28-35.

Iusupova AK, Gushchin VI, Popova II. Individual style of communication with the outer world during long-term isolation. *Aviakosm Ekolog Med.* (2004). 38(2):19-24.

Iwasaki KI, Sasaki T, Hirayanagi K, Yajima K. Usefulness of daily +2Gz load as a countermeasure against physiological problems during weightlessness. Acta Astronaut. (2001). 49(3-10):227-35.

Iwase S, Sugiyama Y, Miwa C, Kamiya A, Mano T, Ohira Y, Shenkman B, Egorov AI, Kozlovskaya IB. Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial blood pressure in humans. *J Auton Nerv Syst.* (2000). 79(2-3):156-64.

Jarvis S, D'Eath RB, Robson SK, Lawrence AB. The effect of confinement during lactation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and behaviour of primiparous sows. *Physiol Behav.* (2006). 87(2):345-52.

Johnson RL, Hoffler GW, Nicogossian A, Bergman SA Jr. Skylab experiment M-092: results of the first manned mission. *Acta Astronaut*. (1975). 2(3-4):265-96.

Joubert A, Foray N. Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells. Cancer Radiother. (2007). 11(3):129-42.

Kalb R, Solomon D. Space exploration, Mars, and the nervous system. Arch Neurol. (2007). 64(4):485-90.

Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K. Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2003). 285(3):H1158-67.

Kanikowska D, Sato M, Iwase S, Shimizu Y, Inukai Y, Nishimura N, Sugenoya J. Immune and neuroendocrine responses to head-down rest and countermeasures. *Aviat Space Environ Med.* (2008). 79(12):1091-5.

Kass JR, F. Ellmers, J. Schiemann. Chapter 21 Operational Evaluation of the Exemsi Project. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 357–373.

Kerbeci P, Shoemaker K, Hughson R, Roncin A, Arbeille P. Tibial and gastrocnemian vein response to LBNP after a 60 day bedrest with and without counter-measures (WISE study). *J Gravit Physiol.* (2007). 14(1):P57-8.

Khristova LG, Gidikov AA, Aslanova IF, Beliaeva MG, Kirenskaia AV. Effect of immersion hypokinesia on the motor unit potentials of human muscles. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1988), 22(4):39-43.

Khusnutdinova D, Netreba A, Kozlovskaya I. Mechanic stimulation of the soles support zones as a countermeasure of the contractile properties decline under microgravity conditions. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P141-2.

Kirenskaia AV, Kozlovskaia IB, Sirota MG. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of programmed-type voluntary movements. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1985). 19(6):27-32.

Koenig SC, Convertino VA, Fanton JW, Reister CA, Gaffney FA, Ludwig DA, Krotov VP, Trambovetsky EV, Latham RD. Evidence for increased cardiac compliance during exposure to simulated microgravity. *Am J Physiol*. (1998). 275(4 Pt 2):R1343-52.

Kornilova LN, Alekhina MI, Temnikova VV, Azarov KA. Pursuit function of the eye during 7-day dry immersion without and with a support stimulator. *Aviakosm Ekolog Med.* (2004). 38(6):41-8.

Kornilova LN, Naumov IA, Mazurenko AIu, Kozlovskaia IB. Visual-manual tracking and vestibular function during 7-day dry immersion. *Aviakosm Ekolog Med.* (2008). 42(5):8-13.

Koryak Y. "DRY" immersion induces neural and contractile adaptations in the human triceps surae muscle. *Environ Med.* (2002). 46(1-2):17-27.

Kozlovskaya IB, Kreidich YuV, Oganov VS, Koserenko OP. Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights. *Acta Astronaut*. (1981). 8(9-10):1059-72.

Kozlovskaia IB, Grigor'eva LS, Gevlich GI. Comparative analysis of the effect of weightlessness and its model on the velocity-strength properties and tonus of human skeletal muscles. Kosm Biol Aviakosm Med. (1984). 18(6):22-6.

Kriedich IuV, Repin AA, Barmin VA, Kozlovskaia IB. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of eye and head movement during the human gaze fixation reaction. Kosm Biol Aviakosm Med. (1982). 16(5):41-5.

Kumar KS, Srinivasan V, Toles R, Jobe L, Seed TM. Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E. *Mil Med.* (2002). 167(2 Suppl):57-9.

Kuriyama K, Ueno T, Ballard RE, Cowings PS, Toscano WB, Watenpaugh DE, Hargens AR. Cerebrovascular responses during lower body negative pressure-induced presyncope. *Aviat Space Environ Med.* (2000).71(10):1033-8.

Kwon D, Bouffard JA, van Holsbeeck M, Sargsyan AE, Hamilton DR, Melton SL, Dulchavsky SA. Battling fire and ice: remote guidance ultrasound to diagnose injury on the International Space Station and the ice rink. *Am J Surg.* (2007). 193(3):417-20.

Lalande S, Buick F. Physiologic +Gz tolerance responses over successive +Gz exposures in simulated air combat maneuvers. Aviat Space Environ Med. (2009). 80(12):1032-8.

Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res.* (2004). 19(6):1006-12.

Lang TF, Leblanc AD, Evans HJ, Lu Y. Adaptation of the proximal femur to skeletal reloading after long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res.* (2006). 21(8):1224-30

Lapierre J, Perreault M. Outbreak of head pediculosis during SFINCSS-99 isolation experiment. Aviat Space Environ Med. (2002). 73(3):203-5.

Larina IM, Bystritskaya AF, Smirnova TM. Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity. *Hum Physiol.* (1999). 25(5):574-9.

Larina IM, Lakota NG. The role of individual reaction s of thermal and water-electrolyte metabolism to suited immersion. *Aviakosm Ekolog Med.* (2000). 34(6):16-22.

Lathers CM, Charles JB. Orthostatic hypotension in patients, bed rest subjects, and astronauts. J Clin Pharmacol. (1994). 34(5):403-17.

Layne CS, Forth KE. Plantar stimulation as a possible countermeasure to microgravity-induced neuromotor degradation. *Aviat Space Environ Med.* (2008). 79(8):787-94.

LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. J Musculoskelet Neuronal Interact. (2007). 7(1):33-47.

Leach CS, Altchuler SI, Cintron-Trevino NM. The endocrine and metabolic responses to space flight. *Med Sci Sports Exerc.* (1983). 15(5):432-40

Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, Leonard JI, Rambaut PC, Inners LD, Smith SM, Lane HW, Krauhs JM. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight. *J Appl Physiol.* (1996). 81(1):105-16.

Leverett SD Jr, Burton RR. Physiological effect of high, sustained +Gz forces on man. Life Sci Space Res. (1979). 17:171-85.

Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Zuckerman JH, Diedrich A, Biaggioni I, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Mano T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckey JC Jr, Cooke WH, Baisch FJ, Eckberg DL, Blomqvist CG. Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight. *J Physiol.* (2002). 538(Pt 1):331-40.

Liang WB, Jiang SZ, Shen XY. Changes of leg compliance during weightlessness or simulated weightlessness. *Space Med Eng.* (2002). 15(2):140-3.

Liang WB, Jiang SZ, Shen XY, Dong JW, Ma TM, Sun L. Changes of reactivity of rabbit femoral venous rings after 21 d simulated weightlessness. *Space Med Eng.* (2003). 16(2):83-7.

Lindgren KN, Kraft D, Ballard RE, Tucker A, Hargens AR. Venoconstrictive thigh cuffs impede fluid shifts during simulated microgravity. *Aviat Space Environ Med.* (1998). 69(11):1052-8.

Lin LJ, Gao F, Bai YG, Bao JX, Huang XF, et al. Contrasting effects of simulated microgravity with and without daily -Gx gravitation on structure and function of cerebral and mesenteric small arteries in rats. J Appl Physiol. (2009). 107(6):1710-21.

Liu J, Verheyden B, Beckers F, Aubert AE. Haemodynamic adaptation during sudden gravity transitions. Eur J Appl Physiol. (2012). 112(1):79-89.

Louisy F, Gaudin C, Oppert JM, Güell A, Guezennec CY. Haemodynamics of leg veins during a 30-days-6 degrees head-down bedrest with and without lower body negative pressure. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. (1990). 61(5-6):349-55.

Louisy F, Schroiff P, Güell A. Changes in leg vein filling and emptying characteristics and leg volumes during long-term head-down bed rest. *J Appl Physiol.* (1997). 82(6):1726-33.

Lorenz Bernd, Jürgen Lorenz, Dietrich Manzey. Chapter 9 Performance and Brain Electrical Activity During Prolonged Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 157–181.

Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. *J Radiat Res.* (2011). 52(2):126-46.

Maalouf M, Voguin G, Foray N. Quand les radiations font partie du voyage. Biofutur (2011b). n°318, p 40.

Macho L, Koska J, Ksinantova L, Pacak K, Hoff T, Noskov VB, Grigoriev AI, Vigas M, Kvetnansky R. The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject. (2003). Adv Space Res. 31:1605–1610.

Maillet A, H.C. Gunga, G. Gauquelin, J.O. Fortrat, A. Hope, L. Røcker, K. Kirsch, C. Gharib. Effects of a 28-day isolation and confinement (ISEMSI'90) on blood pressure, blood volume regulating hormones, and electrolytes. *Aviat. Space Envir. Med.* (1992). 64. pp. 287–294.

Maillet A, Gauquelin G, Gunga HC, Fortrat JO, Kirsch K, Guell A, Bizollon ChA, Gharib C. Blood volume regulating hormones response during two space related simulation protocols: four-week confinement and head-down bed-rest. *Acta Astronaut*. (1995). 35(8):547-52.

Maillet A, Fagette S, Allevard AM, Pavy-Le Traon A, Guell A, Gharib C, Gauquelin G. Cardiovascular and hormonal response during a 4-week head-down tilt with and without exercise and LBNP countermeasures. *J Gravit Physiol.* (1996). 3(1):37-48.

Mano T. Autonomic neural functions in space. Curr Pharm Biotechnol. (2005). 6(4):319-24.

Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, deBlock HF, Mills PJ, Robertson D, Huang PL. Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension: low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2004). 286(4):H1486-95.

Mecklinger. A, A.D. Friederici, T. Güssow. Chapter 10 Attention and Mental Performance in Confinement: Evidence from Cognitive Psychophysiology. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1996). Volume 5, Pages 183–200.

Melanie G. Cree, Douglas Paddon-Jones, Bradley R. Newcomer, Ola Ronsen, Asle Aarsland, Robert R. Wolfe, and Arny Ferrando. 28 day bed-rest with hypercortisolemia induces peripheral insulin resistance and increases intramuscular triglycerides. (2010). Metabolism; 59(5): 703–710.

Metzner JL, Fellner J. Solitary confinement and mental illness in U.S. prisons: a challenge for medical ethics. *J Am Acad Psychiatry Law*. (2010). 38(1):104-8.

Michel EL, Johnston RS, Dietlein LF. Biomedical results of the Skylab Program. Life Sci Space Res. (1976). 14:3-18

Miki K, Klocke MR, Hong SK, Krasney JA. Interstitial and intravascular pressures in conscious dogs during head-out water immersion. *Am J Physiol.* (1989). 257(2 Pt 2):R358-64.

Millet C, Custaud MA, Allevard AM, Gharib C, Gauquelin-Koch G, Fortrat JO. Adaptations to a 7-day head-down bed rest with thigh cuffs, *Med Sci Sports Exerc.* (2000). 32(10):1748-56.

Millet C, Custaud MA, Maillet A, Allevard AM, Duvareille M, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Fortrat JO. Endocrine responses to 7 days of head-down bed rest and orthostatic tests in men and women. Clin Physiol. (2001). 21(2):172-83.

Miller TF, Saenko IV, Popov DV, Vinogradova OL, Kozlovskaya IB. Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P135-6.

Miyamoto A, Shigematsu T, Fukunaga T, Kawakami K, Mukai C, Sekiguchi C. Medical baseline data collection on bone and muscle change with space flight. *Bone*. (1998). 22(5 Suppl):79S-82S.

Monneret D, Pepin JL, Godin-Ribuot D, Ducros V, Baguet JP, Levy P, Faure P. Association of urinary 15-F2t-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. *Free Radic Biol Med.* (2010). 48(4):619-25. doi: 10.1016

Moreva TI. Investigation of peripheral hemodynamics with the use of ultrasonic dopplerography under the conditions of 7-day immersion. *Aviakosm Ekolog Med.* (2008). 42(5):35-40.

Morukov VB, Rykova MP, Antropova EN, Berendeeva TA, Ponomarev SA, Larina IM. Indicators of innate and adaptive immunity of cosmonauts after long-term space flight to international space station. *Fiziol Cheloveka*. (2010). 36(3):19-30.

Mounier Y, Tiffreau V, Montel V, Bastide B, Stevens L. Phenotypical transitions and Ca2+ activation properties in human muscle fibers: effects of a 60-day bed rest and countermeasures. *J Appl Physiol.* (2009). 106(4):1086-99.

Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: evidence for an adaptive response to low dose exposures? *Dose Response*. (2006). 4(4):283-90.

Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, van Dorp W, Stehouwer CD. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med.* (2007). 167(12):1262-70.

Navasiolava NM, Dignat-George F, Sabatier F, Larina IM, Demiot C, Fortrat JO, Gauquelin-Koch G, Kozlovskaya IB, Custaud MA. Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2010). 299(2):H248-56.

Navasiolava NM, Custaud MA, Tomilovskaya ES, Larina IM, Mano T, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Kozlovskaya IB. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur J Appl Physiol.* (2011). 111(7):1235-60. doi: 10.1007/s00421-010-1750-x.

Navasiolava NM, de Germain V, Levrard T, Larina IM, Kozlovskaya IB, Diquet B, Le Bouil A, Custaud MA, Fortrat JO. Skin vascular resistance in the standing position increases significantly after 7 days of dry immersion. *Auton Neurosci.* (2011b). 160(1-2):64-8. doi: 10.1016/j.autneu.2010.10.003.

Nemirovskaya TL, Shenkman BS. Effect of support stimulation on unloaded soleus in rat. Eur J Appl Physiol. (2002). 87(2):120-6. Epub 2002 Apr 5.

Nesterovskaia AIu, Morukov BV, Vorontsov AL, Markin AA, Zhuravleva OA, Zabolotskaia IV, Vostrikova LV. Evaluation of the 7-day immersion effect on the renal excretory function. *Aviakosm Ekolog Med.* (2008). 42(5):52-6.

Netreba AI, Khusnutdinova DR, Vinogradova OL, Kozlovskaya IB. Effect of dry immersion in combination with stimulation of foot support zones upon muscle force-velocity characteristics. *J Gravit Physiol.* (2004). 11(2):P129-30.

Nichiporuk IA. The HUBES experiment. Aviakosm Ekolog Med. (1995). 29(3):58-9.

Nichiporuk IA, Vasil'eva GIu, Noskov VB, Morukov BV. Dynamics of the body composition, neurohumoral and psychophysiological status of humans in the conditions of 105-day isolation and confinement. *Aviakosm Ekolog Med.* (2011). 45(2):39-44.

Nichiporuk IA, Vasil'eva GIu, Rykova MP, Morukov BV. Dynamics of blood concentration of neurospecific proteins and risk of neuropathy development in the conditions of 105-day confinement. *Aviakosm Ekolog Med.* (2011b). 45(3):24-9

Noaman E, Zahran AM, Kamal AM, Omran MF. Vitamin E and selenium administration as a modulator of antioxidant defense system: biochemical assessment and modification. *Biol Trace Elem Res.* (2002). 86(1):55-64.

Normand H, Etard O, Denise P. Otolithic and tonic neck receptors control of limb blood flow in humans. *J Appl Physiol.* (1997). 82(6):1734-8.

Oganov VS, Grigor'ev AI, Voronin LI, Rakhmanov AS, Bakulin AV, Schneider VS, LeBlanc AD. Bone mineral density in cosmonauts after flights lasting 4.5-6 months on the Mir orbital station. *Aviakosm Ekolog Med.* (1992). 26(5-6):20-4.

Ohnishi K, Ohnishi T. The biological effects of space radiation during long stays in space. Biol Sci Space. (2004). 18(4):201-5.

Owolabi MO, Agunloye AM. Risk factors for stroke among patients with hypertension: A case-control study. *J Neurol Sci.* (2012). pii: S0022-510X(12)00603-X. doi: 10.1016/j.jns.2012.11.016.

Parazynski SE, Hargens AR, Tucker B, Aratow M, Styf J, Crenshaw A. Transcapillary fluid shifts in tissues of the head and neck during and after simulated microgravity. *J Appl Physiol.* (1991). 71(6):2469-75.

Pavy-Le-Traon A, Vasseur P, Maillet A, Güell A, Bes A, Gharib C. Orthostatic hypotension after space flight. *Presse Med.* (1994). 23(22):1031-6.

Pavy-Le Traon A, Maillet A, Vasseur Clausen P, Custaud MA, Alferova I, Gharib C, Fortrat JO. Clinical effects of thigh cuffs during a 7-day 6 degrees head-down bed rest. *Acta Astronaut*. (2001). 49(3-10):145-51.

Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol.* (2007). 101(2):143-94.

Pawelczyk JA, Zuckerman JH, Blomqvist CG, Levine BD. Regulation of muscle sympathetic nerve activity after bed rest deconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2001). 280(5):H2230-9.

Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: "cardiovascular deconditioning" or hypovolemia? *Circulation*. (2001). 103(14):1851-7.

Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, Peshock RM, Weatherall PT, Levine BD. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* (2001b). 91(2):645-53.

Petersen LG, Damgaard M, Petersen JC, Norsk P. Mechanisms of increase in cardiac output during acute weightlessness in humans. *J Appl Physiol.* (2011). 111(2):407-11.

Picquet F, Canu MH, Falempin M. Phenotypic changes in the composition of muscular fibres in rat soleus motor units after 14 days of hindlimb unloading. *Pflugers Arch*. (2000). 440(2):229-35.

Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. Metabolism. (2002). 51:25-30.

Rabbow E, Rettberg P, Baumstark-Khan C, Horneck G. The SOS-LUX-LAC-FLUORO-Toxicity-test on the International Space Station (ISS). *Adv Space Res.* (2003). 31(6):1513-24.

Ramsdell CD, Mullen TJ, Sundby GH, Rostoft S, Sheynberg N, Aljuri N, Maa M, Mukkamala R, Sherman D, Toska K, Yelle J, Bloomfield D, Williams GH, Cohen RJ. Midodrine prevents orthostatic intolerance associated with simulated spaceflight. *J Appl Physiol.* (2001). 90(6):2245-8.

Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. (2006). 55(1):113-8.

Riklis E, Emerit I, Setlow RB. New approaches to biochemical radioprotection: antioxidants and DNA repair enhancement. *Adv Space Res.* (1996). 18(1-2):51-4.

Rizzo AM, Corsetto PA, Montorfano G, Milani S, Zava S, Tavella S, Cancedda R, Berra B. Effects of long-term space flight on erythrocytes and oxidative stress of rodents. *PLoS One.* (2012). 7(3):e32361.

Rizzolatti Giacomo, Andrea Peru. Chapter 11 European isolation and confinement study. Attention During Isolation And Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1993). Volume 3, Pages 151–162.

Ross JJr, Braunwald E. Studies on Starling's law of the heart. ix. the effects of impeding venous return on performance of the normal and failing human left ventricle. *Circulation*. (1964). 30:719-27

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. (1999). 99(16):2192-217.

Sandal GM. Culture and tension during an international space station simulation: results from SFINCSS '99. *Aviat Space Environ Med.* (2004). 75(7 Suppl):C44-51.

Sandal GM, Hege H. Bye, Fons J.R. van de Vijver. Personal values and crew compatibility: Results from a 105 days simulated space mission. *Acta Astronautica*. (2011). Volume 69, Issues 3–4, Pages 141–149.

Schneider S, Brümmer V, Carnahan H, Kleinert J, Piacentini MF, Meeusen R, Strüder HK. Exercise as a countermeasure to psychophysiological deconditioning during long-term confinement. *Behav Brain Res.* (2010). 211(2):208-14.

Schneider S, Abeln V, Popova J, Fomina E, Jacubowski A, Meeusen R, Strüder HK. The influence of exercise on prefrontal cortex activity and cognitive performance during a simulated space flight to Mars (MARS500). *Behav Brain Res.* (2013). 236(1):1-7. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.022.

Schneider S, Abeln V, Askew CD, Vogt T, Hoffmann U, Denise P, Strüder HK. Changes in cerebral oxygenation during parabolic flight. *Eur J Appl Physiol.* (2013b). 113(6):1617-23. doi: 10.1007/s00421-013-2588-9.

Schmitt Didier A, Laurence Schaffar. Chapter 16 European isolation and confinement study. Confinement and Immune Function. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1993). Volume 3, Pages 229–235.

Scott JP, Jungius J, Connolly D, Stevenson AT. Subjective and objective measures of relaxed +Gz tolerance following repeated +Gz exposure. Aviat Space Environ Med. (2013). 84(7):684-91.

Sekiguchi C. General description of and objective for participating in the SFINCSS 99 Project. *Uchu Koku Kankyo Igaku*. (2002). 39(2):33-6.

Shariat M, Alias NA, Biswal BM. Radiation effects on the intima-media thickness of the common carotid artery in post-radiotherapy patients with head and neck malignancy. *Postgrad Med J.* (2008). 84(997):609-12. doi: 10.1136/pgmj.2008.068569.

Shenkman BS, Kozlovskaya IB, Nemirovskaya TL, Tcheglova IA. Human muscle atrophy in supportlessness: effects of short-term exposure to dry immersion. *J Gravit Physiol.* (1997). 4(2):P137-8.

Shenkman BS, Podlubnaia ZA, Vikhliantsev IM, Litvinova KS, Udal'tsov SN, Nemirovskaia TL, Lemesheva IuS, Mukhina AM, Kozlovskaia IB. Human soleus fibers contractile characteristics and sarcomeric cytoskeletal proteins after gravitational unloading. Contribution of support stimulus. *Biofizika*. (2004). 49(5):881-90.

Shenkman BS, Litvinova KS, Nemirovskaya TL, Podlubnaya ZA, Vikhlyantsev IM, Kozlovskaya IB. Afferent and peripheral control of muscle fiber properties during gravitational unloading. *J Gravit Physiol.* (2004b). 11(2):P111-4.

Shi SJ, Platts SH, Ziegler MG, Meck JV. Effects of promethazine and midodrine on orthostatic tolerance. *Aviat Space Environ Med.* (2011). 82(1):9-12.

Shulzhenko EB, Vil-Vilyams IF, Grigoryev AI, Gogolev KI, Khudyakova MA. Prevention of human deconditioning during prolonged immersion in water. Life Sci Space Res. (1977). 15:219-24.

Shvets VN, Vatsek A, Kozinets GI, Britvan II, Korol'kov VI. Hemopoietic status of rats exposed to weightlessness. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1984). 18(4):12-6.

Sibonga JD, Evans HJ, Sung HG, Spector ER, Lang TF, Oganov VS, Bakulin AV, Shackelford LC, LeBlanc AD. Recovery of spaceflight-induced bone loss: bone mineral density after long-duration missions as fitted with an exponential function. *Bone*. (2007). 41(6):973-8.

Sigaudo D, Fortrat JO, Allevard AM, Maillet A, Cottet-Emard JM, Vouillarmet A, Hughson RL, Gauquelin-Koch G, Gharib C. Changes in the sympathetic nervous system induced by 42 days of head-down bed rest. *Am J Physiol.* (1998). 274(6 Pt 2):H1875-84.

Sigaudo-Roussel D, Custaud MA, Maillet A, Güell A, Kaspranski R, Hughson RL, Gharib C, Fortrat JO. Heart rate variability after prolonged spaceflights. *Eur J Appl Physiol.* (2002). 86(3):258-65.

Smith PS. Solitary confinement. An introduction to the Istanbul Statement on the Use and Effects of Solitary Confinement. *Torture*. (2008). 18(1):56-62.

Smith SM. Red blood cell and iron metabolism during space flight. Nutrition. (2002). 18(10):864-6.

Smith SM1, Davis-Street JE, Fesperman JV, Smith MD, Rice BL, Zwart SR. Nutritional status changes in humans during a 14-day saturation dive: the NASA Extreme Environment Mission Operations V project. *J Nutr.* (2004). 134(7):1765-71.

Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International Space Station. *J Nutr.* (2005). 135(3):437-43.

Stein TP, Leskiw MJ. Oxidant damage during and after spaceflight. Am J Physiol Endocrinol Metab. (2000). 278(3):E375-82.

Stein TP. Space flight and oxidative stress. Nutrition. (2002). 18(10):867-71.

Stevens L, Gohlsch B, Mounier Y, Pette D. Changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in single fibers of unloaded rat soleus muscle. FEBS Lett. (1999). 463(1-2):15-8.

Summers RL, Martin DS, Meck JV, Coleman TG. Mechanism of spaceflight-induced changes in left ventricular mass. *Am J Cardiol.* (2005). 95(9):1128-30

Sun XQ, Yao YJ, Wu XY, Hao WY, Jiang SZ, Qiao ZL. Changes of cardiac function during 21 d head-down tilt bed rest and the effect of lower body negative pressure in the last week. *Space Med Eng.* (2001). 14(1):22-6.

Sun XQ, Yao YJ, Yang CB, Jiang CL, Jiang SZ, Liang WB. Effect of lower body negative pressure on orthostatic tolerance and cardiac function during 21 days head-down tilt bed rest. *J Gravit Physiol.* (2003). 10(2):11-7.

Szabóová E, Tomori Z, Donic V, Petrovicová J, Szabó P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol.* (2007). 5;155(2):121-7.

Tikhonov MA, Kondakov AV, Asiamolova NM, Volkov MIu. Effect of water immersion as a model of weightlessness on lung closing volume. Kosm Biol Aviakosm Med. (1983). 17(1):37-40.

Tobal N, Roumy J, Herault S, Fomina G, Arbeille P. Doppler measurement of cerebral and lower limb flow during a lower body negative pressure test for predicting orthostatic intolerance. *J Ultrasound Med.* (2001). 20(11):1207-17.

Tobal N, Normand H, Roumy J, Herault S, Denise P, Arbeille P. Influence of otoliths and neck muscle receptors on peripheral hemodynamic regulation. *J Gravit Physiol.* (2002). 9(1):P69-70.

Tomi LM, Rossokha K, Hosein J. The role of cross-cultural factors in long-duration international space missions: lessons from the SFINCSS-99 study. *Space Technol.* (2002). 22(3-4):137-44.

Tomilovskaia ES, Kozlovskaia IB. Effects of long-term space flights on organization of horizontal gaze fixation reaction. *Fiziol Cheloveka*. (2010). 36(6):104-12.

Toprak U, AytaŞ I, Ustuner E, Habiboğlu R, Aslan N, PaŞaoğlu E, Karademir A. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. *J Clin Ultrasound*. (2012). 40(9):566-71. doi: 10.1002/jcu.21971.

Touboul JP. Epaisseur intima-média et plaques carotides: outils de mesure et de valeurs normales. Echo-Doppler Vasculaire. (2012). N°12.

Traon AP, Vasseur P, Arbeille P, Güell A, Bes A, Gharib C. Effects of 28-day head-down tilt with and without countermeasures on lower body negative pressure responses. *Aviat Space Environ Med.* (1995). 66(10):982-91.

Traon AP, Sigaudo D, Vasseur P, Maillet A, Fortrat JO, Hughson RL, Gauquelin-Koch G, Gharib C. Cardiovascular responses to orthostatic tests after a 42-day head-down bed-rest. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. (1998). 77(1-2):50-9.

Trudel G, Payne M, Mädler B, Ramachandran N, Lecompte M, Wade C, Biolo G, Blanc S, Hughson R, Bear L, Uhthoff HK. Bone marrow fat accumulation after 60 days of bed rest persisted 1 year after activities were resumed along with hemopoietic stimulation: the Women International Space Simulation for Exploration study. *J Appl Physiol.* (2009). 107(2):540-8. doi: 10.1152/japplphysiol.91530.2008.

Uchakin PN, Uchakina ON, Morukov BV, Larina IM, Bogdanova NB, Mezentseva V, Tobin BV, Ershov FI. The endogenous regulation of the cytokine disbalance in humans subjected to simulated spaceflight environment. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. (2006). (7):15-20.

Udden MM, Driscoll TB, Pickett MH, Leach-Huntoon CS, Alfrey CP. Decreased production of red blood cells in human subjects exposed to microgravity. *J Lab Clin Med.* (1995). 125(4):442-9.

Værnes RJ, Alf Schønhardt, Harald Sundland, Einar Thorsen. Chapter 5 General Description Of Isemsi: Technical Scenario, Selection Of Candidates, Operational Aspects, And Organization. *Advances in Space Biology and Medicine*. (1993). Volume 3, Pages 35–58.

Værnes RJ. Chapter 2 Exemsi: Description of Facilities, Organization, Crew Selection, and Operational Aspects. Advances in Space Biology and Medicine. (1996). Volume 5, Pages 7–38.

Værnes RJ. Chapter 22 Lessons Learned from Isemsi and Exemsi. Advances in Space Biology and Medicine. (1996b). Volume 5, Pages 375–396

Van de Luijtgaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, Bakker EJ, Chonchol M, Stolker RJ, Rouwet EV, Verhagen HJ. Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (2012). 44(3):301-6. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.06.017.

Vasil'eva TD, Iarullin KhKh, ZhuĬko VI. Regional hemodynamic changes following space flights lasting up to 8 days. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1982). 16(4):12-7.

Verheyden B, Liu J, Beckers F, Aubert AE. Operational point of neural cardiovascular regulation in humans up to 6 months in space. J Appl Physiol. (2010). 108(3):646-54.

Vernikos J, Dallman MF, Van Loon G, Keil LC. Drug effects on orthostatic intolerance induced by bedrest. *J Clin Pharmacol.* (1991). 31(10):974-84.

Vernikos J, Convertino VA. Advantages and disadvantages of fludrocortisone or saline load in preventing post-spaceflight orthostatic hypotension. *Acta Astronaut*. (1994). 33:259-66.

Vernikos J, Ludwig DA, Ertl AC, Wade CE, Keil L, O'Hara D. Effect of standing or walking on physiological changes induced by head down bed rest: implications for spaceflight. Aviat Space Environ Med. (1996). 67(11):1069-79.

Vernikos J. Artificial gravity intermittent centrifugation as a space flight countermeasure. J Gravit Physiol. (1997). 4(2):P13-6.

Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, Alexandre C. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*. (2000). 355(9215):1607-11.

Vico L, Pavy-Le Traon A. Adaptación del esqueleto humano en el espacio EMC- Aparato Locomotor. (2010). Volume 43, Issue 2, Pages 1-9. 2010

Videbaek R, Norsk P. Atrial distension in humans during microgravity induced by parabolic flights. J Appl Physiol. (1997). 83(6):1862-6.

Vieyres P, Poisson G, Courreges F, Merigeaux O, Arbeille P. The TERESA project: from space research to ground tele-echography. *Ind Rob.* (2003). 30(1):77-82.

Vigo DE, Ogrinz B, Wan L, Bersenev E, Tuerlinckx F, Van Den Bergh O, Aubert AE. Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105-day simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med.* (2012). 83(2):125-30.

Vil'-Vil'iams IF, Shul'zhenko EB. Functional state of the cardiovascular system during combined exposure to 28-day immersion, rotation in a short radius centrifuge, and physical loading on a bicycle ergometer. *Kosm Biol Aviakosm Med.* (1980). 14(2):42-5.

Vinogradova OL, Popov DV, Saenko IV, Kozlovskaya IB. Muscle transverse stiffness and venous compliance under conditions of simulated supportlessness. *J Gravit Physiol.* (2002). 9(1):P327-9.

Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Aldred S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *Age* (*Dordr*). (2012).

Wan L, Ogrinz B, Vigo D, Bersenev E, Tuerlinckx F, Van den Bergh O, Aubert AE. Cardiovascular autonomic adaptation to long-term confinement during a 105-day simulated Mars mission. *Aviat Space Environ Med.* (2011). 82(7):711-6.

Waters WW, Platts SH, Mitchell BM, Whitson PA, Meck JV. Plasma volume restoration with salt tablets and water after bed rest prevents orthostatic hypotension and changes in supine hemodynamic and endocrine variables. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2005). 288(2):H839-47.

Weiss JF, Landauer MR. Radioprotection by antioxidants. Ann NY Acad Sci. (2000). 899:44-60.

Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology*. (2003). 189(1-2):1-20.

Weiss JF, Landauer MR. History and development of radiation-protective agents. Int J Radiat Biol. (2009). 85(7):539-73.

Weiss K, Moser G. Interpersonal relationships in isolation and confinement: long-term bed rest in head-down tilt position. *Acta Astronaut*. (1998). 43(3-6):235-48.

West JB. Physiology in microgravity. J Appl Physiol. (2000). 89(1):379-84.

White RJ, Blomqvist CG. Central venous pressure and cardiac function during spaceflight. J Appl Physiol. (1998). 85(2):738-46.

Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Osman M, Cha D, Kavet R, Cuccinotta F, Dicello JF, Dillehay LE. Predicting cancer rates in astronauts from animal carcinogenesis studies and cellular markers. *Mutat Res.* (1999). 430(2):255-69.

Xu D, Shoemaker JK, Blaber AP, Arbeille P, Fraser K, Hughson RL. Reduced heart rate variability during sleep in long-duration spaceflight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (2013). 15;305(2):R164-70. doi: 10.1152/ajpregu.00423.2012. 1.

Yang TB, Zhong P, Qu LN, Yuan YH. Space flight and peroxidative damage. Space Med Eng. (2003). 16(6):455-8.

Yates BJ, Kerman IA. Post-spaceflight orthostatic intolerance: possible relationship to microgravity-induced plasticity in the vestibular system. *Brain Res Brain Res Rev.* (1998). 28(1-2):73-82.

Yates BJ, Holmes MJ, Jian BJ. Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control. Brain Res Bull. (2000). 53(1):3-9.

Young LR, Oman CM, Watt DG, Money KE, Lichtenberg BK. Spatial orientation in weightlessness and readaptation to earth's gravity. *Science*. (1984). 225(4658):205

Young LR, Oman CM, Merfeld D, Watt D, Roy S, DeLuca C, Balkwill D, Christie J, Groleau N, Jackson DK, et al. Spatial orientation and posture during and following weightlessness: human experiments on Spacelab Life Sciences 1. *J Vestib Res.* (1993). 3(3):231-9.

Young LR, Paloski WH. Short radius intermittent centrifugation as a countermeasure to bed-rest and 0-G deconditioning: IMAG pilot study summary and recommendations for research. J Gravit Physiol. (2007). 14(1):P31-3.

Zahariev A, Bergouignan A, Caloin M, Normand S, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Blanc S. Skinfold thickness versus isotope dilution for body fat assessment during simulated microgravity: results from three bed-rest campaigns in men and women with and without countermeasures. *Eur J Appl Physiol.* (2005). 95(4):344-50. 21.

Zhang L; A Hargens. Intraocular/Intracranial pressure mismatch hypothesis for visual impairment syndrome in space. Aviat Space Environ Med. (2014). 85: 78-80.

Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, Prejbisz A, Demkow M, Kadziela J, Naruszewicz M, Januszewicz M, Juraszynski Z, Korewicki J, Ruzyllo W. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* (2007). 20(10):1058-64.

Zuj KA, Arbeille P, Shoemaker JK, Blaber AP, Greaves DK, Xu D, Hughson RL. Impaired cerebrovascular autoregulation and reduced CO2 reactivity after long duration spaceflight. Am J Physiol Heart Circ Physiol. (2012). 302(12): H2592-H2598.

Zwart SR, Kala G, Smith SM. Body iron stores and oxidative damage in humans increased during and after a 10- to 12-day undersea dive. *J Nutr.* (2009). 139(1):90-5. doi: 10.3945/jn.108.097592.

Annexe 1

Microgravité réelle et simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui

I) Microgravité réelle: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui	154
I-1) Vaisseaux spatiaux	157
I-2) Navettes spatiales	
I-3) Stations spatiales	
I-4) Vol parabolique	
I-5) Capsules spatiales pour vol animal	
II) Microgravité simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui	166

I) Microgravité réelle : outils d'études d'Hier à Aujourd'hui

I-1) Vaisseaux spatiaux

Populairement nommé « fusée spatiale », le lanceur spatial a permis d'envoyer dans l'espace les premiers types de vaisseaux spatiaux de notre histoire. Deux nations ont été les principaux acteurs de la conquête de l'espace : l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques (URSS) et les Etats-Unis d'Amérique (USA). Du côté Soviétique, la technologie des lanceurs spatiaux fut conçue par Sergueï Korolev (Figure 2) revenu du goulag après les purges Staliniennes. Son travail acharné permis au vaisseau spatial « Vostok-1 » (Figure 3) de décoller, le 12 Avril 1961, de la base spatiale Soviétique de Baïkonour au Kazakhstan, avec pour la première fois dans l'histoire, un humain à son bord : le premier cosmonaute Youri Gagarine (Figure 4). C'est ce jour-là que furent recueillies les toutes premières données physiologiques (ECG,...) d'un humain exposé à la microgravité réelle, qualifiée de condition extrême pour l'organisme humain. La recherche en médecine et physiologie spatiales venaient d'éclore. Gagarine effectuera une orbite complète en 108 minutes avant sa réentrée dans l'atmosphère terrestre. Ainsi avec seulement 1 mois d'avance sur les Américains, les Soviétiques venait de remporter la course à l'homme dans l'espace, faisant à jamais de Gagarine et Korolev, les héros de la nation Soviétique. Deux ans plus tard, le 16 Juin 1963, la cosmonaute Valentina Terechkova (Figure 5) sera la première femme dans l'espace à bord du vaisseau spatial Soviétique « Vostok-6 ». L'URSS conçue également plusieurs programmes spatiaux au cours des décennies afin de rivaliser à la conquête de l'espace. Ces programmes de vol spatiaux habités Soviétiques permettaient des durées variables d'exposition à la microgravité réelle:

- Le programme spatial Soviétique « *Vostok* » (**Figure 17**). Six vols spatiaux habités « *Vostok* » ont eu lieu entre 1961 et 1963. Un seul cosmonaute se trouve à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 1h48 minutes à 5 jours.
- Le programme spatial Soviétique « Voskhod » (Figure 18). Ce programme avait pour but principal de tester le transport spatial de trois cosmonautes ainsi que les sorties extravéhiculaires. Deux vols spatiaux habités « Voskhod » ont eu lieu entre 1964 et 1965. Trois cosmonautes (« Voskhod-1 ») ou deux cosmonautes (« Voskhod-2 ») sont à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle d'environ 24 heures. Quant à la première « marche dans l'espace » (sortie extravéhiculaire), elle eut lieu le 18 Mars 1965 lors de la mission Soviétique « Voskhod-2 » où le cosmonaute Alekseï Leonov sortit de la capsule et pénétra directement dans l'Espace pendant environ 12 minutes (Figure 19). Leonov fut un des premiers à ressentir un malaise lors de son vol spatial: la microgravité avait donc bien des effets physiologiques pouvant mettre en péril la santé des cosmonautes et le succès des missions spatiales. De sérieuses recherches en physiologie spatiale s'imposaient désormais.

- Le programme spatial Soviétique « *N1-L3* » (**Figure 20**). Ce programme avait pour but de rivaliser avec le programme « *Apollo* » Américain, et était destiné à envoyer un cosmonaute sur la Lune. Ce projet prit du retard en raison de désaccords entre les principaux responsables des programmes spatiaux Soviétiques. Le programme « *N1-L3* » fut définitivement enterré en 1969, à la suite de la victoire des USA dans la course à la Lune. En 1973, le coût de ce programme infructueux fut estimé à 3.6 milliards de roubles. Considéré comme un échec total, le programme « *N1-L3* » resta caché et classé comme « confidentiel » par le gouvernement Soviétique qui détruisit tous les documents, vidéos et prototypes. Il faudra attendre jusqu'à 1985 lors de la « Glasnost » (politique de transparence mise en place par le président Soviétique Mikhaïl Gorbatchev), pour connaître les détails de l'avortement de ce programme lunaire Soviétique.
- Le programme spatial Soviétique « Soyouz » (Figure 21 et 49). Cent seize vols spatiaux habités « Soyouz » ont eu lieu entre 1967 et 2013 afin de placer en orbite les cosmonautes et de rallier les stations spatiales Soviétiques monolithiques puis la station spatiale Soviétique modulaire « Mir » et enfin bien plus tard la Station Spatiale Internationale (ISS). Aujourd'hui des vols spatiaux du programme « Soyouz » ont toujours lieu afin de permettre le ravitaillement et la relève des astronautes et/ou cosmonautes de la Station Spatiale Internationale grâce à ses capacité d'arrimage. Trois astronautes et/ou cosmonautes sont à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant jusqu'à 10 jours.

Du côté Américain, la technologie des lanceurs spatiaux fut conçue par le natif Allemand Wernher Von Braun qui la dériva de sa propre technologie établie pour la conception des missiles V2 développés pour l'armée Allemande lors de la seconde mondiale (**Figure 6**). Le 05 Mai 1961, l'agence spatiale Américaine (NASA) envoya le premier Américain dans l'espace (second homme dans l'espace) à bord du vaisseau spatial « *Mercury-Freedom-7* » (**Figure 7**). L'astronaute était Alan Shepard (**Figure 8**), un des 7 membres du projet Mercury (**Figure 9**). Il effectua ce jour-là un vol suborbital de 15 minutes et 22 secondes, dont 3 minutes d'apesanteur. Alan Shepard sera également 10 ans plus tard, le 5ème homme à marcher sur la Lune lors de la mission « Apollo 14 ». La suite de la conquête spatiale à bord des lanceurs spatiaux s'effectua au cours des décennies du côté Américain avec les programmes de vol spatiaux habités permettant des durées très variables d'exposition à la microgravité réelle:

■ Le programme spatial Américain « *Mercury* » (**Figure 10**). Six vols spatiaux habités « *Mercury* » ont eu lieu entre 1961 et 1963. Un seul astronaute se trouvait à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 15 minutes à 34 heures. Un système de commande manuel et une trappe à boulons explosifs possédant un hublot furent rajoutés à la

demande des astronautes « *Mercury* » qui voulaient être considérés comme de véritables pilotes de vaisseaux spatiaux et non comme de simples cobayes humains au service de la recherche en médecine et physiologie spatiales. Les premiers vols « *Mercury* » étaient de simples vols suborbitaux, mais pourtant le 20 Février 1962, l'astronaute « *Mercury* » John Glenn (**Figure 11**) effectua la première orbite terrestre d'un astronaute Américain à bord du vaisseau spatial « *Mercury-Friendship-7* », environ 10 mois après la prouesse analogue de Youri Gagarine. A l'âge de 77 ans, John Glenn retournera dans l'espace le 29 Octobre 1998, à bord de la navette spatiale « *Discovery* » lors du vol *STS-95*, devenant ainsi l'astronaute le plus âgé de notre histoire.

- Le programme spatial Américain « *Gemini* » (**Figure 12**). Ce programme avait pour but de tester les sorties extravéhiculaires et les manœuvres orbitales. Entre 1963 à 1966, dix vols spatiaux habités « *Gemini* » furent lancés. Deux astronautes étaient à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 4 heures à 14 jours. La mission « *Gemini-4* » permit le 03 Juin 1965 à l'astronaute Américain Edward White (**Figure 13**) d'effectuer la première sortie extra-véhiculaire pratiquée par un Américain, environ 3 mois après la première « marche dans l'espace » réalisée par le cosmonaute Soviétique Alekseï Leonov. La sortie extra-véhiculaire d'Edward White dura 23 minutes. Ce-dernier mourra deux ans plus tard en compagnie des astronautes Virgil Grissom et Roger Chaffee, lors de l'incendie de la capsule « *Apollo-1* » durant un test de routine au sol au centre spatial Kennedy.
- Le programme spatial Américain « *Apollo* » (**Figure 14**). Ce programme avait pour but d'envoyer un Américain sur la Lune. Entre 1968 à 1972, onze vols spatiaux habités « *Apollo* » furent lancés. Trois astronautes étaient à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 6 jours à 12 jours. Notons bien entendu qu'à défaut d'avoir remporté la course de l'homme dans l'espace, les USA gagnèrent la course à la lune avec la mission « *Apollo-11* » et son équipage désormais resté célèbre : Neil Armstrong, Edwin « Buzz » Aldrin et Michael Collins (**Figure 15**). Avec la fin de cette course à la lune, la conquête de l'espace connue une « détente » qui donna naissance aux premières collaborations spatiales entre les USA et l'URSS comme l'atteste l'événement historique de la mission Américano-Soviétique « *Apollo-Soyouz* » où le vaisseau spatial Soviétique « *Soyouz-19* » s'arrima en orbite avec le vaisseau spatial Américain « *Apollo-18* » le 15 Juillet 1975. La trappe séparant les deux vaisseaux fut ouverte à 19h20 et reste encore aujourd'hui comme le premier symbole fort de la collaboration spatiale internationale (**Figure 16**).

De nos jours, l'agence spatiale Chinoise a elle aussi envoyée en orbite son premier vaisseau spatial « *Shenzhou-1* » (vol inhabité) le 19 Novembre 1999. Toujours actif, le programme spatial

Chinois « Shenzhou » (**Figure 22 et 49**) a permis pour le moment cinq vols spatiaux habités « Shenzhou » entre 2003 et 2013. Au début du programme, seulement un taïkonaute (astronautes Chinois) prenait place dans la capsule (« Shenzhou-5 »), puis deux taïkonautes (à partir de « Shenzhou-6 ») puis trois taïkonautes (à partir de « Shenzhou-7 ») pour une durée allant de 21h à 15 jours.

A présent en 2014, les seuls lanceurs spatiaux permettant des vols habités sont les lanceurs Russes « Soyouz » qui comme nous l'avons dit permettent une exposition de l'équipage à la microgravité réelle jusqu'à 10 jours ; et les lanceurs Chinois « Shenzhou » qui quant à eux peuvent exposer son équipage jusqu'à 15 jours à la microgravité réelle. Une des vocations actuelles des lanceurs Russes « Soyouz » sont également leur capacité d'amarrage à la « Station Spatiale Internationale (ISS) » afin de permettre le roulement de ses astronautes et des cosmonautes. Les lanceurs « Soyouz » sont d'autant plus important dans cette fonction, que l'utilisation des navettes spatiales Américaines au demeurant capable de s'arrimer à l'ISS, a été stoppée en 2011. Quant aux vaisseaux spatiaux Chinois « Shenzhou », ils ont également comme fonction d'assurer le roulement des taïkonautes à bord de la toute jeune et première station spatiale Chinoise « Tiangong-1 » (Figure 42). Le premier vol habité des vaisseaux Chinois fut « Shenzhou-5 » qui eut lieu le 15 Octobre 2003 avec à son bord le premier taïkonaute Yang Liwei.

Notons par ailleurs que depuis leur création, les lanceurs Français « *Ariane* » n'embarquent pas de passagers humains ou animaux, mais sont désignés par contre pour la mise en orbite de nombreux satellites et du module « *ATV Européen* » qui ravitaille par arrimage la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* ».

Remarquons également au passage que le premier spationaute (astronaute Français) à aller dans l'espace fut Jean-Loup Chrétien (**Figure 23**) le 25 Juin 1982 lors de la mission Franco-Soviétique « *PVH* » à bord de la station Soviétique « *Saliout-7* ». La première spationaute Française quant à elle fut Claudie Heigneré (**Figure 24**) le 17 Août 1996 lors de la mission Franco-Russe « *Cassiopée* » à bord de la station spatiale Russe « *Mir* ».

I-2) Navettes spatiales

Le principe de la navette spatiale (aussi appelé « orbiteur ») consiste en un vaisseau spatial capable d'aller dans l'espace puis de revenir sur Terre pour être réutilisé (baisse théorique du coût financier des vols spatiaux); à la différence des vaisseaux spatiaux standards qui sont à usage unique en raison de leur retour terrestre quasi-balistique. Outre les avantages communs avec les lanceurs, les navettes sont utilisées pour la mise en orbite de satellites et des principaux compartiments (modules) des stations spatiales, mais elles sont également un moyen d'étude efficace de la microgravité réelle dans

le cadre de la recherche en médecine et physiologie spatiale. De fait, les navettes spatiales ont permis d'étudier la physiologie humaine en microgravité au cours de 135 missions spatiales entre 1981 et 2011, avec une durée de vol allant de 2 jours à 17 jours.

- Les Etats-Unis d'Amérique (USA) est la nation à s'être le plus investie dans le développement et l'utilisation des navettes spatiales. Ainsi la « NASA » produisit en 1976 la première navette Américaine « Enterprise », mais qui ne fut jamais exploitée en raison de son poids excessif. La conception de la flotte des navettes spatiales Américaines proprement dîte, débuta véritablement à partir de 1981, où on put voir la mise en orbite de la navette « Colombia » (28 missions), suivit en 1982 par la navette « Challenger » (10 missions), en 1984 par la navette « Discovery » (39 missions), en 1985 par la navette « Atlantis » (32 missions) et enfin en 1992 par la navette « Endeavour » (25 missions) (Figure 25). Malheureusement des catastrophes eurent lieu : tout d'abord en 1986 avec le crash qui a entraîné la mort de l'équipage de la navette « Challenger » 76 secondes après le décollage de son dixième vol ; puis en 2003 avec le crash et la mort de l'équipage de la navette « Colombia » à la suite de sa réentrée dans l'atmosphère Terrestre (bouclier thermique endommagé 15 jours auparavant lors du décollage). Après 30 ans d'utilisation, les navettes spatiales Américaines furent par la suite abandonnées. La dernière mission spatiale par navette Américaine fut la mission STS-135 (navette « Atlantis ») le 08 Juillet 2011.
- L'Union des Républiques Socialistes Soviétiques (URSS) entama elle-aussi un programme de navette spatiale. La navette spatiale « Bouran-1.01 » fut la seule navette Soviétique à effectuer un vol orbital en 1988 (1 seul et unique vol spatial non-habité) (Figure 26). La construction de 5 autres navettes spatiales Soviétique de type « Bouran » ne put être achevée par manque de fond en 1993 à la suite de la chute du bloc Soviétique (à part une seconde navette achevée « Ptichka-1.02 », mais qui ne volera jamais). Les deux navettes assemblées « Bouran-1.01 » et « Ptichka-1.02 » appartiennent aujourd'hui à la république du Kazakhstan. Toutefois, la navette spatiale « Bourane-1.01 » (celle qui a effectuée le vol spatial automatisé), fut détruite sur terre avec son lanceur spatial « Energia » lors de l'effondrement du toit du hangar dans lequel ils étaient stockés, en 2002. Par ailleurs, huit autres véhicules (non-destinés à voler) permirent l'élaboration de tests concernant les essais statiques et atmosphériques, l'intégration et l'entraînement des équipages. Aujourd'hui un de ces modèles « test » de la navette spatiale Russe « Bouran » appelée « OK-TVA », est exposé et sert d'attraction au public du Parc Gorki, à Moscou. Le programme des navettes spatiales Soviétiques coûta à l'URSS (déjà vacillante) la somme de 16.4 milliards de roubles en 1992, juste avant l'arrêt du programme par manque de ressources. En 2000, la Russie travailla à nouveau sur un autre modèle de navette spatiale « Kliper » (Figure 27) qui serait destiné à remplacer au fil du temps les

vaisseaux spatiaux Russes « *Soyouz* », cependant les sources divergent car en 2006 il fut annoncé d'une part que l'agence spatiale Russe renonçait finalement à ce programme, mais d'autres part il fut annoncé que le projet « *Kliper* » serait finalement remanié.

Notons également que l'agence spatiale Française (« Centre National d'Etudes Spatiales – CNES ») envisagea également dès 1975, la construction de sa propre petite navette spatiale « Hermès » (**Figure 28**) lancée en orbite par un lanceur de classe « Ariane-5 ». Ce projet fut repris en 1985 par l'agence spatiale Européenne (ESA), puis finalement abandonné par manque de fonds.

I-3) Stations spatiales

La recherche en physiologie et médecine spatiale connu véritablement un « boum » avec l'apparition des stations spatiales. De fait on commençait à considérer qu'il était grand temps d'en savoir un peu plus sur les effets physiologiques de la microgravité lors d'une exposition à long terme. Ces stations sont des installations spatiales capables de restées en orbite stationnaire pendant une durée contrôlée. Avec le temps ces stations furent même équipées de véritables laboratoires spatiaux, permettant entre autres choses le développement des expériences de physiologie en microgravité réelle prolongée.

Les premières stations spatiales furent classifiées comme « monolithiques », signifiant que ces stations étaient conçues et construites pour être lancées en une seule pièce, cela ne nécessitant donc l'utilisation que d'un seul lanceur spatial. Puis par la suite son équipage la rejoignait à bord d'un second lanceur, en arrimant ce-dernier à la station spatiale déjà en orbite stationnaire stable. Malheureusement ces stations « monolithiques » étaient lancées en orbite avec à leur bord la totalité de leurs approvisionnements et de leurs équipements expérimentaux, de sorte que lorsque les expériences scientifiques et les réserves vitales était achevées, la mission était elle-aussi considérée comme achevée. La station spatiale monolithique était alors abandonnée puis désorbitée afin de se désintégrer d'elle-même dans l'atmosphère terrestre.

Les stations spatiales monolithiques développées au cœur de la guerre froide par l'URSS et les USA avaient bien entendu des vocations premières d'espionnage en plus des fonctions de recherche en médecine spatiale. Les USA mirent en place leur programme d'observation militaire « MOL » par station spatiale, régie non pas par la « NASA » mais par l' « Armée de l'Aire Américaine (USAF) » (Figure 32). Ce programme « MOL » sera stoppé en 1969 par manque de fond, après un seul et unique vol suborbital effectué le 03 Novembre 1966 dans le cadre de la mission « OPS 0855 ». Lors de ce vol suborbital, une maquette de la station « MOL » fut arrimée au vaisseau spatial « recyclé » de la mission « Gemini-2 », afin de tester son comportement aérodynamique lors du lancement (donc pas de mise en orbite stationnaire). En guise de réponse, l'URSS développa son programme de renseignement militaire « Almaz » sous couvert du programme station spatiale « Saliout » et ainsi les

stations spatiales Soviétiques « *Saliout-2* », « *Saliout-3* » et « *Saliout-5* » étaient en réalité des stations spatiales espionnes « *Almaz* » classées secret-défense (**Figure 33**).

- et était de conception Soviétique (**Figure 29**). A cause d'une malfonction, le vaisseau « *Soyouz-10* » ne parvint pas à s'y arrimer. Ce fut le vaisseau « *Soyouz-11* » qui permit au premier équipage de « *Saliout-1* » de monter à bord pour un séjour de 23 jours. Malheureusement ce premier équipage sera également le dernier, car le 30 Juin 1971, le vaisseau « *Soyouz-11* » se désarrima de la station pour retourner sur Terre. C'est lors de ce retour qu'une valve déficiente s'ouvrit à bord de « *Soyouz-11* », dépressurisant en quelques secondes tout l'habitacle et asphyxiant les trois cosmonautes dont les corps seront retrouvés sans vie lors de l'atterrissage automatisé sans dommage de la capsule. La station « *Saliout-1* » se désorbitera et se désagrégera dans l'atmosphère le 16 Octobre 1971. En 1972, l'URSS tenta la mise en orbite de leur seconde station spatiale « *DOS-2* » (station de type « *Saliout »*) mais qui échoua lors de son insertion dans l'orbite terrestre (**Figure 31**).
- Les USA répliquèrent le 14 Mai 1973 avec la mise en orbite de la première station spatiale Américaine « *Skylab* » (**Figure 30**). Trois équipages de trois astronautes se sont relayés à bord entre 1973 et 1974 pour une période d'exposition à la microgravité allant de 59 jours à 84 jours. Les budgets de la NASA étant préférentiellement alloués à la construction du prototype de la navette spatiale Américaine « *Enterprise* » et à la future construction de la flotte des navettes spatiales Américaines ; la station spatiale Skylab resta inoccupée jusqu'à sa destruction très prématurée dans l'atmosphère terrestre le 11 Juillet 1979. La station spatiale « *Skylab* » restera le premier et le dernier programme de station spatiale entièrement de conception Américaine qui fut placé en orbite terrestre stationnaire.
- Pendant ce temps, l'URSS voit les tentatives de mise en orbite stable des stations spatiales Soviétiques « Saliout-2 » (en réalité la première station spatiale militaire « Almaz-101.1») (Figure 33) et « Cosmos-557 » (aussi nommée « DOS-3 », station de type « Saliout ») (Figure 31) se solder par des échecs en raison de plusieurs disfonctionnements induisant leurs destructions prématurées dans l'atmosphère terrestre. Entre 1973 et 1976, l'URSS lancera tout de même avec succès les stations spatiales Soviétiques « Saliout-3 » (en réalité, la seconde station spatiale militaire « Almaz-101.2 ») (Figure 33), « Saliout-4 » (Figure 34), « Saliout-5 » (en réalité la troisième station spatiale militaire « Almaz-103 ») (Figure 33).
- La station spatiale Soviétique « Saliout-6 » fut mise en orbite le 29 Septembre 1977 (Figure 35). Grâce à son second point d'amarrage, « Saliout-6 » devint une station révolutionnaire qui pouvait être ravitaillée régulièrement par des vaisseaux spatiaux Soviétiques « Progress »

chargés de vivres. Les vaisseaux spatiaux Soviétiques « *Soyouz* » amenant l'équipage pouvaient toujours bien entendu s'y arrimer également. De plus un module d'extension fut ajouté à « *Saliout-6* », lequel n'était autre qu'un vaisseau spatial non-piloté de type «*TKS* » appelé « *Cosmos-1267* ». Ainsi, la révolutionnaire station spatiale « *Saliout-6* » permit à l'URSS d'effectuer des vols spatiaux de très longues durées. Entre 1978 et 1981, « *Saliout-6* » accueillie à son bord 16 équipages de cosmonautes pour des durées allant de 7 à 185 jours. Les équipages de cosmonautes étaient majoritairement constitués de Russes, mais également d'astronautes issus des pays du Pacte de Varsovie ou des pays sympathisants de l'Union Soviétique (astronautes de Tchécoslovaquie, Hongrie, Pologne, Roumanie, Cuba, Mongolie, Viêt-Nam et République Démocratique Allemande). La station spatiale « *Saliout-6* » se désorbitera le 29 juillet 1982, et se désintègrera dans l'atmosphère terrestre.

La station spatiale Soviétique « Saliout-7 » fut mise en orbite le 19 Avril 1982 (Figure 36). Son but était de succéder à la station spatiale précédente « Saliout-6 », et était donc très similaire à cette dernière. Tout comme « Saliout-6 », « Saliout-7 » fut arrimée à un module d'extension, qui était à nouveau un vaisseau spatial non-piloté de type « TKS » nommé « Cosmos-1443 », mais ce dernier fut remplacé plus tard par un autre vaisseau spatial non-piloté toujours de type « TKS » nommé « Cosmos-1686 ». Ces tests d'ajout de module d'extension effectués sur « Saliout-6 » et « Saliout-7 », permirent la planification future de la première station spatiale modulaire de l'histoire : la station « Mir ». Entre 1982 et 1986, « Saliout-7 » accueillie à son bord 12 équipages de cosmonautes pour des durées allant de 7 à 237 jours. Deux spationautes non-Soviétiques ni sympatisant-Soviétiques furent invités à voler sur la station « Saliout-7 » : le premier spationaute Français (Jean-Loup Chrétien) et le premier spationaute Indien. Elle se désorbitera le 7 Février 1991 (des débris, non détruits lors de la rentrée dans l'atmosphère, ont atterris en Argentine, heureusement sans qu'aucune perte humaine ne soit à déplorer).

A la suite des stations spatiales monolithiques, un nouveau type de station spatiale vu le jour : les stations spatiales modulaires. Tout d'abord une unité centrale est mise en orbite par un lanceur, puis par la suite des modules complémentaires sont successivement lancés pour s'arrimer au fur et à mesure aux modules déjà présents dans l'espace. Ces stations spatiales modulaires ont donc une durée de vie très largement supérieure aux anciennes stations spatiales monolithiques, et sont de fait un outil d'étude hors du commun des effets de la microgravité réelle prolongée sur la physiologie des astronautes grâce à des approvisionnements successifs et répétés par arrimage :

- La première station spatiale modulaire « *Mir* » fut lancée par l'URSS, puis plus tard par la Fédération de Russie (**Figure 37**). Le module central fut mis en orbite en Février 1986, puis débuta l'assemblage orbitale avec l'ajout au cours des années de 6 autres modules : « *Kvant-1* » en 1987, « *Kvant-2* » en 1989, « *Kristall* » en 1990, le module d'amarrage en 1995, et enfin « *Spektr* » et « *Priroda* » en 1996. Le programme « *Mir* » détenait à l'époque le record de la plus longue présence humaine sans-interruption dans l'espace, soit un total de 3644 jours de présence humaine dans l'espace. Le programme de station spatiale « *Mir* » détient toujours actuellement le record du plus long vol spatial d'un être humain, de 437 jours et 18 heures, effectué en 1995 par le cosmonaute Valeri Polyakov (**Figure 38**). Le programme « *Mir* » brille également par ses collaborations internationales qui permirent à de nombreux astronautes non-Russes, de pouvoir enfin accéder à l'espace (astronautes de Syrie, Bulgarie, Afghanistan, France, Royaume-Uni, Autriche, Allemagne, Slovaquie). La station « *Mir* » fut désorbitée et désintégrée volontairement dans l'atmosphère terrestre en 2001.
- La seconde station spatiale modulaire fut la « Station Spatiale Internationale (ISS)» (Figure 39 et 49). Le début de sa construction fut amorcé le 20 Novembre 1998 (mise en orbite du module centrale « Zarya ») et fut pleinement opérationnelle à partir de 2012 ; sa durée de vie est estimée jusqu'à 2020 voire potentiellement 2028. L'« ISS » marqua une étape considérable dans les collaborations des agences spatiales mondiales, et bien entendu cela fut des plus profitables à la recherche en médecine spatiale notamment par la présence sur l' « ISS » de trois modules de laboratoire « Destiny » (USA), « Colombus » (Europe) et « Kibo-JEM » (Japon) (Figure 40). L' « ISS » a d'abord été occupée en permanence par trois astronautes à partir de 2000, puis par 6 astronautes à partir de 2009. Les séjours des astronautes à son bord est de 3 à 6 mois. L' « ISS » offre à ses passagers un volume pressurisé de 900 m³ dont 400 m³ sont habitables, ce qui fait d'elle la plus grande station spatiale jamais placée en orbite. La Station Spatiale Internationale est en orbite circulaire stable à 350-400 km d'altitude, à une vitesse de 27 000 km/h, et est ravitaillée régulièrement par différents vaisseaux spatiaux cargos capable de s'y arrimer. Les navettes spatiales Américaines (Figure 25 et 41) ont assurées le ravitaillement de l' « ISS » pendant quelques années, jusqu'à l'arrêt de leur programme en 2011. Aujourd'hui, voici les différents vaisseaux spatiaux cargo utilisés pour le ravitaillement de l' « ISS » :
 - -« ATV » de conception Européenne (« Automated Transfer Vehicle ») (Figure 41).
 - -« HTV » de conception Japonaise (« H-II Transfer Vehicle », aussi appelé « Kounotori ») (Figure 41).
 - -« *Progress-M* » de conception Russe (**Figure 41**), qui est dévié de la technologie des vaisseaux spatiaux Russes « *Soyouz* » mais sans les composants nécessaire à la

présence d'un équipage humain à son bord (donc pas de bouclier thermique, pas de système de survie, ni de tour de sauvetage).

-« Cygnus » et « Dragon » du programme COTS (« Commercial Orbital Transportation Services ») mis en place par la NASA (**Figure 41**).

Notons que pendant 10 ans, la « *Station Spatiale Internationale (ISS)* » a été la seule station spatiale permettant des vols habités depuis la destruction volontaire de la station « *Mir* » en 2001, jusqu'à ce que l'agence spatiale Chinoise (« *CNSA* ») lance en 2011 l'exemplaire de la première station spatiale Chinoise, nommé « *Tiangong-1* ».

La première station spatiale Chinoise « *Tiangong-1* », fut placé en orbite stationnaire le 29 Septembre 2011 (**Figure 42**). En réalité « *Tiangong1* », n'est que le module central de cette station spatiale modulaire Chinoise (équivalent du module « *Zarya* » de la « *Station Spatiale Internationale* »). Cependant pour le moment sa petite taille (seulement 8.5 tonnes) ne permettra que des séjours à court terme en microgravité réelle. Il faudra donc attendre les futures mises en orbite au cours des prochaines décennies des autres modules (« *Tiangong-2* », « *Tiangong-3* »,...), rendant la station spatiale modulaire Chinoise de taille de plus en plus imposante et permettant en conséquence à son équipage des séjours de plus en plus long en microgravité réelle qui seront profitable à la recherche en médecine spatiale.

Pour conclure ce chapitre sur les stations spatiales, notons que l'entreprise « Bigelow Aerospace » mit en orbite, le 12 Juillet 2006, la toute première station spatiale privée « Genesis-1 » (Figure 43). Cette station spatiale est la première de son genre, car outre le fait d'être gérée par des fonds privés, « Genesis-1 » est une station spatiale gonflable avec une structure en kevlar et en vectran. Ainsi une économie de poids et de place est réalisée lors du lancement, puis dès la mise en orbite, la station va se déployer en se « gonflant ». Le 28 Juin 2007, « Bigelow Aerospace » lance avec succès la seconde station spatiale gonflable « Genesis-2 » (identique à « Genesis-1 »). Cependant ces deux stations spatiales gonflables ne sont que des « essais » afin de tester leur fiabilité et leurs performances, et aucune d'entre elles n'a jamais accueillies d'astronautes à son bord. En effet « Genesis-1 » et « Genesis-2 », ne sont que des modèles réduits à l'échelle 1/3 des véritables stations spatiales que « Bigelow Aerospace » envisagent à terme de placer en orbite. De fait, « Bigelow Aerospace » ne compte pas créer de stations spatiales scientifiques, mais veut développer le concept « d'habitats spatiales » pour clients privilégiés, développant ainsi le « divertissement et tourisme spatial ». Ainsi « Bigelow Aerospace » a donc réussie à « commercialiser » le concept de la station spatiale, ouvrant la voie des voyages spatiaux gérés par le secteur privé.

I-4) Vol parabolique

Le vol parabolique créé une situation artificielle de microgravité réelle sans pour cela qu'il soit nécessaire de quitter le champ gravitationnel terrestre. Le principe utilisé est ni plus ni moins que le principe de « la chute libre » (**Figure 44 et 49**). L'outil utilisé pour le vol parabolique est actuellement l' « *Airbus A300 ZERO-G* ». Voici la description d'une parabole d'un vol parabolique :

A 6500m d'altitude et à une vitesse de 825 km/h, l' « *Airbus A300 ZERO-G* » est prêt à amorcer une parabole. Lors de la phase ascendante de la parabole, les passagers subissent une gravité presque doublé (hypergravité de 1.8G), puis arrivé à une altitude de 7600m (vitesse = 570 km/h) avec un angle de 47°, la puissance des moteurs sont considérablement réduite afin qu'à 8500m (vitesse = 370 km/h) l'« *Airbus A300 ZERO-G* » tombe littéralement en « chute libre » : c'est à ce moment que les passagers vont subir une phase de microgravité (0G) qui va durer en moyenne 22 secondes. Puis une fois redescendu à une altitude de 7600m (vitesse = 450 km/h) avec un angle de 42°, les moteurs sont à nouveau poussés à pleine puissance afin de débuter une seconde phase d'hypergravité (1.8G) subis par les passagers. Un vol parabolique comprend 30 paraboles, chacune comportant donc environ 22 secondes de microgravité.

Ainsi le vol parabolique est un excellent moyen d'étude des effets de la microgravité de très courte durée. Les vols paraboliques sont assurés par une filiale de l'agence spatiale Française (« *Centre National d'Etudes Spatiales – CNES* ») qui est la société « *Novespace* » présidée depuis 2006 par le spationaute Français : Jean-François Clervoy (**Figure 45**).

I-5) Capsules spatiales pour vol animal

Entre 1950 et 1960, environ 57 chiens furent utilisés comme cobayes par les Soviétiques dans l'étude des effets physiologiques de la microgravité, afin de savoir si oui ou non il était envisageable d'envoyer un jour l'homme dans l'espace sans danger de mort imminente. Les scientifiques Soviétiques avaient à l'époque privilégiés l'utilisation des chiens de rue (car plus habitués au stress), et en particulier de femelles (car considérées comme plus calme, et de plus elles pouvaient faire leurs besoins dans leurs combinaisons sans avoir à lever la patte, ce qui n'était pas possible en considérant le volume disponible à bord de la petite capsule spatiale).

Le plus célèbre d'entre elles fut la chienne « *Laika* », le premier être vivant à aller dans l'Espace à bord de la capsule spatiale « *Spoutnik-2* », le 30 Novembre 1957 (**Figure 46**). En pleine précipitation pour la course à l'Espace, la mission « *Spoutnik-2* » fut exigée par le président Soviétique Nikita Khrouchtchev, et ne prévoyait malheureusement pas le retour en vie de la chienne. Elle ne survécu pas à son vol spatial. Pendant plusieurs décennies, des rumeurs circulèrent quant aux circonstances de sa

mort. D'aucun prétendant que la chienne avait été euthanasiée en vol par de la nourriture empoissonnée (afin qu'elle ne souffre pas), d'autre prétendant que la chienne était morte d'asphyxie au bout de plusieurs jours de vol. La vérité ne sera dévoilée qu'en 2002 au « World Space Congress » par le Docteur Dimitry Malashenkov de l' « Institut des Problèmes Biomédicaux de Russie (IMBP) » : « Laïka » est morte d'hyperthermie causée par un dérèglement de la température à bord de la capsule, en raison d'une mauvaise séparation de la capsule « Spoutnik-2 » avec ses réacteurs. Toute porte à croire que « Laïka » est décédée environ seulement 5 heures après son décollage. La capsule « Spoutnik-2 » contenant la dépouille de « Laïka » sera détruite lors de sa réentrée dans l'atmosphère 5 mois plus tard après avoir effectuée 2570 orbites terrestres.

Le premier animal à avoir été envoyé dans l'espace par les USA fut un des 40 chimpanzés sélectionnés par le programme spatial américain. Ainsi « Ham-le-chimpanzé » (Figure 47) accéda à l'Espace le 31 Janvier 1961 (environ 3 ans après la chienne Soviétique « Laïka ») lors de la mission « Mercury-Redstone-2 » qui précéda de quelques mois le premier vol spatial habité par un humain Américain (l'astronaute Alan Shepard). Son vol suborbital de 6 minutes fut d'autant plus réussi que « Ham-le-chimpanzé » amerri sain et sauf.

L'expérimentation animale en microgravité réelle fut également mise en place grâce aux capsules spatiales comme les satellites Soviétiques du programme « *Bion* » offrant aux animaux des conditions de microgravité réelle pour une période allant de 5 à 20 jours (**Figure 48 et 49**). Les capsules spatiales du programme « *Bion* » étaient dérivées de la technologie des lanceurs spatiaux « *Voskhod* », ce programme avait débuté à partir de 1972 avec une coopération inattendue entre l'URSS et les USA lors de la guerre froide. Entre 1973 et 1993, 11 satellites « *Bion* » furent lancés et furent le lieu de pas moins d'une centaine d'expérimentations sur « la Vie dans l'Espace ». Cependant, les protestations répétées des associations de protections des animaux aboutirent à l'arrêt du programme spatial animal « *Bion* » en 1993. Toutefois le programme fut réactivé récemment par la Russie en 2005, et c'est ainsi qu'en 2013 décolla à nouveau un satellite expérimental « *Bion* » nouvelle génération : le nouveau satellite « *Bion-M* ».

II) Microgravité simulée: outils d'études d'Hier à Aujourd'hui

Nous avons vu que la recherche en médecine et physiologie spatiales disposent depuis de nombreuses années de plusieurs moyens d'études en condition de microgravité réelle. Cependant les études en microgravité réelle présentent des difficultés conséquentes :

- Première difficulté, les vols spatiaux sont bien évidemment dangereux pour l'équipage comme l'atteste la mort tragique des équipages respectifs de la mission Américaine « *Apollo-1* », des missions Soviétiques « *Soyouz-1* » et « *Soyouz-11* », des navettes Américaines « *Challenger* » et « *Colombia* » ; ou encore lorsque les membres d'équipage de la fameuse mission Américaine « *Apollo-13* » faillirent perdre la vie à la suite de l'explosion d'un des réservoirs d'oxygène et utilisèrent le module lunaire (« *le LEM* ») comme capsule de survie afin de retourné laborieusement sur Terre en vie. Plus tard la mission « *Apollo-13* » sera qualifié « d'échec réussi » étant donné que son équipage ne s'était pas posé sur la Lune, mais qu'étant donné les circonstances ils avaient réussi néanmoins à revenir sains et saufs.
- Seconde difficulté, le coût des missions spatiales est colossal : à titre d'exemple le programme spatial Américain « Apollo » draina un budget de 135 milliards de dollars (valeur du dollar de 2005). De fait, les études en microgravité réelle présentent donc des difficultés de reproductibilité en raison du nombre très réduit des missions spatiales, et présentent également des difficultés biostatistiques en raison du nombre réduit de sujets-astronautes par mission.
- Troisième difficulté, lors des vols spatiaux, le temps précieux des astronautes est en majorité dédié à la partie opérationnelle de la mission au détriment de sa partie scientifique.
- Quatrième difficulté, certaines expériences scientifiques interfèrent entre elles, ce qui peut potentiellement compromettre leurs conclusions, et cela sans compter que beaucoup de facteurs environnementaux sont incontrôlables durant les vols spatiaux (alimentation, temps d'exercice, stress...).
- Cinquième difficulté, il peut arriver que les astronautes pratiquent régulièrement une contremesure physiologique, mais les caractéristiques d'utilisation (nature et fréquence) de ces contremesures n'étaient pas nécessairement contrôlées de manière stricte. En effet contrairement au sujet-volontaire recrutés lors des campagnes d'expérimentation en microgravité simulée ; les astronautes disposent de beaucoup de liberté dans le choix et la réalisation des contremesures qui lui sont proposées lors de leur séjour dans l'Espace.
- Sixième difficulté, les limitations pour tester les hypothèses physiologiques en vols sont nombreuses, notamment par le manque d'espace et de puissance dans les modules spatiaux, et

à cela s'ajoutent bien entendu les imprévus au programme de vol (raccourcissement ou allongement de la durée de la mission, urgences opérationnelle,...) (Convertino VA, 1998).

En bref, toutes ces multiples contraintes ont donc poussées la recherche en médecine et physiologie spatiales à créer sur Terre des conditions physiologiques analogues à celles présente lors des vols spatiaux. Ainsi naquit la « microgravité simulée » (Convertino V and Hoffler GW, 1992; Convertino VA, 1998). Depuis plus de 40 ans, les multiples expériences en microgravité simulée permettent à la recherche en médecine et physiologie spatiales de progresser vers une meilleure compréhension des désadaptations physiologiques de l'homme dans l'espace. Parmi les outils de la microgravité simulée chez l'humain, on peut trouver les protocoles suivants :

- Le protocole « <u>Bedrest</u> » qui consiste en un alitement prolongée du sujet avec la tête inclinée à -6° par rapport aux pieds (Figure 51). La durée d'exposition à la microgravité simulée par ce protocole peut aller de 4 heures à 90 jours.
- Le protocole « <u>Wet immersion / Water immersion</u> » qui consiste en une immersion dîtes « mouillée » car le sujet est en suspension directement dans un fluide aqueux. La durée d'exposition à la microgravité simulée par ce protocole peut aller jusqu'à quelques heures.
- Le protocole « <u>Dry immersion</u> » qui consiste en une immersion dîtes « sèche » car le sujet est en suspension dans un fluide aqueux mais n'est pas directement en contact avec celui-ci grâce à une membrane étanche en caoutchouc (**Figure 50**). La durée d'exposition à la microgravité simulée par ce protocole peut aller de 3 heures à 7 jours.
- Le protocole « <u>Suspension</u> » qui est un modèle uniquement animal de microgravité simulée et qui se pratique habituellement chez le rat en les suspendant par la queue. (**Figure 52**). La durée d'exposition à la microgravité simulée par ce protocole peut aller jusqu'à 14 jours.

Annexe 2

125 Figures légendées affiliées au texte du manuscrit

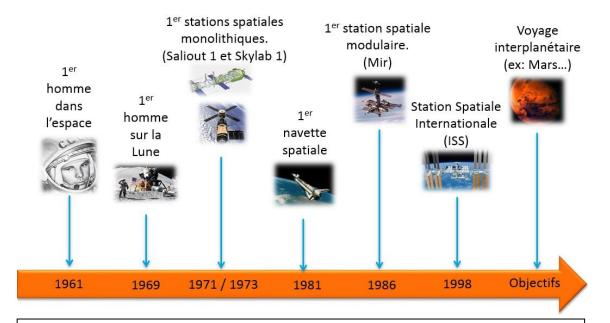


Figure 1 : L'homme est présent dans l'espace depuis 54 ans.



Figure 2 : Sergueï Korolev (1907-1966) qui a développé la technologie des lanceurs spatiaux Soviétiques. Il devint alors un héros de la nation Soviétique.



Figure 3: Lanceur spatial Soviétique « Vostok » (fusée) contenant son vaisseau spatial « Vostok-1 » (capsule sphérique).



Figure 4: Youri Gagarine (1934-1968), le premier Homme dans l'Espace (12 Avril 1961), à bord du vaisseau spatial Soviétique « Vostok 1 ». Il fut également le premier à effectuer une orbite complète. Il resta dans l'histoire comme un des plus fameux héros de la nation Soviétique qui permit la victoire de l'URSS pour la course à l'espace.



Figure 5 : Valentina Terechkova (1937- X), la première Femme dans l'Espace (16 Juin 1963) à bord du lanceur Spatial soviétique « Vostok-6 ».



Figure 6: Wernher Von Braun (1912-1977) qui a développé la technologie des lanceurs spatiaux Américain à partir de sa propre technologie développée pour les missiles V2 de l'armée Allemande lors de la 2nd guerre mondiale.



Figure 7: Lanceur spatial Américain «Mercury-Redstone-3» (fusée) contenant son vaisseau spatial «Mercury-Freedom-7» (capsule de couleur noir à l'extrémité du lanceur).



Figure 8 : Alan Shepard (1923-1998), le premier astronaute Américain dans l'Espace (5 Mai 1961), à bord du lanceur spatial « Mercury-Freedom-7 » lors d'un vol suborbital de 15 minutes et 22 secondes, dont 3 minutes d'apesenteur. Il volera à nouveau 10 ans plus tard, à bord de « Apollo-14 » et sera le cinquième homme à marcher sur la Lune (mais également le premier homme à « golfer » sur la Lune, où se trouve toujours ses balles de golf…).



Figure 9 : Les 7 astronautes du programme « Mercury » (le premier corps des astronautes Américains) constitué d'Alan Shepard, Virgil Grissom, Gordon Cooper, Walter Schirra, Donald Slayton, John Glenn et Scott Carpenter. Avant leur sélection pour devenir astronaute, tous était à l'origine des pilotes de chasse chevronnés.

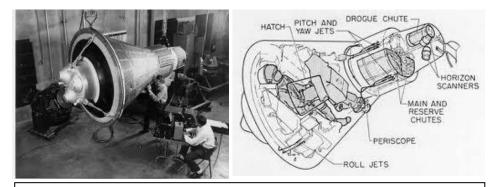


Figure 10 : Vaisseau spatial Américain du programme « Mercury ». Six vols spatiaux habités « Mercury » ont eu lieu entre 1961 et 1963. Un seul astronaute se trouvait à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 15 minutes à 34 heures. Les premiers vols « Mercury étaient de simples vols suborbitaux, mais le 20 Février 1962, l'astronaute « Mercury » John Glenn effectua la première orbite terrestre par un astronaute Américain.



Figure 11: John Glenn (1921-X), le premier astronaute Américain à effectuer une orbite complète à bord du vaisseau spatial Américain « Mercury-Friendship-7 », le 20 Février 1962 . Il retournera dans l'Espace le 29 Octobre 1998, à bord de la navette spatiale « Discovery » lors du vol STS-95, devenant ainsi l'astronaute le plus âgé de notre histoire.

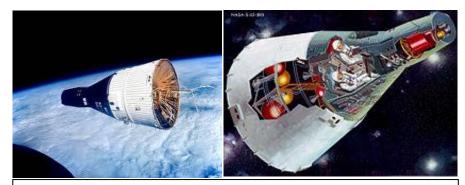


Figure 12: Vaisseau spatial Américain du programme « Gemini » qui avait pour but de tester les sorties extravéhiculaires et les manœuvres orbitales. Entre 1963 à 1966, dix vols spatiaux habités « Gemini » furent lancées. Deux astronautes étaient à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 4 heures à 14 jours.



Figure 13 : Edward White (1930-1967), le premier astronaute Américain à effectuer une sortie extra-véhiculaire lors de la mission «Gemini-4 », le 03 Juin 1965. La sortie extra-véhiculaire d'Edward White dura 23 minutes. Il mourra deux ans plus tard avec les astronautes Virgil Grissom et Roger Chaffee, lors de l'incendie de la capsule « Apollo-1 » lors d'un entraînement de routine au sol, au centre spatial Kennedy.

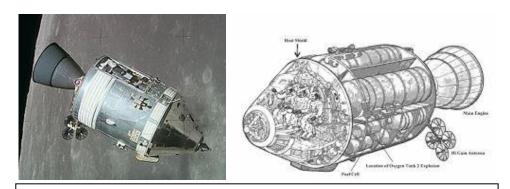


Figure 14 : Vaisseau spatial Américain du programme « Apollo » qui a pour but d'envoyer un Américain sur la Lune. Entre 1968 à 1972, onze vols spatiaux habités «Apollo » furent lancées. Trois astronautes étaient à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 6 jours à 12 jours.

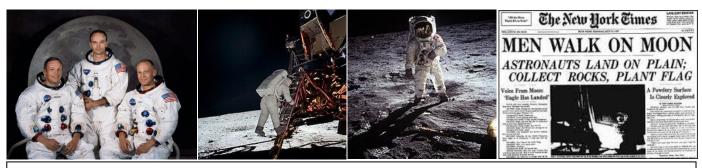


Figure 15: La première mission spatiale à effectuer un « alunissage » fut la mission Américaine « Apollo-11 » et son équipage désormais resté célèbre : Neil Armstrong, Edwin « Buzz » Aldrin et Michael Collins. Armstrong et Aldrin se poseront sur la Lune à bord du module lunaire (LEM) le 20 juillet 1969. En tant que Commandant de la mission, Armstrong sera le premier Homme à poser le pied sur la Lune, où à cette occasion il léguera à la postérité sa fameuse phrase : « C'est un petit pas pour l'homme, mais un pas de géant pour l'humanité ». Aldrin accompagna Armstrong lors de sa « marche Lunaire ». Collins quant à lui restera en orbite lunaire à bord du module de commande.



Figure 16 : Evènement historique : Toujours en pleine guerre froide mais après la fin de la course à la Lune, une certaine « détente » pour la conquête spatiale est observée par les USA et l'URSS. Ainsi la première collaboration spatiale Américano-Soviétique voit le jour avec la mission « Apollo-Soyouz » où le vaisseau spatial Soviétique « Soyouz-19 » s'arrima dans l'Espace avec le vaisseau spatial Américain « Apollo-18 » le 15 Juillet 1975...l'écoutille séparant les deux vaisseaux est ouverte à 19h20 et reste encore aujourd'hui un puissant symbole de la collaboration internationale dans le domaine spatial.

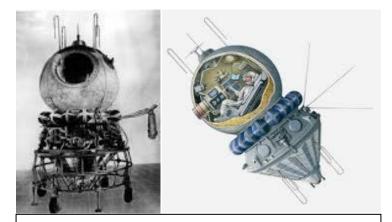


Figure 17: Vaisseau spatial Soviétique du programme « Vostok ». Six vols spatiaux habités « Vostok » ont eu lieu entre 1961 et 1963. Un seul cosmonaute se trouve à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant de 1h48 minutes à 5 jours.

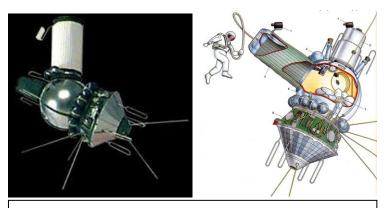


Figure 18: Vaisseau spatial Soviétique du programme « Voskhod » qui a pour but de tester le transport de trois cosmonautes ainsi que les sorties extravéhiculaires. Deux vols spatiaux habités « Voskhod » ont eu lieu entre 1964 et 1965. Trois cosmonautes (Voskhod-1) ou deux cosmonautes (Voskhod-2) sont à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle d'environ 24 heures.



Figure 19 : Alekseï Leonov (1934 - X), le premier Homme à effectuer une « marche dans l'Espace » (sortie extravéhiculaire), le 18 Mars 1965, à bord du vaisseau spatial Soviétique « Voskhod-2 ». Sa sortie extra-véhiculaire dura 12 minutes. Il retournera dans l'Espace lors du fameux vol Américano-Soviétique « Apollo-Soyouz ».

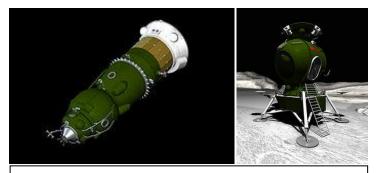


Figure 20 : Vaisseau spatial Soviétique du programme «N1-L3» destiné à envoyer un cosmonaute sur la Lune. (à gauche : vaisseau spatial LOK, à droite le module lunaire L3). Après un important retard, le programme «N1-L3» fut définitivement enterré en 1969, après la victoire des USA dans la course à la Lune.



Figure 21 : Vaisseau spatial Soviétique du programme « Soyouz ». Cent seize vols spatiaux habités « Soyouz » ont eu lieu entre 1967 et 2013 afin de placer en orbite les cosmonautes et de rallier les stations spatiales Soviétiques monolithiques puis la station spatiale Soviétique modulaire « Mir » et enfin bien plus tard la Station Spatiale Internationale (ISS). Aujourd'hui des vols spatiaux du programme « Soyouz » ont toujours lieu afin de permettre le ravitaillement et la relève des astronautes et/ou cosmonautes de la Station Spatiale Internationale grâce à ses capacités d'arrimage. Trois astronautes et/ou cosmonautes sont à bord pour une durée d'exposition à la microgravité réelle allant jusqu'à 10 jours si besoin.



Figure 22 : Vaisseau spatial Chinois du programme « Shenzhou ». Toujours actif, ce programme a permis pour le moment cinq vols spatiaux habités « Shenzhou » entre 2003 et 2013. Au début du programme, seulement un taïkonaute prenait place dans la capsule (« Shenzhou 5 »), puis deux taïkonautes (à partir de « Shenzhou 6 ») puis trois taïkonautes (à partir de « Shenzhou 7) pour une durée allant de 21h à 15 jours.

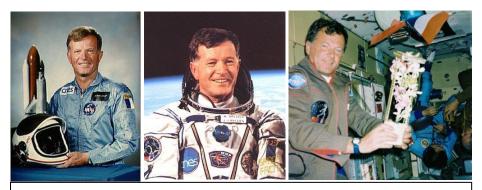


Figure 23 : Le 25 Juin 1982, Jean-Loup Chrétien fut le premier spationaute Français à aller dans l'Espace, lors du tout premier vol habité Franco-Soviétique « PVH » à bord de la station spatiale Soviétique « Saliout-7 ».



Figure 24 : Le 17 Août 1996, Claudie Heigneré fut la première spationaute Française à aller dans l'Espace, lors de la mission Franco-Russe « Cassiopée » à bord de la station spatiale Russe « Mir ».



Figure 25 : La flotte des navettes spatiales Américaines fut opérationnelle à partir de 1981 avec la navette « Colombia » (28 missions), suivit en 1982 par la navette « Challenger » (10 missions), en 1984 par la navette « Discovery » (39 missions), en 1985 par la navette « Atlantis » (32 missions) et enfin en 1992 par la navette « Endeavour » (25 missions). Après 30 années d'utilisation et un total de 135 missions spatiales, l'usage des navettes spatiales Américaines fut par la suite abandonné en 2011. Le temps d'exposition à la microgravité réelle allait de 2 à 15 jours.



Figure 26 : La navette spatiale « Bourane-1.01 » fut la seule navette Soviétique à effectuer un vol orbital en 1988 (1 seul et unique vol spatial non-habité). La construction de 5 autres navettes spatiales Soviétique de type « Bourane » ne put être achevée par manque de fond en 1993 à la suite de la chute du bloc Soviétique (à part une seconde navette achevée « Ptichka-1.02 », mais qui ne volera jamais).

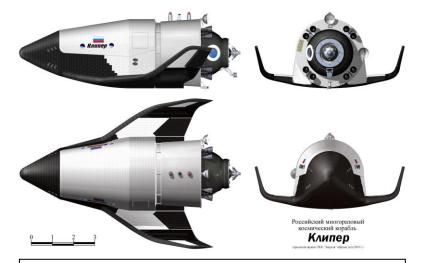


Figure 27: En 2000, la Russie travailla à nouveau sur un autre modèle de navette spatiale « Kliper » qui était initialement destiné à remplacer au fil du temps les vaisseaux spatiaux russes « Soyouz », cependant les sources divergent car en 2006 il fut annoncé que l'agence spatiale Russe renonçait finalement à ce programme, mais d'autres part il fut annoncé que le projet « Kliper » serait finalement maintenu mais toutefois remanié.





Figure 28 : En 1975, l'agence spatiale Française (Centre National d'Etudes Spatiales - CNES) envisage la construction d'une petite navette spatiale « Hermès » lancée en orbite par un lanceur de classe « Ariane-5 ». Ce projet fut repris en 1985 par l'agence spatiale Européenne (ESA), puis finalement abandonné par manque de fonds.

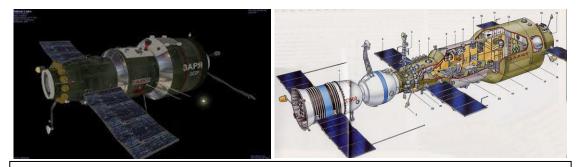


Figure 29: La première station spatiale fut mise en orbite le 19 Avril 1971. Elle se nommait «Saliout-1 » et était de conception Soviétique (ici en vert - en blanc est dessiné un vaisseau « Soyouz » qui s'y est arrimé). A cause d'une malfonction, le vaisseau « Soyouz-10 » ne parvint pas à s'y arrimer. Ce fut le vaisseau « Soyouz-11 » qui permit au premier équipage de « Saliout-1 » de monter à bord pour un séjour de 23 jours. Malheureusement ce premier équipage sera également le dernier, car le 30 Juin 1971, le vaisseau « Soyouz-11 » se désarrima de la station pour retourner sur Terre. C'est lors de ce retour qu'une valve déficiente s'ouvrit à bord de « Soyouz-11 », dépressurisant en quelques secondes tout l'habitacle et asphyxiant les trois cosmonautes dont les corps seront retrouvés sans vie lors de l'atterrissage automatisé sans dommage de la capsule. La station « Saliout-1 » se désorbitera et se désagrégera dans l'atmosphère le 16 Octobre 1971.



Figure 30 : La première station spatiale Américaine, « Skylab » fut mise en orbite le 14 Mai 1973. Trois équipages de trois astronautes se sont relayés à bord entre 1973 et 1974 pour une période d'exposition à la microgravité allant de 59 jours à 84 jours. Les budgets de la NASA étant préférentiellement alloués à la construction du prototype de la navette spatiale Américaine « Enterprise » et à la future construction de la flotte des navettes spatiales Américaines ; la station « Skylab » reste inoccupée jusqu'à sa destruction très prématurée dans l'atmosphère terrestre le 11 Juillet 1979.

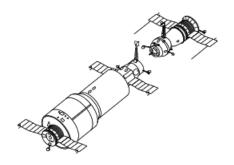


Figure 31 : En 1972, l'URSS tenta la mise en orbite de leur seconde station Soviétique « DOS-2 » (station de type « Saliout ») mais qui échoua lors de son insertion en orbite terrestre.

Puis en 1973, la mise en orbite de la station spatiale « Cosmos-557 » (aussi nommée « DOS-3 », station de type « Saliout ») se solda également par un échec en raison de plusieurs disfonctionnements induisant sa destruction prématurée dans l'atmosphère terrestre.

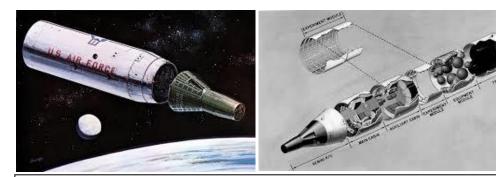


Figure 32 : Les USA de leur côté mirent en place leur programme d'observation militaire « MOL » par station spatiale, régie non pas par la NASA mais par l'Armée de l'Aire Américaine (USAF). Ce programme « MOL » sera stoppé en 1969 par manque de fond, après un seul et unique vol suborbital effectué le 03 Novembre 1966 dans le cadre de la mission OPS 0855. Lors de ce vol suborbital, une maquette de la station « MOL » fut arrimée au vaisseau de la mission « Gemini-2 » qui avait été réutilisé et adapté, afin de tester son comportement aérodynamique lors du lancement (pas de mise en orbite stationnaire)

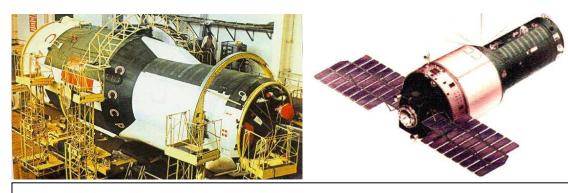


Figure 33: Entre 1973 et 1976, l'URSS profita de la conquête spatiale pour développer son programme de renseignement militaire « Almaz » sous couvert du programme station spatiale « Saliout » et ainsi les stations spatiale soviétique « Saliout-2» (détruite prématurément dans l'atmosphère avant sa mise en orbite) (à droite), « Saliout-3 » (à gauche) et Saliout-5 » étaient en réalité des stations « Almaz » classées secret-défense (respectivement « Almaz-101.1 », « Almaz-101.2 », « Almaz-103 »). Ces stations spatiales n'ont donc pas été conçues dans un but de recherche en médecine et physiologie spatiale.

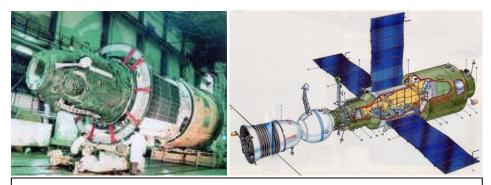


Figure 34: La station spatiale Soviétique « Saliout-4 » fut mise en orbite le 26 Décembre 1974. C'étaient une copie conforme de « Cosmos-557 » mais mieux conçue, faisant ainsi de « Saliout-4 » un succès totale. « Saliout-4 » sera désorbitée le 3 février 1977 et se consumera dans l'atmosphère terrestre.

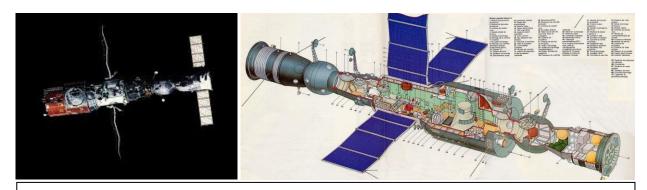


Figure 35: La station spatiale Soviétique « Saliout-6 » fut mise en orbite le 29 Septembre 1977. Grâce à son second point d'amarrage, « Saliout-6 » devint une station révolutionnaire qui pouvait être ravitaillé régulièrement par des vaisseaux spatiaux « Progress » chargé de vivres et peut recevoir un module d'extension. Ainsi, la révolutionnaire station « Saliout-6 » permit à l'URSS d'effectuer des vols spatiaux de longue durée. Entre 1978 et 1981, « Saliout-6 » accueillie à son bord 16 équipages de cosmonautes pour des durées allant de 7 à 185 jours. La station « Saliout-6 » se désorbitera le 29 juillet 1982, et se désintègrera dans l'atmosphère terrestre.

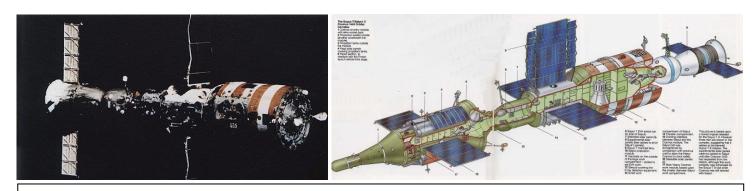


Figure 36: La station spatiale Soviétique « Saliout-7 » fut mise en orbite le 19 Avril 1982. Son but était de succéder à la station spatiale précédente « Saliout-6 », et était donc très similaire à cette dernière. Tout comme « Saliout-6 », « Saliout-7 » fut arrimée à un module d'extension. Entre 1982 et 1986, « Saliout-7 » accueillie à son bord 12 équipages de cosmonautes pour des durées allant de 7 à 237 jours. Elle se désorbitera le 7 Février 1991.

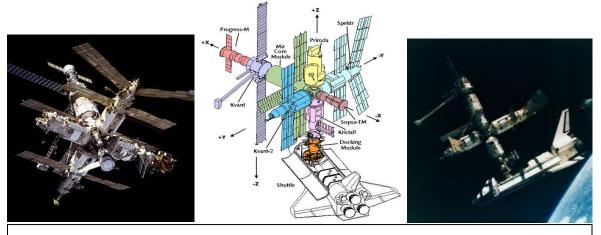


Figure 37 : La première station spatiale modulaire « Mir » fut mise en orbite par l'URSS, puis complété plus tard par la Fédération de Russie. Le module central fut mis en orbite en Février 1986. Puis commença le début de l'assemblage orbital avec l'ajout au cours des années de 6 autres modules. Le programme Mir détenait à l'époque le record de la plus longue présence humaine sans-interruption dans l'espace, soit un total de 3644 jours de présence humaine dans l'Espace. Le programme « Mir » détient toujours actuellement le record du plus long vol spatial d'un être humain, de 437 jours et 18 heures, effectué par le cosmonaute Valeri Polyakov.



Figure 38 : Valeri Poliakov (1942 - X), détient le record de la plus longue exposition à la microgravité réelle, avec un vol spatial de 437 jours passé à bord de la station spatiale « Mir » lors de la mission « Soyouz TM-18 / Soyouz TM-20 ». Au cours de sa vie, ce cosmonaute Russe aura passé au total 678 jours 16 heures et 33 minutes dans l'Espace en condition d'apesanteur réelle.



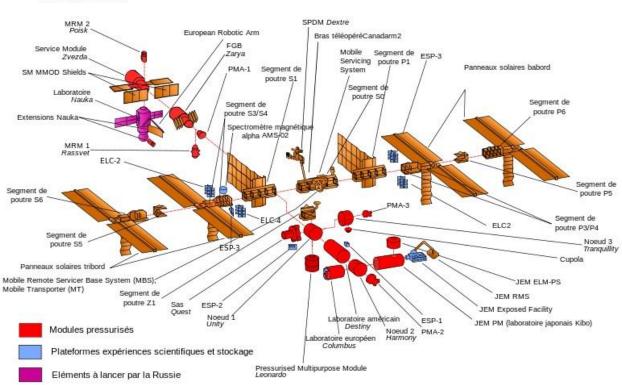


Figure 39: La Station Spatiale Internationale, « ISS ». Début de sa construction le 20 Novembre 1998 (mise en orbite du module centrale « Zarya ») et pleinement opérationnelle depuis 2012; sa durée de vie est estimée jusqu'à 2020 voire potentiellement 2028. Cette station est le fruit de la collaboration des agences spatiales de multiples nations (USA, Russie, France, Canada, Japon,...). L'ISS est la plus grande station spatiale jamais placé en orbite. Depuis la destruction volontaire de la station « Mir » en 2001, la Station Spatiale Internationale (ISS) a été la seule station spatiale permettant des vols habités pendant 10 ans, jusqu'à la récente mise en orbite du module centrale de la première station spatiale Chinoise « Tiangong-1 ».



Figure 40: La Station Spatiale Internationale est le lieu de nombreuses recherches fondamentales sur les effets de la microgravité (physiologiques, physiques, dynamique des fluides, biologiques,...). Ces expériences scientifiques ont lieu sur les trois modules de recherche se trouvant sur l'ISS: le laboratoire « Destiny » (module Américain, en haut gauche et droite), le laboratoire « Colombus » (module Européen, au milieu gauche et droite), et le laboratoire « Kibo-JEM » (module Japonais, en bas gauche et droite).

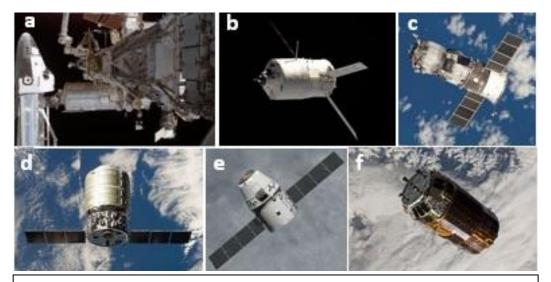


Figure 41: Dans l'ordre de gauche à droite: (a) Les navettes spatiales Américaines ont assurées le ravitaillement de la Station Spatial Internationale (ISS) pendant quelques années, jusqu'à l'arrêt de leur programme en 2011. Aujourd'hui, voici les différents vaisseaux spatiaux cargos utilisés pour le ravitaillement par arrimage de l'ISS: (b) « ATV » de conception Européenne (« Automated Transfer Vehicle »); (c) « Progress-M » de conception Russe; (d) « Cygnus » et (e) « Dragon » du programme COTS (« Commercial Orbital Transportation Services ») de la NASA; (f) « HTV » de conception Japonaise (« H-II Transfer Vehicle », aussi appelé « Kounotori »).



Figure 42: La première station spatiale Chinoise « Tiangong-1 », fut placé en orbite stationnaire le 29 Septembre 2011. En réalité « Tiangong-1 », n'est que le module central de la station spatiale Chinoise (équivalent du module « Zarya » de la Station Spatiale Internationale). Pour le moment elle ne permet pas encore des vols spatiaux de longue durée, pour cela il faudra attendre l'ajout de plusieurs autres modules (« Tiangong-2 », « Tiangong-3 »,...). Image: à gauche le vaisseau spatial « Shenzhou 9 » qui va s'amarrer à la station spatiale « Tiangong-1 », à droite.



Figure 43 : L'entreprise « Bigelow Aerospace » mit en orbite, le 12 Juillet 2006, la toute première station spatiale privée « Genesis-1 ». Cette station spatiale est la première de son genre, car c'est une station spatiale gonflable avec une structure en kevlar et en vectran. Le 28 Juin 2007, « Bigelow Aerospace » lance avec succès la seconde station spatiale gonflable « Genesis-2 » (identique à « Genesis-1 »). De fait « Bigelow Aerospace » ne compte pas créer de stations spatiales scientifiques, mais veut développer le concept « d'habitats spatiales » pour clients privilégiés, développant ainsi le « commerce, divertissement et tourisme spatial ».

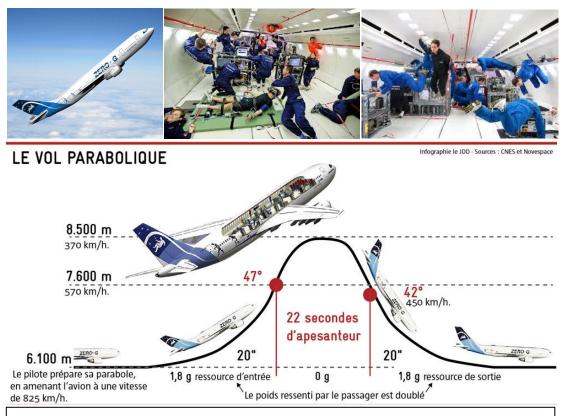


Figure 44: Le vol parabolique est un moyen de créer 22 secondes de microgravité par une parabole de l'Airbus A300 ZERO-G. Un vol parabolique comprend environ 30 paraboles.





Figure 45: Les vols paraboliques sont assurés par une filiale de l'agence spatiale Française (Centre National d'Etudes Spatiales - CNES) qui est la société « Novespace » présidée depuis 2006 par le spationaute Français: Jean-François Clervoy (à droite).







Figure 46 : La chienne Soviétique « Laïka », fut le premier être vivant à accéder à l'Espace, le 30 Novembre 1957 lors de la mission « Spoutnik-2 ».







Figure 47: « Ham-le-chimpanzé », fut le premier animal à être envoyé dans l'Espace par les Américains, le 31 Janvier 1961 lors de la mission « Mercury-Redstone-2 ». Son vol suborbital de 6 minutes fut d'autant plus réussi qu'il amerri sain et sauf.

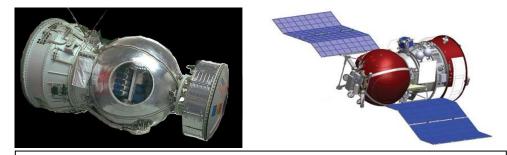


Figure 48: Entre 1973 et 1993, 11 satellites « Bion » furent lancés et furent le lieu d'une centaine d'expérimentations sur « la Vie dans l'Espace » (Image de gauche. Le hublot n'était présent que sur les modèles d'exposition). Cependant, les protestations répétées des associations de protections des animaux aboutir à l'arrêt du programme spatial animal « Bion » en 1993. Toutefois le programme a été réactivé récemment par la Russie en 2005, et ainsi c'est en 2013 que décollera à nouveau un satellite expérimental « Bion » nouvelle génération : le nouveau satellite « Bion-M » (Image de droite).

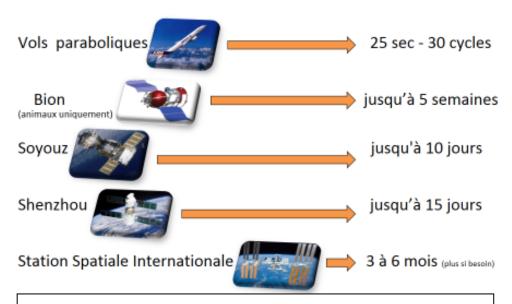


Figure 49 : Résumé des moyens d'étude actuels, des effets physiologiques de la microgravité réelle



Figure 50: Microgravité simulée par immersion sèche (« dry immersion ») pour une période d'exposition allant de 3 heures à 7 jours. (à droite, *Navasiolava NM et al.*, 2010).



Figure 51 : Microgravité simulée alitement prolongée (« bedrest ») pour une période d'exposition allant de 4 heures à 90 jours.



Figure 52: Microgravité simulée grâce au modèle exclusivement animal, de la suspension du rat par la queue. Cela pour une période d'exposition pouvant aller jusqu'à 14 jours.

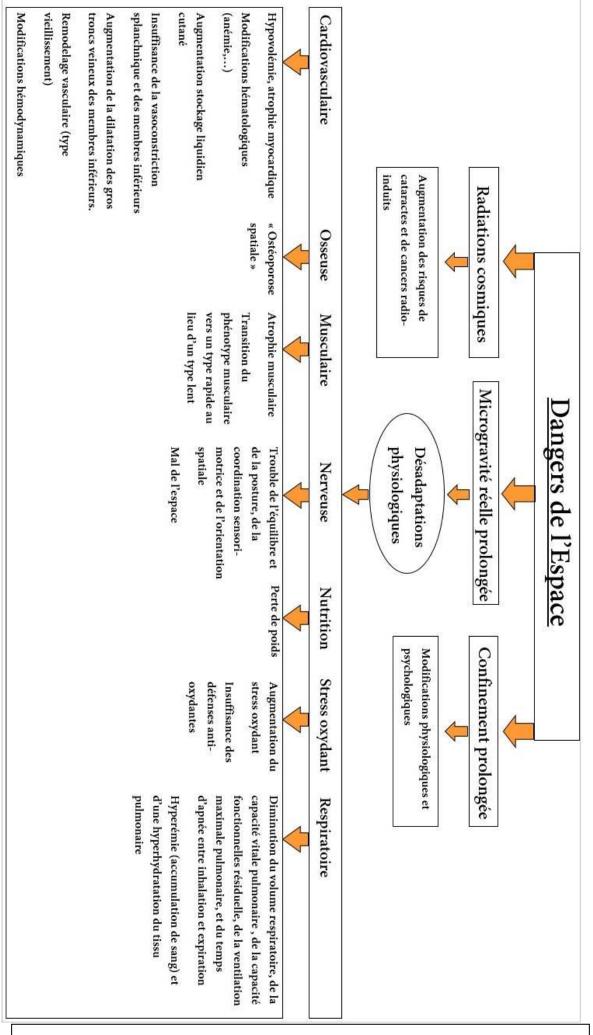


Figure 53 : Les dangers de l'espace : microgravité réelle prolongée, radiations cosmiques et confinement prolongé



Figure 54: Mesure du volume des membres inférieurs lors d'un vol spatial afin d'évaluer l'atrophie musculaire en microgravité.



Figure 55: Contremesure musculaire et osseuse: le stimulateur de la voute plantaire. Contremesure utilisée dans le cadre de la médecine spatiale afin de palier à l'atrophie musculaire et la décalcification des os porteurs.



Figure 56: Contremesure musculaire: les cosmonautes Russes ont utilisés à une période la combinaison « Penguin » qui même en microgravité permet une meilleur sollicitation des muscles (à gauche et au milieu) cette combinaison a été renouvelée par la combinaison « Regent » (à droite).

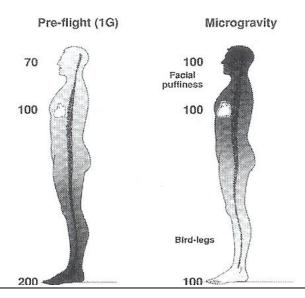


Figure 57 : Sur Terre (1G), environ 1.5 L de sang est stocké dans les membres inférieurs. Tandis qu'en microgravité (0G), les liquides « ne pesant plus », ils se redistribuent des pieds vers la tête (répartition thoraco-céphalique). *Hargens A et Richardson S*, 2009.

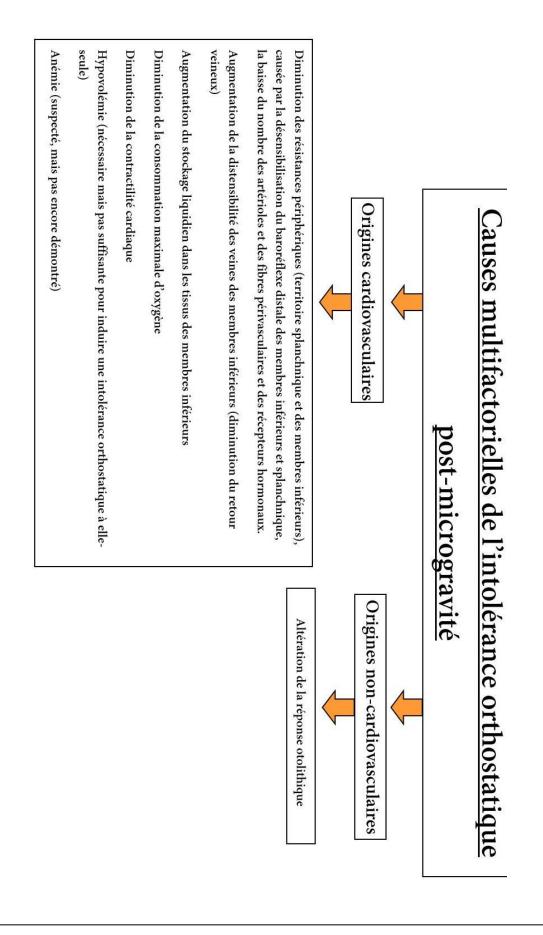


Figure 58 : Les causes multifactorielles de l'intolérance orthostatique post-microgravité



Figure 59: Les astronautes doivent faire face à une perte de poids durant leurs vols spatiaux pouvant parfois aller jusqu'à un déficit d'environ 5 kg/mois. Cette sous-nutrition serait due aux faibles apports alimentaires, et à une dépense énergétique accrue. Cette faible alimentation de l'astronaute est causée par une perte d'appétit, le mal de l'espace et une altération du tractus digestif et de son fonctionnement. De plus, la quantité de vivres alimentaires à bord des modules spatiaux est strictement limitée et rationnée, puisque le transport dans l'Espace de 0.45 kg de nourriture a un coût équivalent à 10 000 euros.

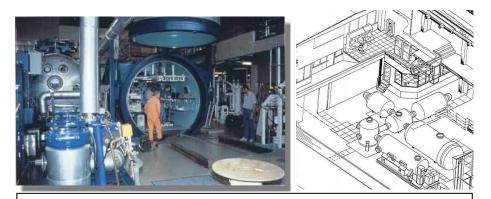


Figure 60: Mission «ISEMSI» (« Isolation Study for European Manned Space Infrastructures ») en 1990, exposant à 28 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient de même nationalité.



Figure 61: Mission «SFINCSS-99» («Simulation of the Flight of the International Crew on Space Station») en 1999, exposant 3 équipages dont les membres étaient de nationalités différentes, respectivement à 240, 110 et 110 jours de confinement

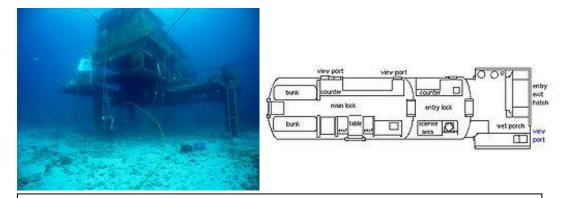


Figure 62 : Missions « NEEMO » (« NASA Extreme Environment Mission Operations »). Entre 2001 et 2012, 16 missions NEEMO ont eu lieu, exposant leurs équipages constitués principalement d'astronautes américains ; à un confinement allant de 5 à 17 jours dans le module sous-marin « Aquarius »



Figure 63: Mission « Mars-105 » en 2009, exposant à 105 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient également de nationalités diverses

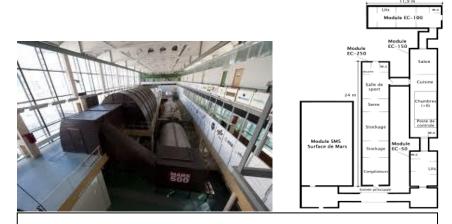


Figure 64: Mission «Mars-500» en 2010-2011, exposant à 520 jours de confinement, un équipage dont les membres étaient à nouveau de diverses nationalités

Durée d'exposition à la microgravité (réelle ou simulée)	Références d'études cardiovasculaires en microgravité
9 mois	Cooke WH et al., 2000
2 à 6 mois	Hughson RL et al., 2012
198 jours	Sigaudo-Roussel D et al., 2002
196 jours	Baevsky RM et al., 2007
180 jours	Verheyden B et al., 2010
162 jours	Baevsky RM et al., 2007
146 jours	Verheyden B et al., 2010
118 jours	Christ F et al., 2001
90 jours	Sigaudo-Roussel D et al., 2002 ; Belin de Chantemèle E et al., 2004 ; Arbeille et al., 2005 ; Capelli C et al., 2006
84 jours	Perhonen MA et al., 2001
60 jours	Dorfman TA et al., 2007; Hughson RL et al., 2007; Arbeille et al., 2007; Kerbeci P et al., 2007; Arbeille et al., 2008; Guinet P et al., 2009; Trudel G et al., 2009; Arbeille et al., 2011; Arbeille et al., 2012b
56 jours	Demiot C et al., 2007 ; Edgell H et al., 2007 ; Coupé M et al., 2009
42 jours	Louisy F et al., 1997; Sigoudo D et al., 1998; Traon AP et al., 1998; Arbeille et al., 2001; Perhonen MA et al., 2001b; Tobal N et al., 2001; Capelli C et al., 2006
35 jours	Bringard A et al., 2010
30 jours	Convertino VA et al., 1989; Louisy A et al., 1990; Convertino VA et al., 1990; Arbeille et al., 1996
28 jours	Johnson RL et al., 1975; Hughson RL et al., 1993; Hughson RL et al., 1994; Hughson RL et al., 1994; Arbeille et al., 1995; Traon AP et al., 1995; Arbeille et al., 1996; Maillet A et al., 1996
25 jours	Arbeille et al., 1996
21 jours	Arbeille et al ., 1995b ; Arbeille et al ., 2001 ; Sun XQ et al., 2001 ; Sun XQ et al., 2003
20 jours	Gaffney FA et al., 1985
18 jours	Pawelczyk JA et al., 2001
16 jours	Convertino VA et al., 1996 ; Engelke KA et al., 1996 ; Ramsdell CD et al., 2001 ; DI Rienzo M et al., 2008
15 jours	Crandall CG et al., 1994
14 jours	Greenleaf JE et al., 1977; Bungo MW et al., 1987; Alfrey CP et al., 1996; Buckey JC Jr et al., 1996; Leach CS et al., 1996; Delp MD et al., 1999; Delp MD et al., 2000; Kamiya A et al., 2003; Perhonen MA et al., 2001b; Capelli C et al., 2006
13 jours	Hesse C et al., 2005
12 jours	Waters WW et al., 2005
10 jours	Eckberg DL et al., 2010

Figure 65 : Références d'études cardiovasculaires en microgravité (réelle ou simulée) en fonction de la durée d'exposition à l'apesenteur.

8 jours	Vasil'eva TD et al., 1982
7 jours	Fomin IO et al., 1985; Bungo MW et al., 1987; Vernikos J et al., 1991; Vernikos J et al., 1994; Arbeille P et al., 1999; Custaud MA et al., 2000; Millet C et al., 2001; Pavy-Le Traon A et al., 2001; Moreva TI, 2008; Nesterovskala Alu et al., 2008; Berendeeva TA et al., 2009; Navasiolava NM et al., 2011b
4 jours	Arbeille et al., 1998 ; Koenig SC et al., 1998
3 jours	Iwase S et al., 2000
2 jours	Perhonen MA et al., 2001
30 à 56 heures	Chaĭka AM and Balakhovskiĭ IS et al., 1982
24 heures	Gunga HC et al., 1996b
10 heures	Hughson Rl. et al., 1995
8 heures	Parazynski SE et al., 1991
7 heures	Vinogradova OL et al., 2002
4 heures	Fischer D et al., 2007
1 heure	Bungo MW et al., 1987
20 secondes	Videbaek R and Norsk P, 1997; Beckers F et al., 2003; Petersen I.G et al., 2011; Liu J et al., 2012; Schneider S et al., 2013b

Figure 65 (suite): Références d'études cardiovasculaires en microgravité (réelle ou simulée) en fonction de la durée d'exposition à l'apesenteur.

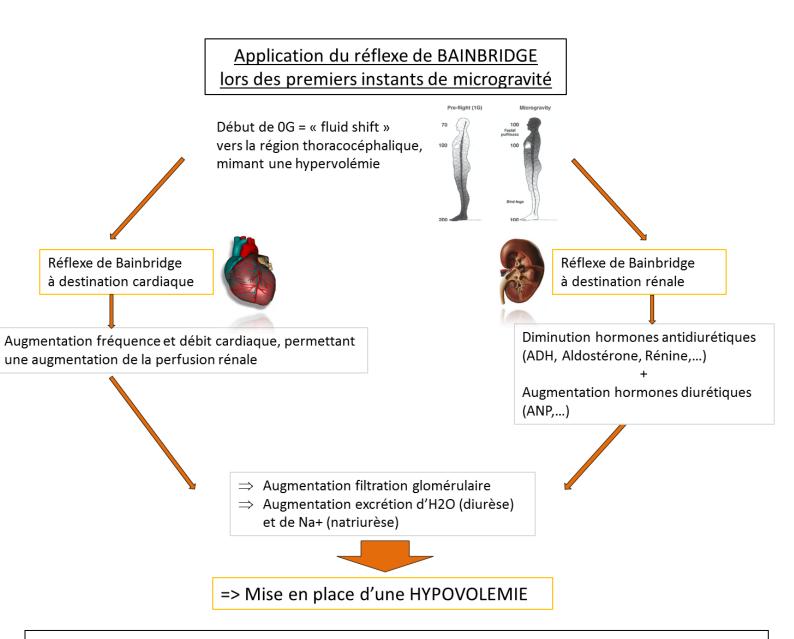


Figure 66: Application du réflexe de Bainbridge à destination cardiaque et rénale, lors des premiers instants de la microgravité. Cela permettant la mise en place d'une hypovolémie, en réponse de la centralisation des fluides au niveau de la région thoraco-céphalique.

Application de la Loi de FRANK-STARLING lors des premiers instants de microgravité

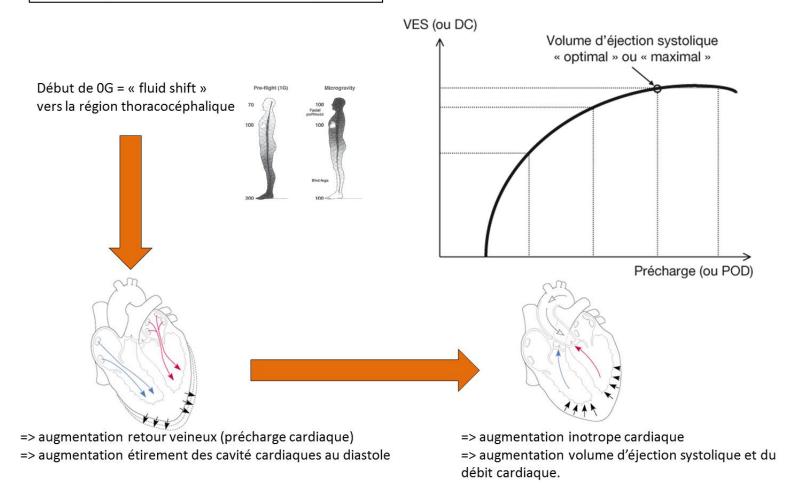


Figure 67: Loi de Frank-Starling explique que : « le cœur humain est capable dans les limites physiologiques de remettre en circulation un volume de sang équivalent au retour veineux (précharge cardiaque) ». C'est pourquoi dans les premiers instants de la microgravité, le mouvement de fluides (« fluidshift ») en direction de la partie thoraco-céphalique va fortement augmenter le retour veineux : cela va donc induire une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.

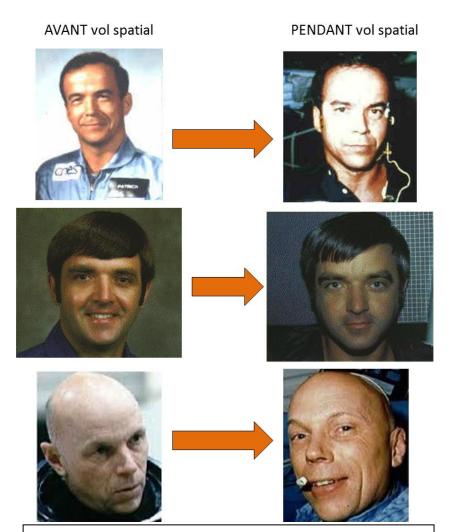
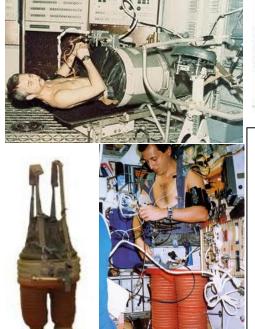


Figure 68: Apparition d'œdème facial (« puffy face ») chez les astronautes dans les premiers instants d'exposition à la microgravité. (En haut, à gauche et à droite le spationaute Français : Patrick Baudry).



Figure 69: Test orthostatique (« Head up Tilt »). Le sujet est allongé, avant de subir une bascule qui va le mettre en position orthostatique (le sujet est immobilisé). Ce test orthostatique durera un certain laps de temps, sauf si le sujet tombe en syncope avant. Ce test permet de mesurer la tolérance orthostatique du sujet.



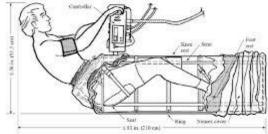


Figure 70: Contremesure cardiovasculaire: Le LBNP (« lower body negative pressure ») consiste à placer la partie inférieure du corps d'un humain dans un caisson où la pression est inférieure de 10 à 60 mmHg à la pression atmosphérique (celle-ci équivaut à 760 mmHg en moyenne). Cette contremesure cardiovasculaire a prouvée son efficacité grâce au transfert liquidien qu'elle induit vers les membres inférieurs. En bas, à gauche et à droite : le pantalon LBNP, dont le format est plus pratique d'utilisation lors des vols spatiaux, utilisé à droite par le spationaute Français : Michel Tognini.



Figure 71: Contremesures cardiovasculaires, basée sur des exercices résistifs, dynamiques, isotoniques et isométriques. En bas, à droite la contremesure « Fly-wheel » ou également appelé « roue à inertie ».



Figure 72 : Contremesure cardiovasculaire, basée sur de l'exercice aérobie effectué grâce à un vélo-ergomètre (à droite, le spationaute Français : Léopold Eyarts).



Figure 73 : Contremesure cardiovasculaire, basée sur de l'exercice aérobie effectué grâce à un tapis roulant.



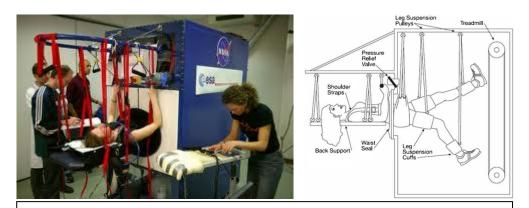


Figure 75 : La triple association de contremesures cardiovasculaires : LBNP + exercice aérobie + exercice résistif.



 $\textbf{Figure 76}: Contremesure \ cardiovasculaire \ par\ hypergravit\'e\ (centrifugation).$



Figure 77: L'échographie est un outil conventionnel d'observation du système cardiovasculaire lors des vols spatiaux. En effet cette technique est non-invasive et peut être répétée un grand nombre de fois sans danger pour l'astronaute.

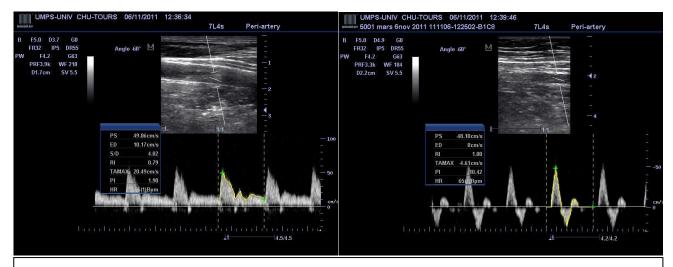


Figure 78 : Le Doppler (couplé à l'échographie) est également une technique classique d'évaluation du système cardiovasculaire lors des vols spatiaux. A gauche : Carotide commune, le flux diastolique ne chute jamais, afin que le cerveau soit continuellement irrigué. A Droite : Artère fémorale, à l'inverse de la carotide, le flux diastolique devient négatif à cause des résistances vasculaires très élevées des membres inférieurs.

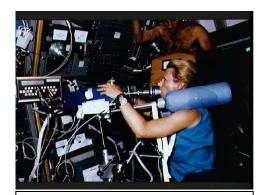


Figure 79 : La pléthysmographie permet une étude cardiaque et pneumologique et peut être utilisée lors des vols spatiaux.



Figure 80 : La tensiométrie et l'électrocardiogramme (ECG) sont utilisés dans le cadre du suivi médical des astronautes à bord des stations spatiales





Figure 81 : Lors des vols spatiaux, il est possible d'évaluer le système cardiovasculaire des astronautes à l'aide de prise de sang et d'analyses hématologiques.

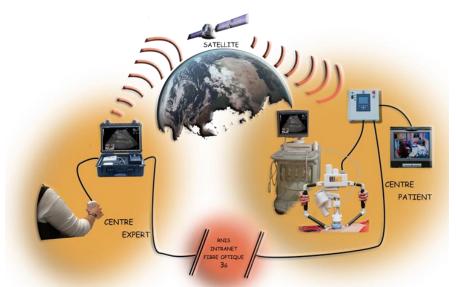




Figure 82: La technique de télé-échographie robotisée en temps réel va permettre à un expert en imagerie ultrasonore de pouvoir effectuer à distance un examen échographie en temps réel sur un patient géographiquement localisé sur un site isolé. Pour ce faire un bras robotisé muni d'une sonde échographique est présent auprès du patient sur le site isolé. Ce bras robotisé est commandé à distance par l'expert ultrasonore à l'aide d'une sonde fictive.

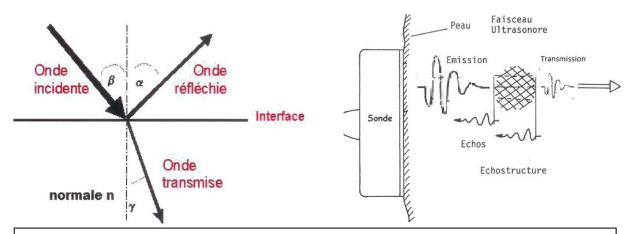


Figure 83: A gauche, un ultrason rencontrant une interface (structure). A droite, la formation d'un écho: les ultrasons émis par la sonde échographique rencontrent une structure (organe, vaisseau,...). Une partie de ces ultrasons est alors réfléchie et retourne vers la sonde: ce sont des échos. La partie des ultrasons non-réfléchie va poursuivre son chemin et va à son tour rencontrer une autre structure,...et ainsi de suite.



Figure 84 : A gauche, un échographe fixe. A droite un échographe portable.



Imagerie harmonique



Figure 85 : Les différentes sondes échographiques existantes, avec de gauche à droite : une sonde abdominale (1-3 MHz), une sonde superficielle (7-10 MHz), une sonde thoracique (1-3 MHz). Il existe également d'autres sondes comme la sonde 3D-vasculaire, une sonde 3D-abdominale, et enfin une sonde endocavitaire.



Figure 86: A gauche, sonde échographique en coupe longitudinale du corps. A droite, sonde échographique en coupe transversale du corps.

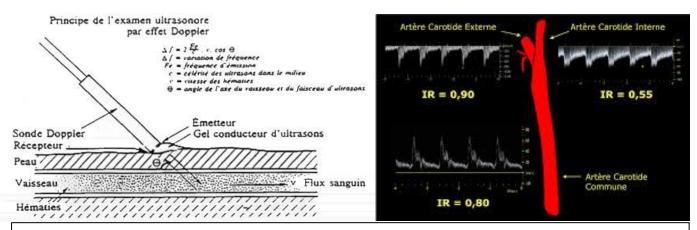


Figure 87 : A gauche : Le Doppler est une technique utilisant le principe de rétrodiffusion des ultrasons sur des éléments en mouvement, ainsi l'analyse du spectre Doppler va permettre : l'évaluation de la vitesse circulatoire des particules en mouvement (hématies dans le sang) au cours du cycle cardiaque ; la détermination du profil d'écoulement de ces flux (laminaire, turbulent,...) ; la détermination du sens des flux sanguin dans les vaisseaux étudiés (flux fuyant la sonde ou non,...), les indices de résistances artérielles.

A droite: trois exemples de tracé Doppler observés respectivement au niveau de l'artère carotide commune, l'artère carotide externe, l'artère carotide interne.



Figure 88: Modules de la station de l'expérience « Mars 500 » ainsi que du module de simulation du sol martien, laquelle s'est déroulée dans les locaux de l'Institut des problèmes biomédicaux de Russie (IMBP), Moscou.

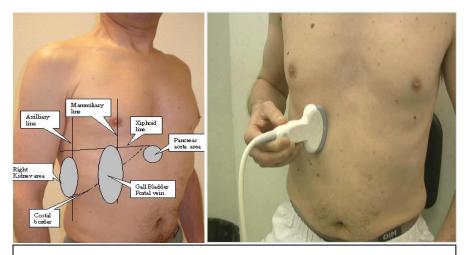


Figure 89: A gauche, cartographie des fenêtres acoustiques des organes abdominaux. La probabilité de trouver la fenêtre acoustique à l'intérieur des zones d'ombre est proche de 90%. A droite, la sonde placée à la verticale de la peau sur la fenêtre acoustique de la Veine Porte et de la Vésicule Biliaire prête pour le Tilt de droite à gauche (balayage) à la main (Hand free Tilt).

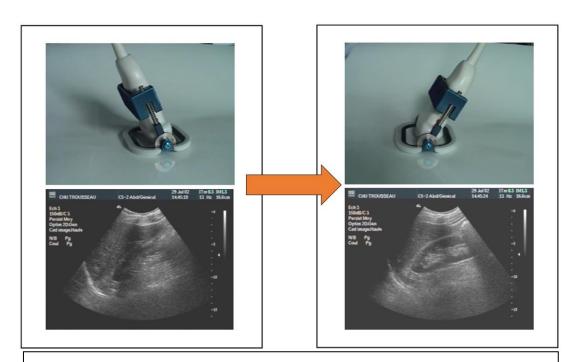


Figure 90: Mouvement de balayage de gauche (pas de vue organe) à droite (vue du rein) avec la sonde échographique pour « scanner » entièrement l'organe.

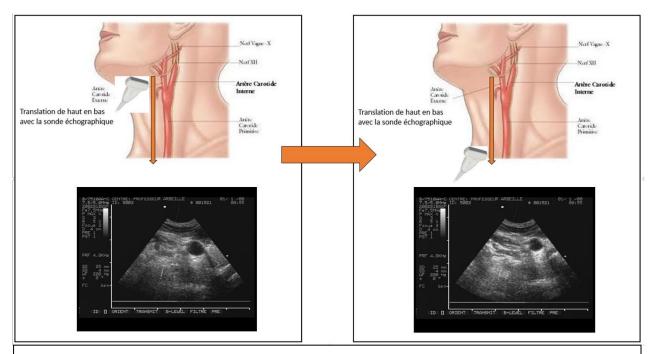


Figure 91: Mouvement de translation du haut du vaisseau vers le bas avec la sonde échographique afin de « scanner » entièrement le vaisseau (artère carotide dans cet exemple)



Figure 92: Série de 50 à 100 images JPEG numérotées et extraites du fichier vidéo d'un balayage ou d'une translation échographique à l'aide du logiciel « Virtual Dub ».

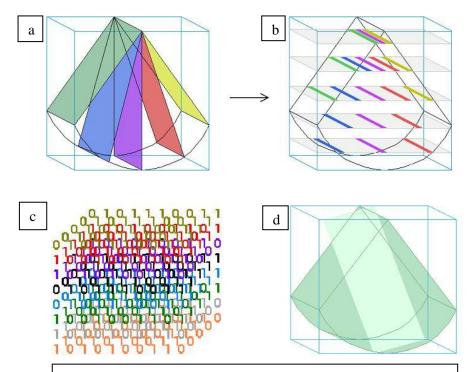


Figure 93 : (a) Plans scannés par balayage dans le secteur échographique d'origine. (b) le calcul des coordonnées de chaque point de ces plans. (c) la matrice cubique de ces coordonnées. (d) le plan (vert blanchatre) reconstruit pour naviguer à l'intérieur du volume (vert foncé).

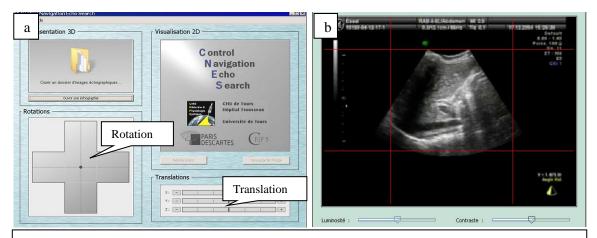
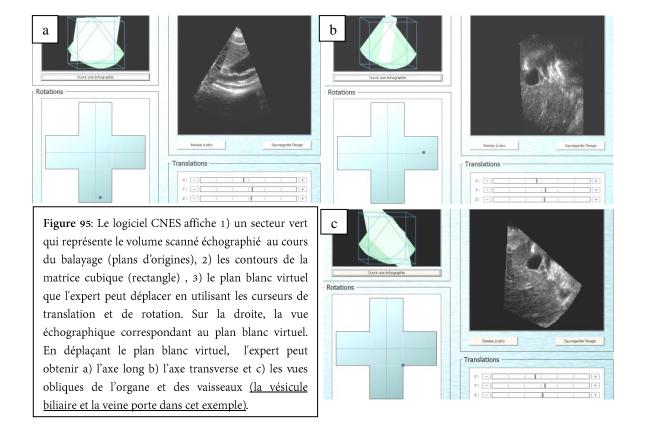


Figure 94 : Interface du logiciel CNES (Contrôle Navigation Echo Search). (a) Entrer le fichier contenant la série de 50 à 100 images JPEG déjà affichée par Virtual Dub. (b) Ajuster le gain et les limites des images à traiter, puis lancer le logiciel (durée environ 1min). Les commandes « Rotation » et « Translation » permettent de déplacer et d'orienter le plan virtuel dans la matrice.



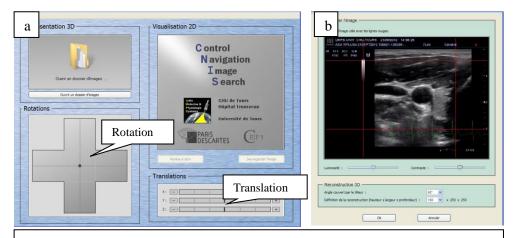
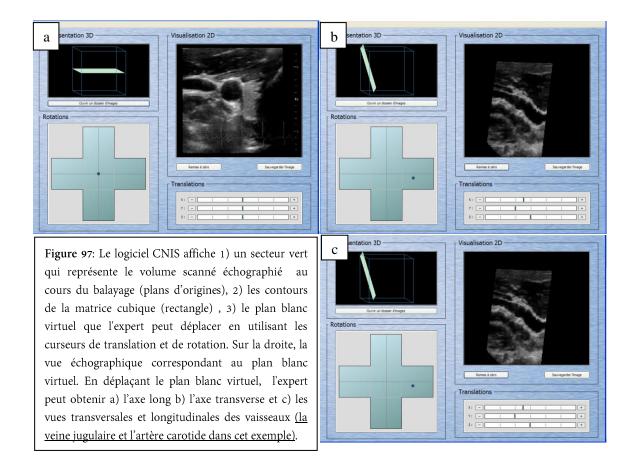


Figure 96 : Interface du logiciel CNIS (Contrôle Navigation Image Search). (a) Entrer le fichier contenant la série de 50 à 100 images JPEG déjà affichée par Virtual Dub. (b) Ajuster le gain et les limites des images à traiter, puis lancer le logiciel (durée environ 1min). Les commandes « Rotation » et « Translation » permettent de déplacer et d'orienter le plan virtuel dans la matrice.



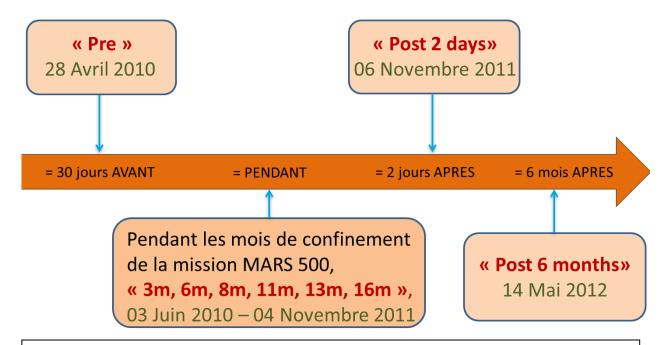
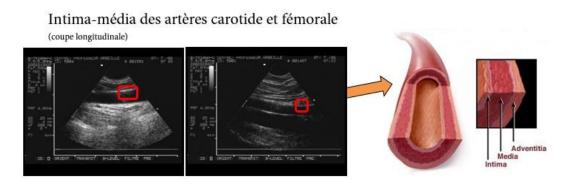


Figure 99 : Chronologie des sessions de mesures échographiques (Pre / 3m, 6m, 8m, 11m, 13m, 16m /Post 2 days, Post 6 months), effectuées sur les 6 sujets de la mission « Mars 500 ».

Les 6 sujets volontaires « Mars 500 » étaient des hommes sains, de nationalités diverses, âgés de 26 à 38 ans, avec un poids moyen de 83.5 +/- 3 kg, une taille moyenne de 170 +/-6 cm.

Rein droit (coupe longitudinale) Rein Veine porte (coupe longitudinale) Vessie Urêtre



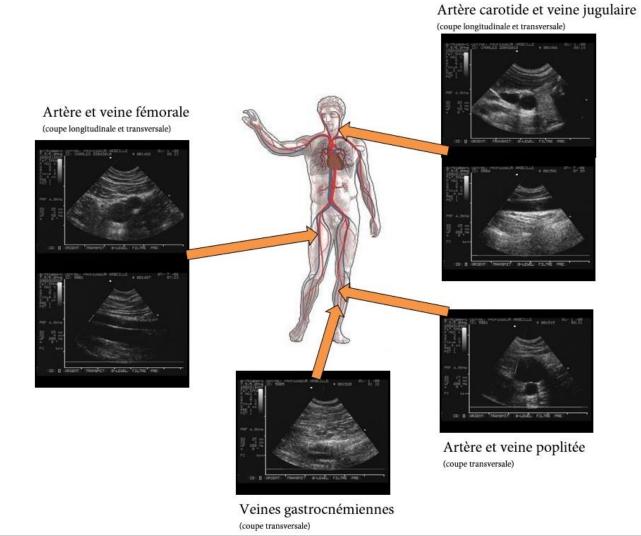


Figure 100: Mission « Mars 500 ». Echographie de la veine porte, du rein droit, de l'artère carotide, de la veinejugulaire, de l'artère et de la veine fémorale, de l'artère et de la veine tibiale postérieure, des veines gastrocnémiennes, et enfin des intima-média carotidienne et fémorale.

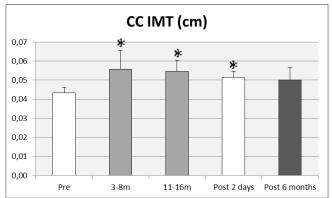


Figure 101 : Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide commune (CC IMT) des 6 sujets avant (Pre), pendant (3-8m et 11-16m), et après (Post 2 days, Post 6 months) la mission « Mars 500 ».

(*p < 0.05)

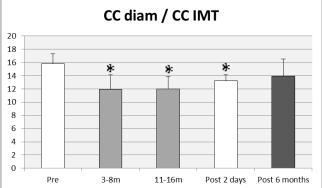


Figure 102 : Moyenne (+SD) des rapports : diamètre artère carotide commune / épaisseur de l'intima-média carotide commune (CC diam/CC IMT) des 6 sujets avant (Pre), pendant (3-8m et 11-16m), et après (Post 2 days, Post 6 months) la mission « Mars 500 ».

(*p < 0.05)

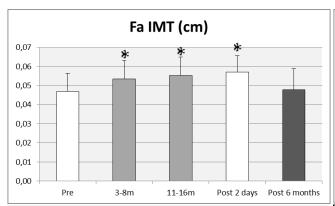


Figure 103 : Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa IMT) des 6 sujets avant (Pre), pendant (3-8m et 11-16m), et après (Post 2 days, Post 6 months) la mission « Mars 500 ».

(*p < 0.05)

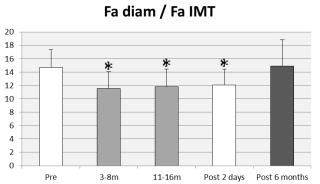


Figure 104 : Moyenne (+SD) des rapports : diamètre artère carotide commune / épaisseur de l'intima-média carotide commune (Fa diam/Fa IMT) des 6 sujets avant (Pre), pendant (3-8m et 11-16m), et après (Post 2 days, Post 6 months) la mission « Mars 500 ».

(*p < 0.05)

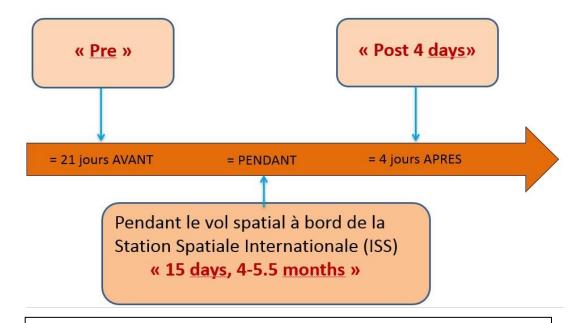


Figure 106: Chronologie des sessions de mesures échographique (Pre / 15 days, 4-5.5months /Post 4 days), effectuées sur les 10 sujets-astronautes « Vessel Imaging ». L'expérience « Vessel Imaging » a débutée le 14/05/2010 et a pris fin le 17/05/2013, et a ainsi permit le recueil de données échographiques vasculaires récoltées sur les 10 sujets-astronautes qui se sont relayés sur la Station Spatiale Internationale durant trois années entières pour des vols spatiaux respectifs de 6 mois. Ces 10 sujets-astronautes étaient des hommes et des femmes sains, de nationalités diverses, âgés de 43 à 57 ans au moment de leur vols spatiaux respectifs.

Intima-média des artères carotide et fémorale (coupe longitudinale) Adventitia in description in the second in th

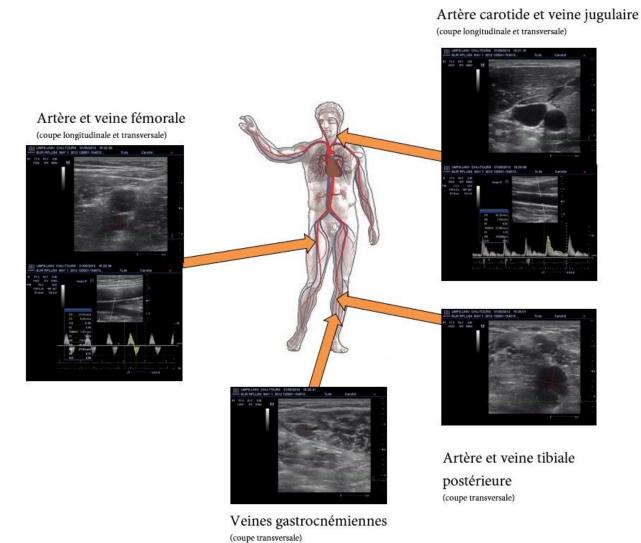


Figure 107: Projet « Vessel Imaging » : Echographie-Doppler de la veine porte, de l'artère carotide, de la veine jugulaire, de l'artère et de la veine fémorale, de l'artère et de la veine tibiale postérieure, des veines gastrocnémiennes, et enfin des intima-média carotidienne et fémorale.

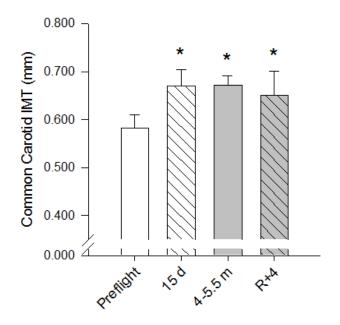
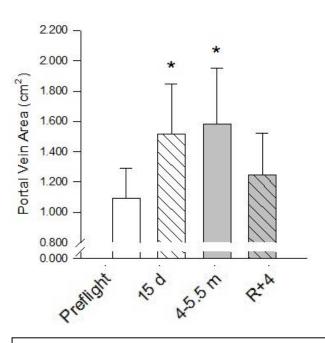


Figure 108 : Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide (CC IMT) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.

(*p < 0.05)

Figure 109 : Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère fémorale (Fa IMT) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.

(*p < 0.05)



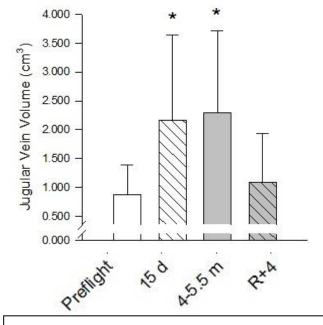


Figure 110 : Moyenne (+SD) de la section de la veine portehépatique (PV area) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.

(*p < 0.05)

Figure 112 : Moyenne (+SD) du volume de la veine jugulaire (JV volume) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.

(*p < 0.05)

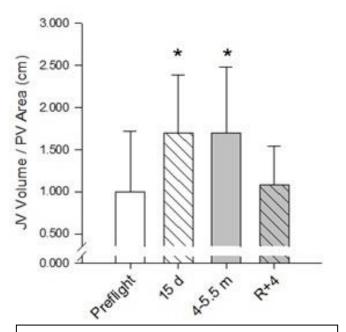


Figure 113 : Moyenne (+SD) du ratio du volume de la veine jugulaire / la section de la veine porte-hépatique (Ratio JV vol / PV) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs. (*p < 0.05)

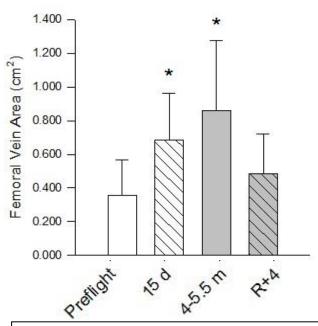


Figure 114 : Moyenne (+SD) de la section de la veine fémorale (FV area) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs. (*p < 0.05)

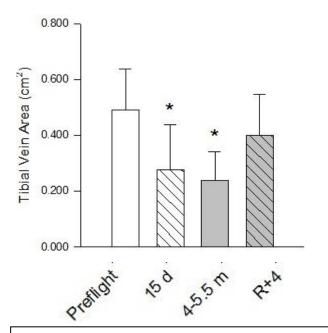


Figure 115 : Moyenne (+SD) de la section de la veine tibiale postérieure (Tib v area) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.



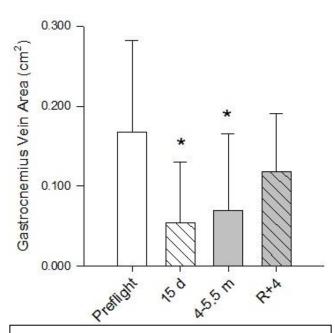


Figure 116 : Moyenne (+SD) de la section des veines gastrocnémiennes (Gast area) des 10 sujets-astronautes avant en position couchée (Pre Supine), pendant (15d et 4-5.5m), et après en position couchée (Post Supine) leurs vols spatiaux de 6 mois respectifs.

(*p < 0.05)

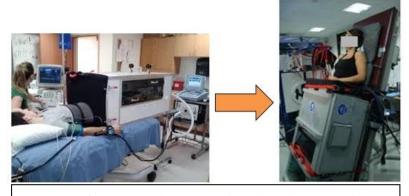


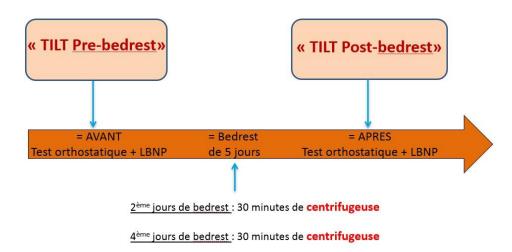
Figure 117 : L'expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » comprend 5 jours de bedrest. Des mesures des différents paramètres cardiovasculaires ont été réalisées par échographie, respectivement avant et après la période de 5 jours de bedrest. Ces examens échographiques étaient couplés à un test orthostatique (« TILT ») et se déroulaient de la façon suivante :

Après 5 minutes de position allongée le sujet était placé en position vertical de 80° (« head up tilt ») pour une durée de 30 minutes, après quoi un LBNP (« low body negative pressure ») était progressivement appliqué au sujet par des étapes de diminution de pression de -10 mmHg toutes les 3 minutes.

Groupe CON (contrôle)



Groupe AG1 (testant la centrifugeuse continue)



Groupe AG2 (testant la centrifugeuse intermittente)

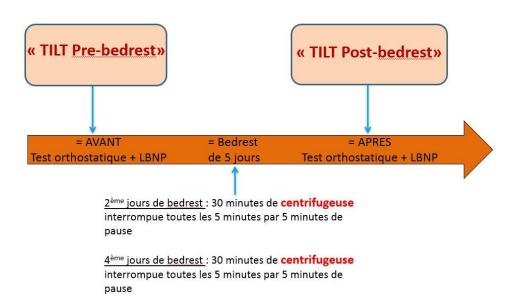


Figure 118: Chronologie des examens échographiques de l'expérience « Short Time Bed Rest (STBR) » qui comprend 5 jours de bedrest pour 3 groupes. Le premier groupe est un groupe contrôle (CON), le deuxième est un groupe testant la contremesure par centrifugation continue (AG1), le troisième est un groupe testant la contremesure par centrifugation intermittente (AG2). Les groupes AG1 et AG2 effectuait leurs contremesures par hypergravité respectives le 2ème et le 4ème jour de bedrest. Le groupe AG1 effectuait 30 minutes de centrifugation. Le groupe AG2 effectuait également 30 minutes de centrifugation, mais interrompu toutes les 5 minutes par 5 minutes de pause.

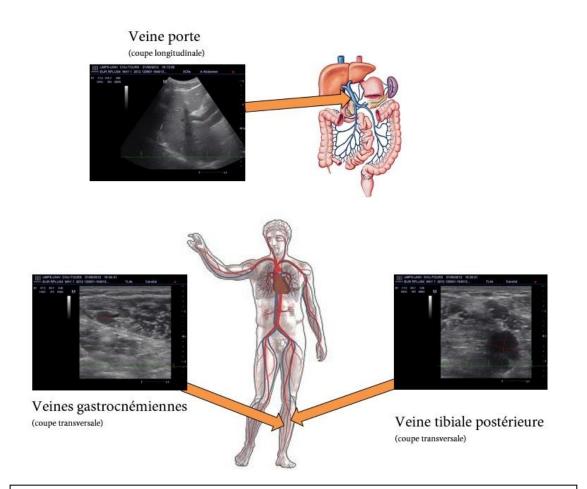
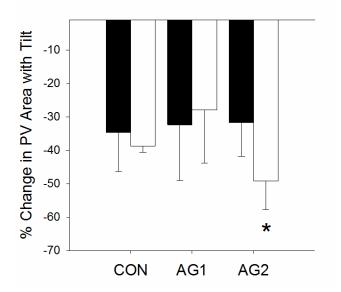


Figure 119 : Expérience « Short Time Bed-Rest » : Echographie de la veine porte, de la veine tibiale postérieure, et des veines gastrocnémiennes.



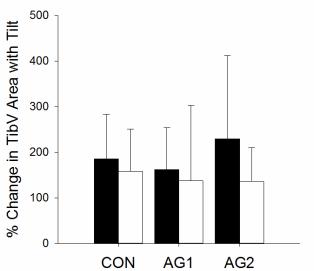


Figure 120 : Pourcentage de diminution de la section de la veine porte (PV area) lors de tests orthostatiques effectués avant (Tilt Pre-HDBR, en couleur noir) et après (Tilt Post-HDBR, en couleur blanc) les 5 jours de bedrest.

CON = groupe contrôle (n=6)

AG1 = centrifugeuse continue (n=7)

AG2 = centrifugeuse intermittente (n=8)

(*p=0.003)

Figure 121: Pourcentage de diminution de la section de la veine tibiale postérieure (Tib v area) lors de tests orthostatiques effectués (Tilt Pre-HDBR, en couleur noir) et après (Tilt Post-HDBR, en couleur blanc) les 5 jours de bedrest.

CON = groupe contrôle (n=10)

AG1 = centrifugeuse continue (n=8)

AG2 = centrifugeuse intermittente (n=9)

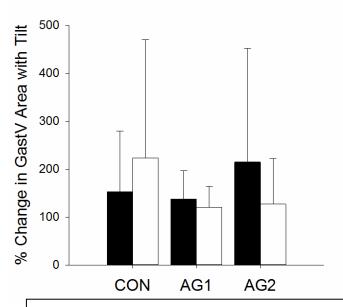


Figure 122 : Pourcentage de diminution de la section des veines gastrocnémiennes (Gast area) lors de tests orthostatiques effectués avant (Tilt Pre-HDBR, en couleur noir) et après (Tilt Post-HDBR, en couleur blanc) les 5 jours de bedrest.

CON = groupe contrôle (n=10)

AG1 = centrifugeuse continue (n=8)

AG2 = centrifugeuse intermittente (n=11)

		PRE HDBR			POST HDBR		
		CON	AG1	AG2	CON	AG1	AG2
PV area	Mean	1,12	1,01	1,11	1,02	0,91	1,11
	SD	0,13	0,26	0,31	0,16	0,35	0,32
Tib v area	Mean	0,18	0,18	0,15	0,27	0,20	0,16
	SD	0,09	0,15	0,04	0,23	0,11	0,08
Gast area	Mean	0,04	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03
	SD	0,04	0,02	0,03	0,02	0,01	0,01
Tilt duration	Mean	39	37	33	16	24	26
	SD	9	13	14	15	15	15

Figure 123 : Valeurs absolues (cm2) des sections des veines porte, tibiale postérieure et gastrocnémiennes, en position couchée Pre et Post 5 jours d'HDBR. Et valeurs absolues de la durée (minutes) du test orthostatique, Pre et Post 5 jours d'HDBR.

CON = groupe contrôle

AG1 = centrifugeuse continue

AG2 = centrifugeuse intermittente

PV area = section de la veine porte

Tib v area= section de la veine tibiale postérieure

Gast area = section des veines gastrocnémiennes

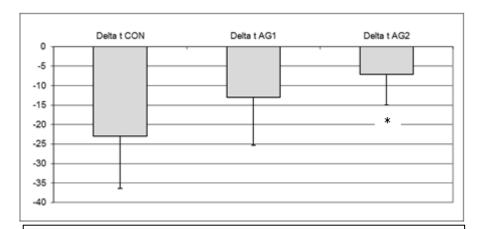


Figure 124 : Delta (durée Post-HDBR - durée Pre-HDBR) de la durée du test orthostatique (comparaison entre le groupe CON et AG2, * p=0.0057)

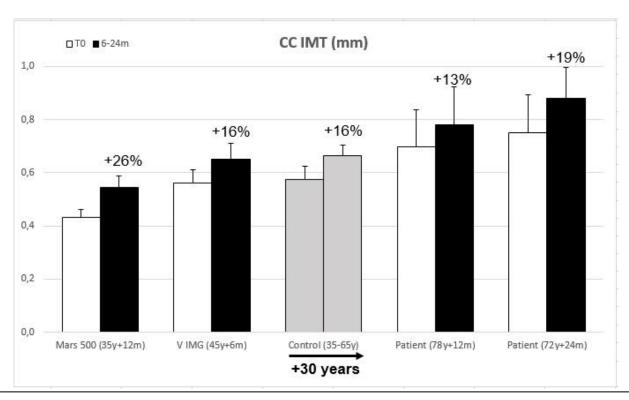


Figure 125 : Moyenne (+SD) de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide (CC IMT) de 5 groupes différents :

Mars 500 (35y+12m) = Expérience Mars 500, 6 sujets, moyenne d'âge de 35 ans, 520 jours de confinement.

V IMG (45y+6m) = Expérience Vessel Imaging, 10 sujets-astronautes, moyenne d'âge de 45 ans, 6 mois à bord de la Station Spatiale Internationale (ISS). Control (35y-65y)= Patients contrôles, moyenne d'âge 35 ans puis 65 ans, 30 ans écoulées entre le premier et le second examen échographique. (Touboul JP, 2012)

Patient (78y+12m) = 18 Patients porteurs de pathologies cardiovasculaires, moyenne d'âge de 78 ans, 12 mois écoulés entre le premier et le second examen échographique.

Patient (72y+24m)= 14 Patients porteurs de pathologies cardiovasculaires, moyenne d'âge de 72 ans, 24 mois écoulés entre le premier et le second examen échographique.

Annexe 3

Arbeille P, Provost R, Vincent N, Aubert A. Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500). Plos One. (2014). 10.1371/journal.pone.0083063.



Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500)

Philippe Arbeille^{1*}, Romain Provost¹, Nicole Vincent², Andre Aubert³

1 Medicine Physiologie Spatiale (UMPS-CERCOM) University Hospital Trousseau, Tours, France, 2 CRIP Laboratoire d'informatique, Faculte de Medecine, Paris V, France, 3 University Hospital Gasthuisberg, O&N Lab. of Experimental Cardiology, KU Leuven, Leuven, Belgium

Abstract

Purpose: The objective was to check if 520 days in confinement (MARS 500), may affect the main peripheral arterial diameter and wall thickness and the main vein size.

Method: Common carotid (CC) femoral artery (FA) portal vein (PV), jugular (JG), femoral vein (FV) and tibial vein were assessed during MARS 500 by echography, performed by the subjects. A hand free volumic echographic capture method and a delayed 3D reconstruction software developed by our lab were used for collecting and measuring the vascular parameters.

Results: During the MARS 500 experiment the subjects performed 6 sessions among which 80% of the echographic data were of sufficient quality to be processed. No significant change was found for the Common carotid, Jugular vein, femoral artery, femoral vein, portal vein, and tibial vein diameter. CC and FA IMT (intima media thickness) were found significantly increased (14% to 28% P<0.05) in all the 6 subjects, during the confinement period and also at +2 days after the confinement period, but there was no significant difference 6 month later compare to pre MARS 500.

Conclusion: The experiment confirmed that even untrained to performing echography the subjects were able to capture enough echographic data to reconstruct the vessel image from which the parameters were measured. The increase in both CC and FA IMT should be in relation with the stress generated by the confined environment or absence of solar radiation, as there was no change in gravity, temperature and air in the MARS 500 module, and minor changes in physical exercise and nutrition.

Citation: Arbeille P, Provost R, Vincent N, Aubert A (2014) Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500). PLoS ONE 9(1): e83063. doi:10.1371/journal.pone.0083063

Editor: Sanjoy Bhattacharya, Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami School of Medicine, United States of America

Received July 4, 2013; Accepted November 7, 2013; Published January 27, 2014

Copyright: © 2014 Arbeille et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by CNES (French Space Agency), grant 4800000601, ESA (European space agency), and the Belgian federal office of scientific affairs through ESA-PRODEX grant. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: arbeille@ed.univ-tours.fr

Introduction

During spaceflight and simulated microgravity (bedrest) a human being is submitted to various environmental factors (microgravity, confinement, reduced physical activity, radiation..) supposed or proven to induce morphological and functional disturbances on most of the physiological system (cardio-vascular, bone, muscle, mental activity...) of which we do not know exactly the degree of reversibility especially for the cardiovascular system [1,2,3,4].

The impact of real or simulated microgravity on the main physiological systems is already well documented, while those of the confinement are not because in spaceflight it is difficult to distinguish between the role of these 2 factors and in bedrest there is no real confinement.

Several studies of various duration were performed on healthy subjects to identify the impact of confinement and more precisely the role of the mental stress on the human being: ISEMSI 28days: [5] — EXEMSI 60days [6] — SFINCSS 110 d–240 days [7] — HUBES [8] - MARS 105days [9]. Heart rate decreased during confinement [9,10], and oxydative stress increased. Renin,

aldosteron, angiotensin, and arginin vasopressin increased [10]. Creatinin increased in relation with reduced water intake (hypohydration) and reduced physical activity [10]. Cell and humoral immunity were decreased [8]. Body weight and water loss and increased sodium were also reported [11]. Lastly a reduction in rapid memory acuity was mentioned [12].

The hypothesis of the MARS 500 experiment was that subjects in confinement may present vascular morphological and or functional changes in relation with the mental stress generated by the life in isolated condition or the environmental factors associated with the confined area.

The objective was to investigate during and after the confinement period peripheral (upper and lower part of the body) and central arteries and veins, as already done in other extreme environment like microgravity, bedrest, immersion (carotid, and femoral arteries – portal, femoral, and tibial, veins) during and after 520 day in confinement. A dedicated method based on echographic volume capture was used for the study to make the untrained and isolated subjects capable to capture images of the vessels without any assistance from outside.

Method

Population

6 healthy volunteers (Male, age: 26–38 years, weight 83.4+/-6 kg, height: 1.75+/-0.05 m) were selected for spending 520 days inside the MARS 500 module located at IMBP (Institute for Biological and Medical Problems) in Moscow. The protocol of this echographic study was approved by the ethical committee of the University Hospital Gasthuisberg, KU Leuven (Catholic University of Leuven), Leuven, Belgium and the ESA Medical Board (EAC, ESA Astronaut Center, Cologne, Germany) and the Institutional Review Board of the Institute for Medical and Biomedical Problems (IMBP) in Moscow, Russia and complied with all guidelines stated in the Declaration of Helsinki. ESA and IMBP were co-organizers of the Mars 500 study. Each subject was informed about the content and schedule of the experiment and signed the informed consent form.

During the whole duration the subjects had contact with the control centre via e mail only. A delay of up to 20 minutes in communication was built in during the expedition in order to mimic the real transmission delay between the MARS planet and earth.

During the 520 d confinement period the subject lived in the module of cylindrical section of 500 m3, and had scientific activity, moderate physical activity [7] and lived like on earth in the restricted area.

Echographic capture

Before entering the module the subjects were trained 1 hour to perform on themselves a volumic capture of the organ/vessels they were supposed to investigate alone during the confinement period. The echographic investigation were always performed in seated position, because only this position allow self investigation by each volunteer. The subjects were taught to locate the echographic probe on top of the organ (according to a body cartography designed by our lab) and make a TILT movement with the probe body, the probe head remaining at the same place on the skin. All the echographic views collected during the TILT were store as a video file on a hard disc, and sent later on to the control center. Such maneuver does not require any practice in echography as the subject is not asked to perform a perfect long or short axis view of the vessel but only to scan the volume inside which the vessel is, by tilting the probe over 90 degree ($+45^{\circ}$ to -45° from the vertical to the skin). Thus the subject have just to be minimally trained and keep capable to locate the probe on top of the acoustic window of

In order to help the subject in locating the acoustic windows of each organ we identified the areas on the body with a high

probability to find them. The position where to put the probe for visualizing the gall bladder/portal vein was found at the intersection of the right mammary and xyphoid lines. Around this point there is an area of approximately 8 cm diameter in which the probability to find the acoustic window of the gall bladder or portal vein is around 85%. (personal data obtained form 300 echographies). As soon as the subject saw a piece of either the gall bladder or the portal vein he performed the TILT and collected the echographic views. For the right kidney the acoustic window is located at the intersection of the right axilliary and xiphoid line. As previously, as soon as the subject saw part of the kidney he performed the TILT movement on the probe and recorded the echographic data. For the carotid they placed the probe at the bottom of the neck (contact with collar bone) in a transverse (horizontal) position and translated it slightly by 1 or 2 cm right to left until he centered the beating circle of the carotid in the middle of the image. Then they turned it by 90° while keeping the image of the vessel on the screen, then they Tilted the probe -45 to +45 degrees from the vertical to the skin. For the superficial femoral artery the probe was placed at the upper part of the thigh in a transversal orientation, when the beating circle of the artery appeared in the middle of the image the subject rotated the probe and Tilted it by -45 to +45 degrees from the vertical to the skin. During the Tilt (+45 to -45 degrees from the vertical to the skin) the subjects checked that the organ or vessel to capture was entirely scanned by the ultrasound beam and thus appeared and disappeared on the screen of the echograph. Tibial veins were investigated by putting the echographic probe body at the posterior face of the thigh parallel to the skin with the probe head in contact with the popliteal area. In this position we get a transverse view of the vessels of the popliteal area. In order to have a view of the tibial vein the subject was asked to translate the probe over 2 cm down to the calf.

The video files recorded during the Tilt of the probe were stored on a hard disk and sent to the control centre. At the control centre the video files were displayed as a series of images and reconstructed in a 3D space (Licence «Navigateur Echographique» EP 2 396 773), in which the expert could navigate with a virtual plan and select the view of the organ/vessel required for the measurement. Even if the vessel was scanned in oblique plans the 3D reconstructed volume allowed the scientist to find the long or short axis plan of the vessel required for the measurements. Thus the search of the appropriate vessel view was performed by the scientist after he received the files the subject never contributed to this phase.

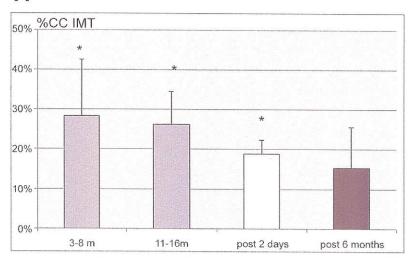
Table 1. Portal vein diameter (PV diam) common carotid diameter and IMT (CC diam; CC IMT), superficial femoral artery diameter and IMT (FA diam; FA IMT) mean value and standart deviation (SD) averaged over the 6 subjects.

	PV diam		CC diam CC IMT		FA diam			FA IMT		
	(cm)	5D	(cm)	SD	(cm)	SD	(cm)	SD	(cm)	SD
pre	1,07	0,14	0,681	0,056	0,043	0,003	0,669	0,038	0,047	0,010
3-8 months	1,04	0,07	0,648	0,050	0,056*	0,008	0,626	0,077	0,053	0,008
11-16 m	1,05	0,09	0,644	0,057	0,055*	0,004	0,629	0,062	0,055	0,009
Post 2 days	1,08	0,13	0,679	0,023	0,051*	0,003	0,674	0,060	0,057	0,007
Post +6 m	1,12	0,15	0,687	0,039	0,050	0,007	0,679	0.074	0,048	0,014

*significant P<0.05.

doi:10.1371/journal.pone.0083063.t001

A



B

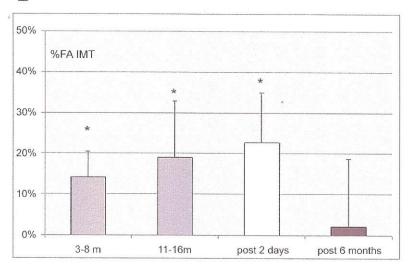


Figure 1. a: Percent change of the common carotid intima media thickness (CC IMT) from pre confinement values, during the confinement period (3 to 6 month, and 11 to 16 months) and 2 days and 6 months post confinement. (Mean value for the 6 subjects +/- SD - * P<0.05). b: Percent change of the superficial femoral artery intima media thickness (FA IMT) from pre confinement values, during the confinement period (3 to 6 month, and 11 to 16 months) and 2 days and 6 months post confinement. (Mean value for the 6 subjects +/- SD - * P<0.05). doi:10.1371/journal.pone.0083063.g001

Measurement session

The subject performed echographic measurements in scated position as described above: 1 month pre MARS 500, during MARS 500 (3month, 6 m, 8 m, 11 m, 13 m, 16 m), post MARS 500 (+2 days, +6months). The data recorded at each session were sent to the scientist approximately 3 weeks later and processed at this time.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using 1 way ANOVA (parameter being the effect of confinement) and validated with Tukey post hoc test (Sigma stat 3 Systat Software inc Chicago IL).

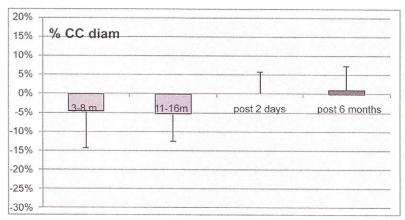
Results

The subjects main cardiovascular parameters (Blood pressure and heart rate) did not show significant changes, as already shown previously during a preliminary study Mars105 (13) while body loss was moderate but significant for all subjects (mean: -8+/-7%.)

Because 20% of the echographic recording at the different session during the confinement period (3 months, 6 m, 8 m, 11 m, 13 m, 16 m) were not of sufficient quality to be processed in each of the 6 subjects we grouped the results in 2 session: 3–6 months and 11–16 months.

No significant changes were found for the common carotid, jugular vein, superficial femoral artery, femoral vein, portal vein,





B

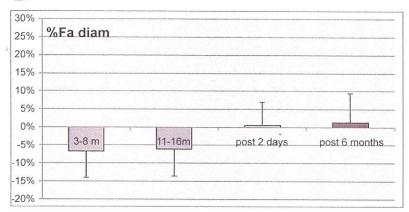


Figure 2. a: Percent change of the common carotid diameter (CC diam) from pre confinement values, during the confinement period (3 to 6 month, and 11 to 16 months) and 2 days and 6 months post confinement. (Mean value for the 6 subjects +/- SD - no significant change). b: Percent change of the superficial femoral artery diameter (FA diam) from pre confinement values, during the confinement period (3 to 6 month, and 11 to 16 months) and 2 days and 6 months post confinement. (Mean value for the 6 subjects +/- SD - no significant change). doi:10.1371/journal.pone.0083063.g002

and tibial vein diameter or cross section area. There was a significant increase in intima media thickness (IMT) of the carotid and femoral arteries all along the MARS 500 confinement period and also at +2 days after the confinement period, but no significant difference 6 month later compared to pre MARS 500. (TABLE 1; Figure 1a). The portal vein, carotid and femoral data at rest prior to the confinement, at 3–8 m and 11–16 m of confinement and post confinement are presented on Table 1, as mean+/-SD and their change in % from base on figure 1–3.

CC IMT was found increased by 28%+/-14% (p<0.05) during the period 3 to 8 months, then by 26%+/-8% (p<0.05) during the period 11 to 16 months, and by 19%+/-3% (p<0.05) at +2 days after MARS 500. At 6 months CC IMT was not significantly different from pre MARS 500.

The superficial femoral artery IMT also increased significantly during MARS 500 period compared to pre MARS 500: 14%+/-6% at 3–8 months (p<0.05), 19%+/-14% at 11-16 months (p<0.05), and 23%+/-12% (p<0.05) at +2 days post MARS 500. Then it returned to pre MARS 500 level at 6 month (Figure 1b).

Consequently the ratio CG diam/GC IMT decreased significantly during MARS 500 (-24%+/-12% 3–8 months, and 11–16 months p<0.05) and at post 2 days (-16+/-4% p<0.05). On the other hand FA diam/FA IMT decreased (-21%+/-5% 3–8 months; -20%+/-9% 11–16 months) p<0.05) during MARS 500 period and decreased significantly (-17%+/-10% p<0.05) at 2 days post MARS 500.

Discussion

For assessing the cardiovascular system during the confinement period with a delay of audio video communication of approximately +20 min it was impossible to assist the subjects from distance. Thus the subject were asked to perform a volumic capture of echographic images as described in the method section. Despite having been familiarized for only 1 h before the MARS 500 confinement period, they were able to capture appropriate volumes of echographic images containing the vessel at least in 80% of the sessions. This means that in 20% of the capture, the vessel was not entirely inside the volume scanned during the

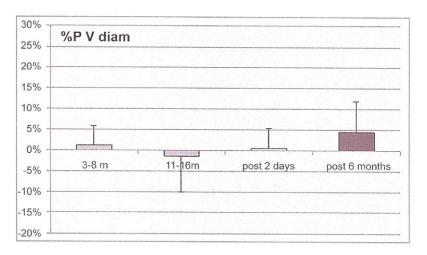


Figure 3. Percent change of the portal vein diameter (PV diam) from pre confinement values during the confinement period (3 to 6 month, and 11 to 16 months) and 2 days and 6 months post confinement. (Mean value for the 6 subjects +/- SD - no significant change.). doi:10.1371/journal.pone.0083063.g003

TILT, thus the scientist could not reconstruct the complete view of the vessel and make the measurements.

No significant morphological changes were identified in the main systemic and splanchnic circulation. The main peripheral arteries (carotid and femoral) and the portal and femoral and tibial vein diameters remained unchanged during and after the 500 day confinement period compare to pre.

Carotid and femoral results suggest that the main peripheral arterial flows remained stable as expected, because in absence of gravity change there would be no fluid redistribution between the main vascular compartment, nor a decrease in plasma volume as observed in bedrest or spaceflight [1,4]. Moderate but significant body weight and plasma volume loss were reported in 28, 60 and 105 day confinement study [10,11,13] while in the present one despite the subjects reduced slightly their physical activity and changed their salt intake no body weight nor water content loss was reported [16]. Thus the vessel wall change measured during MARS 500 could not be related to significant hemodynamic changes. No significant change in the portal vein size supports the hypothesis that long term confinement did not induce any splanchnic flow volume change. Conversely during a 60 day bedrest where the subject lived in a confined area and remained in an anti-orthostatic position 24 h a day, a significant decrease in the portal vein area was measured in control (non exercising) subjects [14]. this observation suggests that the changes in portal vein area during head down bedrest were mainly related to the head wards fluid shift and absence of exercise which reduce plasma volume.

The femoral and tibial vein diameter did not increase which means that there was no abnormal blood pooling in the legs veins. On the other hand the jugular vein was not enlarged like in microgravity or head down bedrest [1], thus there was no venous stagnation at the cephalic level too.

No sign of orthostatic intolerance was observed at the end of the experiment, thus we can consider that the sympathetic and the distal neuro-vascular response to acute fluidshift (seated to stand up) were not affected as it is the case after a space flight or a bedrest.

Carotid and femoral IMT were found significantly increased during the whole confinement period and remained elevated at +2 days after the end of the confinement while it returned to basal level 6 months later. Such observation rises at least 3 hypothesis: (a) IMT increase should be part of a pathological process induced by confinement through the mental stress, or other metabolic processes, (b) IMT increase reveals an acceleration of the aging effect observed on healthy sedentary human across time, (c) IMT increase is part of the reversible adaptation of the cardiovascular system to the environment associated with the confinement like absence of solar radiation, nutritional regime, physical activity.

Simulated microgravity on rats (28 days in tail suspension) induced a cerebral artery wall thickness and cross-sectional area increase, whereas it induced a decrease in cross sectional area and vessel wall thickness at the mesenteric artery level. Moreover daily 1-h – hyper gravity fully prevented these changes in both kinds of arteries [15]. During tail suspension the animal was submitted to fluid shift towards the head and various stress related to the confinement, and the constraints due to the abnormal position. During MARS 500 only IMT was increased, while the subject was submitted to confinement stress induced but not to any gravitational change nor fluid shift. Conversely in simulated microgravity the animal was submitted to stress plus head ward fluid shift and both diameter and IMT increased. One may suggest that IMT and diameter increase should be related to different factors in these 2 cases.

Patients with cardiovascular risk factors and increased IMT have a higher risk to have cardiovascular events than those with normal IMT [17,18]. Thus IMT increase is considered as a risk factor or a marker of aging at the vascular level like the increase in distal vascular resistance or hypertension. Nevertheless despite an increased IMT is considered as a risk factor associated with atheromatous lesion, no correlation was found between elevated IMT and presence of high degree of stenosis [18].

In diabetes patient with increased IMT the phosphodiesterase inhibitor cilostazol was found to reduce the IMT, while the IMT remained increased in patients not treated [19]. But in the MARS 500 study the subjects had a nutritional regime well calibrated which could not reasonably induce any metabolic disorder.

Stable arterial hypertension in young men was associated with signs of remodeling of common carotid artery walls (increased IMT) and increase of their rigidity [20]. Such population was closer to the MARS 500 one, than general cardiac patient as the subjects had no multiple cardiovascular risk factor or significant

cardiovascular disease but the MARS 500 population did not show any increase in blood pressure.

In a normal population (without cardiovascular disease), the carotid **IMT** was found to increase with age and its determinants associated with age and gender [21]. In the case of MARS 500 the duration was not long enough to explain the IMT increase by an effect of aging, moreover the process was reversible.

As the MARS 500 volunteers had no cardiovascular or other pathology, or risk factors when entering the confinement habitat it is difficult to suggest a pathological mechanism for explaining the IMT increase. Moreover the diameter of the arteries concerned did not change at all.

Thus we suggest that the increase in IMT should be related to one or several environmental factors of the confinement habitat. There was no change in gravity, atmospheric pressure, oxygen pressure, and slight changes in nutrition or physical activity... compared to sedentary people not living in a confined environment. One may suggest that other factors like the isolation from the outside, the supposed outside risky environment itself, the absence of solar radiation could request an adaptation of some of the human body function and trigger metabolic processes.

An oxidative stress related to confinement could be a factor involved into the vascular changes observed during MARS 500. Oxidative stress is related to abnormal oxygen metabolism which produces nitric oxide and other element known to favor inflammatory reaction at the vascular level with increased IMT [22,23]. Such hypothesis is supported by the results from a 105 d confinement experiment performed one year ago in the same facility as for MARS 500. This study reported an increase in oxidative stress with increase in oxi-hemoglobin, and decrease in some antioxidant defense [24].

Other studies reported that confinement induce mental (emotional) and physical stress that were found to disturb several cardiovascular target properties like arterial stiffness, endothelium properties, capillary permeability in relation with edema, or homodynamic parameters (mean arterial pressure ?), or parameters regulating cardiovascular status like autonomous nervous system, insulin resistance, increase cathecholamines, angiotensine II, nitric oxide [25]. In normal population longitudinal studies showed that social isolation in children was associated with higher cardiovascular risk factors when adults [26], and that social isolation in adult also increased cardiovascular risk factors [27]. Depression, anxiety, mental disorder (confusion) that can be induced by confinement are also considered as cardiovascular risk factors [28,29]. Confinement was also found to reduce capacity to concentrate and increase the time needed to make a decision [30,31]. Thus putting together several individuals of various personality may create tension or collaborative influence between the participant and generate mental stress [32-34,37].

References

- Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N, et al. (2001) Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins, during short and long term HDT and Spaceflights. Eur J Physiology 86: 157– 168.
- Arbeille P, Kerbeci P, Mattar I, Shoemaker JK, Hughson R (2008) Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic& lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest. Am J Physiol Heart-Circ; 295(5):1846– 54.
- Baevsky RM, Baranov VM, Funtova II, Diedrich A, Pashenko AV, et al. (2007) Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station. J Appl Physiol 103(1):156-61.
- Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL, et al. (2007) Cardiac atrophy in women following bed rest. I Appl Physiol 103(1):8–16.
- Cardiac atrophy in women following bed rest. J Appl Physiol 103(1):8–16.

 5. Uchakin PN, Uchakina ON, Morukov BV, Larina IM, Bogdanova NB, et al (2006) The endogenous regulation of the cytokine disbalance in humans

At last solar Ultra-violet rays induce the synthesis of vitamine D, and their decrease as observed in winter in northern country are responsible for a decrease in vitamine D [35,36]. Such results suggest that the MARS 500 subject who were never exposed to solar radiation while exposed to calibrated artificial light may have suffered for a lack in vitamine D synthesis. Knowing that deficit in vitamine D in human was found associated with cardiovascular disease and significant carotid IMT increase [38] one may suggest that the increase in IMT should be related at least partially to the lack in Vitamine D in relation with absence of solar radiation.

Limitations

This study is limited by small number of subjects (n=6), which must be accepted given the limitation of crew members within the MARS 500 program and which is a general problem of space related research. Nevertheless the data show a clear influence on cardiovascular morphological alterations induced by confinement. Due to the limitations of access and experimental procedures within the MARS 500 facilities, it was not possible to obtain more physiological parameters.

Conclusion

Confinement induces cardiovascular morphological alterations probably in relation with a metabolic process (and not with a physical one like microgravity) induced by the confinement and environmental factors among which the absence of solar radiation, knowing that the other environmental factor like gravity, atmospheric and oxygen pressure, nutrition, fluid intake, sleeping rate, and exercise activity were not different than in normal life. Nevertheless such suggestion have to be confirmed as it was difficult to get a quantification of these factors during the present MARS 500 experiment. Moreover after MARS 500 an additional and unexpected challenge will be to design appropriate counter measures for preventing the increase in IMT.

Acknowledgments

The authors want to acknowledge Mrs Maryannick Porcher, Valerie Moreau, Dominique Dimouro, and Mr Frederic Salez for their active contribution to the MARS 500 experiment.

We also want to thank IMBP and their staff in Moscow and ESA which provided funding for the MARS 500 facility, and an operational staff particularly Elena Feichtinger for supporting this experiment.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PA AA. Performed the experiments: PA. Analyzed the data: PA RP. Contributed reagents/materials/analysis tools: NV. Wrote the paper: PA.

- subjected to simulated spaceflight environment]. Vestn Ross Akad Med Nauk.;(7):15-20.
- Værnes RJ, Schonhardt A, Sundland H, Thorsen E (1993) Chapter 5 General Description Of Isemsi: Technical Scenario, Selection Of Candidates, Operational Aspects, And Organization. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 3, Pages 35–58.
- Schneider S, Abeln V, Popova J, Fomina E, Jacubowski A, et al. (2013) The influence of exercise on prefrontal cortex activity and cognitive performance during a simulated space flight to Mars (MARS500). Behav Brain Res Jan 1;236 (D):1–7
- Nichiporuk IA (1995) The HUBES experiment. Aviakosm Ekolog Med.; 29(3):58-9.
- Vigo DE, Ogrinz B, Wan L, Bersenev E, Tuerlinckx F, et al. (2012) Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105-day simulated mission to Mars. Aviat Space Environ Med.; 83(2):125-30.

- 10. Maillet A, Gunga HC, Gauquelin G, Fortrat JO, Hope A (1992) Effects of a 28day isolation and confinement (ISEMSI'90) on blood pressure, blood volume
- regulating hormones, and electrolytes. Aviat Space Envir Med, 64. pp. 287–294. Gunga HC, Kirsch KA, Röcker L, Maillet A, Gharib C (1996) Chapter 3 Body Weight and Body Composition During Sixty Days of Isolation. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 5, Pages 39–5.

 Bernd L, Lorenz J, Manzey D (1996) Chapter 9 Performance and Brain
- Electrical Activity During Prolonged Confinement. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 5, Pages 157–181.
- Wan L, Ogrinz B, Vigo D, Bersenev E, Tuerlinckx F, et al. (2011) Cardiovascular autonomic adaptation to long-term confinement during a 105-days simulated Mars mission. Aviat Space Environ Med Jul; 82(7):711-6.
- Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson RL (2008) Wise-2005
 Tibial & gastrocnemius vein, and calf tissue response to LBNP after a 60 day
- bedrest with & without counter-measures. J Appl Physiol 104(4):938–43.

 15. Lin LJ, Gao F, Bai YG, Bao JX, Huang XF, et al. (2009) Contrasting effects of simulated microgravity with and without daily -Gx gravitation on structure and function of cerebral and mesenteric small arteries in rats. J Appl Physiol.; 107(6):1710-21.
- Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, et al. (2013) Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. Cell Metab Jan 8;17(1):125-31.
- Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, et al. (2012) Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, et al. (2012) Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events: Results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) Study. J Am Coll Cardiol.

 De Labriolle A, Mohty D, Pacouret G, Giraudeau B, Fichet J, et al. (2009)
- Comparison of degree of stenosis and plaque volume for the carotid atherosclerosis using 2-D ultrasound. Ultrasound Med Biol 35(9):1436-
- *19. Heo SH, Lee JS, Kim BJ, Hwang KJ, Kim JH, et al. (2012) Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients. J Neurol 2013 Jan;260(1):122-30,
- Safarova AF, Iurtaeva VR, Kotovskaia IV, Kobalava ZD (2012) The state of carotid arteries in young men with arterial hypertension. Kardiologiia; 52(3):22-
- 21. Su TC, Chien KL, Jeng JS, Chen MF, Hsu HC, et al. (2012) Age-and Gender-Associated Determinants of carotid Intima-Media Thickness: A Community-Based Study. J Atheroscler Thromb; 19(9):872–80.

 22. Ambade A, Mandrekar P (2012) Oxidative stress and inflammation: essential
- partners in alcoholic liver disease. Int J Hepatol.: 853175. Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Aldred S (2012) The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. Age (Dordr).

- 24. Brazhe NA, Ba-zhumanov AA, Parshina EI, Iusipovich AI, Akhalaia MI, et al. (2011) Studies of the blood antioxidant system and oxygen-transporting properties of human crythrocytes during 105-day isolation. Aviakosm Ekolog Med; 45(1):40-5
- Plante GE (2002) Vascular response to stress in health and disease. Metabolism 51:25-30.
- Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R (2006) Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. Arch Pediatr Adolese Med; 160(8):805-11.
- Cacioppo JT, Hawkley LC (2003) Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. Perspect Biol Med 46:39-52.
- Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, et al. (2010) Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. Psychosom Med; 72(2):122-7.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation; 99(16):2192-217.
- Hockey GRJ, Sauer J (1996) Chapter 18 Cognitive Fatigue and Complex Decision Making Under Prolonged Isolation and Confinement. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 5, Pages 309–330.
- Rizzolatti G, Peru A (1993) Chapter 11 European isolation and confinement study. Attention During Isolation And Confinement. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 3, Pages 151-162.
- Cazes C, Rosnet E, Bachelard C, Le Scanff C, Rivolier J (1996) Chapter 14 Group Dynamics During the Exemsi Isolation Study. Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 5, Pages 245–262.
- Eskov KN, Novikov MA, Viknokhodova AG, Bricksin VN (1996) Chapter 13 Group Dynamics and Crew Interaction During Isolation. Advances in Space Biology and Medicine, Volume 5, Pages 233-244.
- Larina IM, Bystritskaya AF, Smirnova TM (1999) Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity. Hum Physiol;
- Bogh MK (2012) Vitamin D production after UVB: aspects of UV-related and
- personal factors. Scand J Clin Lab Invest Suppl Apr;243:24–31. Cicarma E, Porojnicu AC, Lagunova Z, Dahlback A, Juzeniene A, et al. (2009) Sun and sun beds: inducers of vitamin D and skin cancer. Anticancer Res. Sep; 29(9):3495-500.
- Weiss K, Moser G (1998) Interpersonal relationships in isolation and confinement: long-term bed rest in head-down tilt position. Acta Astronaut; 43(3-6):235-48.
- Van de Luijtgaarden KM, Voûte MT, Hocks SE, Bakker EJ, Chonchol M, et al. (2012) Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease, Eur J Vasc Endovasc Surg. Sep;44(3):301-6.

Annexe 4

Arbeille P, Provost R, Zuj K, Dimouro D, Georgescu M. Tele-Operated Echocardiography using a robotic arm and an Internet Connection. Ultrasound in Medecine and Biology (2014).

Q12 Q2



Ultrasound in Med. & Biol., Vol. ■, No. ■, pp. 1–9, 2014
Copyright © 2014 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology
Printed in the USA. All rights reserved
0301-5629/\$ - see front matter

10!

11:

11.

11!

11:

11:

http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.015

Original Contribution

TELES-OPERATED ECHOCARDIOGRAPHY USING A ROBOTIC ARM AND AN INTERNET CONNECTION

PH. Arbeille, R. Provost, K. Zuj, D. Dimourq, and M. Georgescy UMPS-CERCOM (Unite Medecine Physiologie Spatiales), Medecine Nucleaire et Ultrasons, Hopital Universitaire Trousseau, Tours, France

(Received 4 January 2014; revised 5 May 2014; in final form 19 May 2014)

Abstract—The objective was to design and validate a method of tele-operated echocardiography. The method was tested in a hospital facility with an expert sonographer located in a room 10 m away from the patient. An ultrasound probe, fixed to a motorized probe holder, was located on the patient by a non-sonographer and was remotely controlled by the expert sonographer via an Internet connection. Scans were performed on 41 cardiac patients. The quality of the cardiac views obtained using tele-echocardiography was lower than that of reference echocardiography, but generated similar measurements in 93%-100% of the cases. Bland–Altman plots and statistical comparison of tele- and reference echocardiography measures revealed no differences (p > 0.05). Of the 71 valve leaks or aortic stenoses present, 61 (86%) were detected using tele-echocardiography. These results indicate that tele-echocardiography provided reliable diagnoses and acceptable measurements in 86% and 93% of cases, respectively, with no false-positive diagnoses being reported. (E-mail: arbeille@med.univ-tours.fr) © 2014 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Key Words: Ultrasound, Echocardiography, Telemedicine, Cardiac, Robotic arm.

INTRODUCTION

In both hospital and private practice settings, ultrasound is typically the first diagnostic imaging modality used; therefore, there is a need to have access to this technique. Presently, there is a lack of trained sonographers, with many specializing in only one type of imaging (e.g., cardiac, vascular, digestive, obstetrics). The probability that sonographers specialized in all types of imaging are available at all times is exceptionally low, especially in small or remote medical centers. The use of robotic teleoperated ultrasound imaging may provide a solution to this shortage of trained sonographers.

Several methods have been proposed for echographic examinations where the patient is in a remote location or otherwise separated from the trained sonographer. Neonatal echography has been performed by a nonsonographer operator who was directed through verbal instruction by an expert sonographer (Awadallah et al.

2006; Otto et al. 2012; Randolph et al. 1999). In this method, the trained sonographer expert monitored the exam in real time, providing direction to the operator and medical interpretations of the images obtained. A similar procedure, called "remote guidance," was tested in space between the International Space Station and the Ground Space Research Center. The astronauts, minimally trained to work on themselves, were able to obtain apical four-chamber cardiac views (Hamilton et al. 2011).

Using voice remote guidance, the non-sonographer operator requires a long time to find appropriate views and needs to be guided continuously until the image is obtained. In addition, it is difficult for this non-sonographer operator to maintain appropriate views for several minutes while activating various ultrasound functions like color and pulsed wave Doppler. The use of this method requires that the operator be trained in ultrasound function and acquisition of images in the appropriate acoustic windows. Even with training, finding the correct position for certain diagnoses in some patients can depend on the degree of rotation or tilt of the ultrasound probe. Verbal remote guidance does not provide enough input from the expert sonographer to confidently provide initial diagnoses of patients unless the operator has been extensively

Address correspondence to: Philippe Arbeille, UMPS-CERCOM, Medecine Nucleaire et Ultrasons, CHU Trousseau, Tours, France. E-mail: arbeille@med.univ-tours.fr

Conflicts of Interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest regarding the content of this article.

181

182

183

184

185

186

trained. To date, no studies have used this method for echocardiography and the remote diagnosis of cardiac patients.

Tele-echocardiography has been used to send 3-D images of the heart to an expert center for analysis by a trained sonographer (Kratochwil et al. 2000; Masuda et al. 2001). The transfer of the 3-D image allows the trained sonographer to select the appropriate 2-D image for analysis. However, current 3-D/4-D ultrasound systems are rather heavy and expensive and would, therefore, be rarely available in small or isolated medical centers.

To facilitate tele-operated ultrasound, we designed a robotic arm that held an ultrasound probe that was placed on the patient by a non-sonographer operator and teleoperated by a trained sonographer in an expert center located away from the patient (Vieyres et al. 2003). The robotic arm was capable of producing precise rotation and tilt movements of the ultrasound probe, but not translation of this probe on the skin surface. If needed, translation had to be performed manually by the nonsonographer operator with vocal assistance from the expert through video conference communication. This system was validated several years ago for abdominal and fetal echography (Arbeille et al. 2007) and is presently in routine use in three small medical centers located in cities with populations of fewer than 5000 inhabitants.

The absence of tele-operated translation requires the active participation of the non-sonographer operator to move the robotic arm right, left, up and down according to the instruction of the expert. Although translational movements made by the non-sonographer were not accurate, these movements were acceptable for abdominal (gall bladder, portal vein, pancreas, kidney) and fetal (head, abdomen, femur) applications, as the acoustic windows for these scans are quite large. In contrast, the acoustic windows to image the heart (long-axis, short-axis or apical views) are very narrow. For echocardiography, the expert sonographer needs to translate the probe on the patient's skin to accurately locate the middle of the acoustic window. Once the middle is located, the expert then orients the probe (rotation, tilt) to obtain appropriate long-axis, short-axis or apical four-chamber views.

The objective of the current project was to develop a motorized probe holder capable of translation, rotation and tilting movement of the probe as required by the expert sonographer for the successful completion of tele-echocardiography. Similar to previous work with fetal and abdominal echography (Arbeille et al. 2007), only non-sonographers were present with the patient, and the trained sonographer operated the motorized probe holder from a different location. A conventional Internet link was used for video and data transfer between the two

sites. It was hypothesized that the motorized probe holder would allow for the visualization and evaluation of the four cardiac chambers, measures of aortic flow velocity and the detection of any mitral, tricuspid or aortic valve leaks or aortic stenosis.

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

22€

227

228

229

23(

231

232

233

234

235

23€

23:

238

239

241

24

24:

24:

24

24!

241

24

24:

METHODS

The motorized probe holder consisted of two motorized supports and a mechanical arm. The robotic arm (Vieyres et al. 2003) held the ultrasound echo probe and oriented it (tilt, spin and rotation) around the contact point on the skin. The robotic arm was also fixed to a motorized plate, which allowed for translational movements on the patient's skin (Melody, AdEchoTech, Paris, France). The robotic arm and translational plate were affixed to a second mechanical arm that the non-sonographer used to position the probe on the patient (ITD, Munich, Germany) (Fig. 1b).

System design of the motorized probe holder

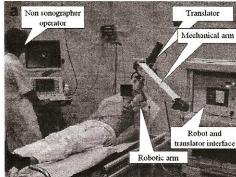
The robotic arm, which had been designed and tested on abdominal and fetal organs several years earlier (Arbeille et al. 2007; Vieyres et al. 2003), was able to use any commercially available ultrasound probe. The probe was affixed to a flat piece of plastic that could move the probe though tilt ($\pm 40^{\circ}$), rotation ($\pm 180^{\circ}$) and spin (±180°) motions. For this study, the robotic arm was attached to a motorized plate that rotated (±180°) and moved the probe ±4 cm from the center point along the selected diameter. This allowed for translational movements over the patient's skin within a circle with a diameter of 8 cm (Fig. 1a, b). The translation movements were controlled by two electric buttons (one to rotate the translational plate, and one for translating along the selected line), whereas the angular orientation of the probe (tilt, rotation and spin) was controlled by a single dummy probe (Fig. 1c) (Vieyres et al. 2003).

The robotic arm and translational plate were fixed to an inclinable mechanical arm (ITD) with 3 df. The mechanical arm was fixed to a stable cart that could be rolled around the bed (partially visible in Fig. 1a). The inclinable arm remained stable after being positioned, even though the total weight of the system attached to it was 8 kg. The pressure applied by the probe on the patient's skin was adjusted by the non-sonographer operator and limited by the arm to 1 kg of force. At any time the inclinable arm could be lifted up manually, which removed the probe holder from the patient.

Procedure for validation of tele-echocardiography

Forty-one patients scheduled for conventional echocardiography were recruited into the study. The patients were included in the order in which they were scheduled web,

37(





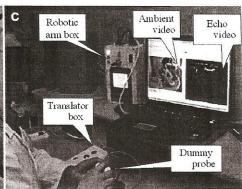


Fig. 1. (a) Patient room with the motorized probe holder on the patient, the ultrasound system and non-sonographer operator. The cardiac probe is attached to the robotic arm (tilt, rotation and spin movements), which is fixed to the translational plate to translate the probe within an 8-cm-diameter circle. This motorized system is fixed to an inclinable mechanical arm (ITD, Munich, Germany). The mechanical arm is fixed to a stable cart that can be moved around the bed on the floor. On the cart, the electronic interface box is connected to the Internet for receiving commands sent by the expert sonographer. (b) Proximal view of the robotic arm and translation platform. The white structure to which the probe is fixed is the robotic arm, which allows for changes in orientation within a 45° cone. The blue part (top) is the translator. Translation is operated along the diameter of the disk, which is rotated to select the direction along which the translation will be performed. (c) View of the expert center with the dummy probe for adjusting the orientation of the probe and an electronic box with two push-buttons for translating the probe. Using video, the expert can monitor both the location of the probe and the ultrasound image.

for conventional echocardiography. Patients were not recruited on the basis of morphology or type of cardiac pathology. The patients were informed about the entire protocol and signed an informed consent form. The protocol (for validation) was reviewed and approved by the French Committee for the Protection of Persons in Biomedical Research.

After being recruited into the study, patients underwent two echocardiography scans. The first scan was performed by tele-echocardiography, after which, another expert sonographer from the same department performed a conventional echocardiographic examination, which was used as a reference (reference echocardiography) for evaluation of the tele-echocardiography exam results. The same ultrasound system and probe were used for both the reference and tele-echocardiography examinations. The sonographer for the reference examination was not informed of the results of the tele-echocardiography examination. For both examinations, the patient remained in bed in the same room. To limit the duration of these two examinations for the patient, we decided to restrict the tele-echocardiography to 10 min and to collect the data through apical views only. This time was the duration of the tele-operated examination only; the initial setup of equipment occurred before the examination and cardiac measurements were made from the recorded video after the patient had left. The reference echocardiography examination took approximately 30 min and included measurements of cardiac parameters.

For the tele-echocardiography examination, the patient was in a room with a non-sonographer operator,

the ultrasound system and the motorized probe holder. The expert (trained sonographer) was located in a second room 10 m away. The expert was equipped with the controls for the motorized probe holder and a screen to receive video of the patient and ultrasound. The robotic and video systems in the two rooms were connected to the Internet (standard ADSL) with a data flow rate of 1 03 Mbit/s. Over this connection, commands were sent to the motorized probe holder and ambient video of the patient (IP camera, 5014, Axis Communication SAS, Antony, France) and video from the ultrasound system connected to a video server (IP video server, 243, Axis Communication SAS) were received at 30 fps (frames per second). The 1 Mbit/s data flow rate was sufficient bandwidth for controlling the motorized probe holder and for receiving the ambient and ultrasound video. The probe holder positioning was monitored by the expert using the real-time ambient view of the patient and probe holder, as well as an audio link with the non-sonographer operator.

The orientation of the inclinable arm and the cart location on the ground were adjusted by the non-sonographer operator to locate the probe head close to the cardiac apical acoustic window (approximately within the 6×6 -cm area below the left nipple). The 3 df at the extremity of the inclinable arm was used to orient the cardiac probe perpendicular to the thorax. The inclination of the mechanical arm and the positioning of the cart were adjusted to place the probe in contact with the patient. The expert then adjusted the translational positioning of the probe on the acoustic window. As soon as

the cardiac beating structures appeared, the expert found the right cardiac view needed for measurement and diagnosis by moving the dummy probe (tilt, rotation, and spin) while viewing the ultrasound images received. Settings of the ultrasound system (gain, depth) were adjusted by the non-sonographer at the request of the trained expert and depended on the morphology of the patient.

The same ultrasound system was used for both reference and tele-operated echocardiography (Artida, Toshiba Medical, Amsterdam, The Netherlands), with the phased array probe (3 MHz) being used in both exams.

Evaluation of performance of tele-echocardiography

The primary objective in tele-echocardiography was to perform (in 10 min) apical four/five-chamber views for (i) measuring the left atrium and right atrium in diastole; (ii) measuring the left ventricle in systole and diastole with the calculation of ejection fraction; (iii) displaying the time motion pattern of the right ventricle; (iv) measuring aortic blood flow velocity by pulsed wave Doppler before and after the sigmoid valves; and (v) detecting, if applicable, mitral, tricuspid or aortic valve leaks or aortic stenosis by color Doppler and quantifying them by pulsed wave Doppler or visualization of valve remodeling. The same views and measurements were performed during reference echocardiography. The reliability of the tele-echocardiography examination was scored though a comparison of the results with those of reference echocardiography.

The image quality of the tele-echocardiogram was qualitatively scored from 1 (very poor) to 5 (excellent) with respect to the reference echocardiogram to quantify the amount of image degradation with tele-echocardiography. A visualization score, expressed as a percentage, was calculated as the number of tele-echocardiograms that were of sufficient quality to determine (i), (ii), (ii) and (iv) listed above with respect to the reference echocardiogram. A valve score was similarly calculated to determine the percentage

of valve leaks or aortic stenoses (v) that were detected by tele-echocardiography with respect to reference echocardiography.

45€

46€

47.

47!

47:

47!

48.

Measurements obtained from tele-echocardiography were compared with those from reference echocardiography. A paired *t*-test was performed to determine if measurements obtained with tele-echocardiography differed from those obtained at reference echocardiography. Additionally, Bland–Altman analysis was performed to determine the relationships between the two measurements. This provided an indication of the accuracy of tele-echocardiography measures compared with reference measures. The duration of the examination was not assessed, as tele-echocardiography was limited to 10 min.

RESULTS

Video used for analysis during echocardiography was not significantly altered despite being limited to 30 fps by the video server (Axis 243). The quality (contrast, contours, graded 1-5) of the cardiac four-chamber view (Fig. 2) obtained with the motorized 04 probe holder was lower than that of the reference echocardiography by $11 \pm 14\%$. In general, the contours of the cardiac chambers on tele-echocardiography (Fig. 3c) were not as well defined as those on reference echocardiography (Fig. 3d), and the tele-echocardiography four-chamber view was not perfectly centered in the ultrasound field (Fig. 4c) compared with the reference echocardiography view (Fig. 4d). During the 41 teleechocardiography examinations, four- and five-chamber views were correctly displayed in 93% to 100% of cases compared with reference echocardiography, with left ventricular ejection fraction, aortic flow and right ventricular ejection fraction being measured in $95\%,\,93\%$ and 100%of cases, respectively (Table 1). The different orientations of the cardiac chamber in tele-echocardiography and reference echocardiography resulted in different angles between the Doppler beam and the valve flow and, thus,

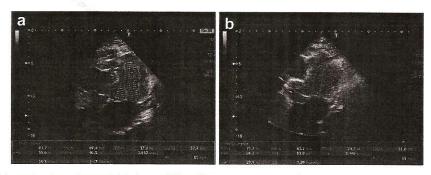


Fig. 2. Apical four-chamber views with left ventricle volume measurements for (a) tele-echocardiography and (b) reference echocardiography.

Tele-operated echocardiography ● Ph. Arbeille et al.

57€

59:

60:

60:

60!

60!

61:

61.

61!

61:

61!

print & web 4C/FPO

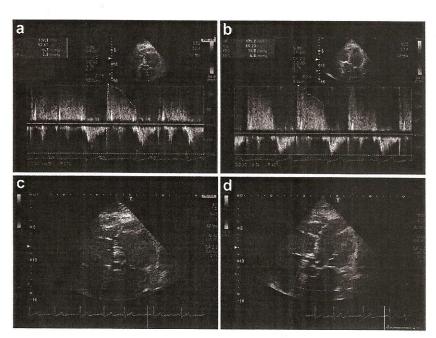


Fig. 3. Aortic regurgitation by (a, c) tele-echocardiography and (b, d) reference echocardiography.

in differences between the velocities measured, as illustrated in Figures 3 (a, b) and 4 (a, b).

In 14% (10 of 71 cases) of the tele-echocardiography examinations, the expert could not identify mild valves leaks or aortic stenoses. Tricuspid, mitral and aortic valve leaks were identified in 85%, 84% and 100% of the scans, respectively. Aortic stenosis was identified in all cases using tele-echocardiography, but valve remodeling was identified in only 81% of the

cases (Table 2, Figs. 3 and 4). These results yielded a mean visualization score of 94% and valve anomaly score of 86%. Measurement results from images obtained with tele-echocardiography and reference echocardiography are summarized in Table 3.

A paired *t*-test revealed no statistical difference in the majority of measurements assessed. Measurements of left ventricle diastolic volume and aortic blood flow velocity by pulsed wave Doppler after the sigmoid valves

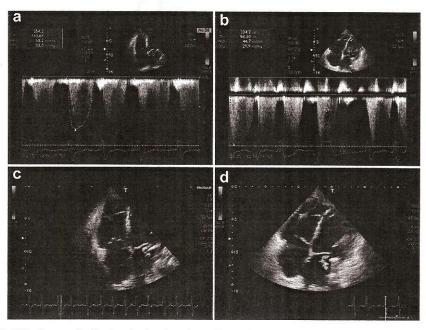


Fig. 4. Mitral regurgitation by (a, c) tele-echocardiography and (b, d) reference echocardiography.

Table 1. Visualization scores for tele-echocardiographic measures*

Ultrasound in Medicine and Biology

	Reference echo cases	Cases not measured	Visualization score with robot
Left ventricle ejection fraction (EF)	40	2	95%
Aortic velocity before sigmoid valves (Ao LVOT)	40	3	93%
Right ventricle ejection fraction (TAPS)	41	0	100%

^{*} Values are the total number of cases measured with reference echocardiography, the number of cases in which measures could not be made with tele-echocardiography and the visualization score for each measure when using tele-echocardiography.

were obtained with tele-echocardiography statistically differed; however, when values were adjusted for the biases suggested by the Bland-Altman analysis (7.03 mL and -1.71 cm/s, respectively), no differences were found. Bland-Altman plots (Fig. 5) revealed random distributions of values within the 95% confidence interval, suggesting that measurements made with tele-echocardiography were consistent with those made during reference echocardiography (Figs. 2a. b; 3a, b; 4a, b).

DISCUSSION

This study was designed to test a method of tele-echocardiography performed with a specially designed motorized probe holder and robotic arm. The system consisted of three major components: a robotic arm, which controlled the orientation of the ultrasound probe (rotation, tilt, and spin); a plate, which allowed for translational movements of the probe over the skin surface of the patient; and an inclinable arm attached to a cart, which a non-sonographer operator adjusted to align the tele-operated components with the patient. In addition to locating the probe over the acoustic window area as directed by the expert sonographer via video and audio communication, the non-sonographer operator also made adjustments to the ultrasound settings (gain, depth,

Table 2. Valve scores for tele-echocardiographic assessments*

	Total cases	Cases not detected	Valve score				
Tricuspid leak	34	5	85%				
Mitral leak	31	5	84%				
Aortic leak	4	0	100%				
Aortic stenosis	2	0	100%				
Mitral valve remodeling	26	5	81%				

^{*} Values are the total number of cases detected with reference echocardiography, the number of cases in which abnormalities were not detected with tele-echocardiography and the valve score for each measure when using tele-echocardiography.

Doppler line, etc.) or triggered different ultrasound functions (color, pulsed wave Doppler, record, etc.) at the request of the expert sonographer. The use of a nonsonographer operator as opposed to a fully automated system increased tolerability for the patient, as the operator was able to move the robotic system away from the patient in the case of malfunction or at the request of the patient.

72:

72!

72:

72!

73:

73:

73.

73.

The procedure used in the present study was slightly different from those previously reported for the teleechographic examination of abdominal and fetal organs (Arbeille et al. 2005, 2007). In the present study, we incorporated an additional function that allowed for tele-operated translational movements of the ultrasound probe. The cardiac apical acoustic window is very narrow compared with those of abdominal or fetal organs, is an intercostal window and is not located over soft tissue. Additionally, the cardiac probe must be maintained very still while the sonographer activates various ultrasound functions to allow for proper measurement. Therefore, the present study also incorporated an inclinable arm and cart that held the tele-operated components, allowing for the ultrasound probe to remain in a fixed position for measurement.

During the initial tele-echocardiography scans, the non-sonographer operator moved the inclinable arm and cart to approximately locate the probe at the position of the acoustic window. This was defined as an area 6×6 cm located below the left nipple. In some cases, adjustments to probe positioning were required for the expert sonographer to locate the appropriate acoustic window. In these situations, the expert sonographer used the video conference link to illustrate the desired probe movement to the non-sonographer operator using either a mannequin or the expert's own body as a reference. Once the probe was positioned on top of the acoustic window, the non-sonographer operator did not adjust the robotic system and only changed settings or activated function on the ultrasound system at the direction of the expert sonographer. It should be noted that the functions performed by the operator did not require experience in echocardiography, but only a rudimentary understanding of the ultrasound system and the setup operation of the robot system.

Another research group has developed a fully robotic system with 6 df that maintains the ultrasound probe in a position (location, orientation) selected by the sonographer (Boman et al. 2008). This system was designed to keep the ultrasound probe motionless while the sonographer activated various ultrasound functions and, thus, reduce the effort exerted by the sonographer to maintain the probe in a fixed orientation as soon as he or she obtained the appropriate view. Tele-echocardiography testing using this system has been conducted with healthy

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

83€

837

838

839

840

841

847

843

844

845

846

847

848

849

850

85

852

853

854

85:

850

85

851

85!

861

86

86:

86:

86

86:

86

86

86

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

Tele-operated echocardiography
Ph. Arbeille et al.

Table 3. Measurements made with the reference echocardiography and tele-echocardiography*

	Reference echocardiography	Tele-echocardiography	95% confidence interval
Left ventricle diastolic volume (mL)	78.67 ± 27.27	$70.14 \pm 24.36^{\dagger}$	-13.79 to 27.85
Ejection fraction (%)	60.21 ± 9.98	56.00 ± 9.13	-12.67 to 14.62
Left atrium (cm ²)	15.85 ± 4.82	16.76 ± 5.06	-4.69 to 3.38
Aortic left ventricle outflow track velocity (cm/s)	20.76 ± 5.56	19.82 ± 4.37	-7.48 to 8.77
Aortic velocity after sigmoid valves (cm)	30.76 ± 14.33	$33.35 \pm 15.78^{\dagger}$	-9.31 to 5.89
Right atrium (cm ²)	16.39 ± 5.39	15.44 ± 4.5	-4.48 to 4.47
Right ventricle ejection fraction (TAPS)	23.08 ± 4.39	22.1 ± 3.72	-6.45 to 7.91

^{*} Values are measurement values (means ± standard deviations) obtained during the reference echocardiography and the tele-echocardiography examinations, as well as the 95% confidence interval from the Bland-Altman analysis. Note, when bias, as determined from the Bland-Altman analysis, was considered, no differences were seen between any values.

volunteers but, to date, has not been conducted with cardiac patients for the detection of cardiac abnormalities.

Using the tele-echocardiography method developed for this study, the expert was able to generate cardiac images of sufficient quality for measurement in 93%-100% of cases depending on the parameter being measured. The study revealed no major differences between parameters measured by the two methods (Fig. 5), but differences existed because the robotic system did not allow acquisition of the same orientation of the cardiac chambers or of the Doppler beam as obtained during reference echocardiography (Figs. 2a, b; 3a, b: 4a, b). Similarly, the images allowed for the detection of cardiac abnormalities in 84% of cases. However, this detection rate is rather modest considering that false-negative diagnoses may have serious consequences for patients. It should be noted that the teleechocardiography examination was limited to 10 min, as patients also had to undergo a reference (traditional) echocardiography examination, lasting approximately 30 min, afterward. Because of this time restriction, once an acoustic window was located, the robotic arm was not relocated on the patient to determine if a better window was available, which could have contributed to the reduced quality of tele-echocardiography images. Therefore, it is believed that with additional time, the number of cases in which images were of poor quality or not acquired with tele-echocardiography would be reduced and the rate of detection of cardiac abnormalities improved. Also because of the time restriction, only the apical cardiac view was obtained with tele-echocardiography, which allowed for assessment of the main cardiac morphologic (volume, diameter) and functional (wall movement, velocity) parameters. Other views may have facilitated the detection of some defects; however, acquisition of these views would have extended the length of the examination, which was not feasible during this study. It should be noted that although tele-echocardiography did not detect 100% of cardiac abnormalities, there were also no false positives using this method.

The system of tele-echocardiography used in this study did have some technical limitations. The lack of

cardiac views of sufficient quality to perform measurements or valve leaks not being detected in 7% and 16% of cases, respectively, could have been related also to the technical limitations of the robotic arm versus the sonographer in addition to the limited time allocated for tele-echocardiography. In some cases, the robotic arm could not replicate all of the desired motions of the expert sonographer and could not apply sufficient pressure to obtain clear images though the intercostal space. The robotic arm could be equipped with an additional system to move the probe toward the skin and change the pressure being applied, but it is difficult to control and produce pressures equivalent to those applied by a sonographer, which poses potential safety concerns for the patient. Moreover, during pilot testing of this potential addition, it was noted that the system became larger and heavier with no obvious improvement in image quality.

Limitations on data flow rate between the patient site and the expert site could have contributed to changes in image quality. Using an Internet connection with a data flow rate of 1 Mbit/s required the compression and decompression of the video files, which may have altered video quality. In addition, the frame rate of the video server (30 fps) was lower than that of the ultrasound system (32-42 fps). During a previous study (data not published) using a modest satellite link (384 kbit/s, and 12 fps), good-quality ultrasound video of a fetal heart (140 bpm) was transferred to our hospital center from Ceuta, Spain. Although the video frame rate was only 12 fps, the rapidly moving structures of the fetal heart were still correctly displayed. Therefore, in the present study, it is unlikely that the slight reduction in frame rate contributed to a reduction in image quality.

A previous study qualitatively noted that the lower the quality of the original ultrasound image, the greater was the degradation in images received by the expert sonographer (Arbeille et al. 2007). Further work within our group supports this observation (data not published) that high-quality images tend to exhibit less degradation when transferred via the Internet. Therefore, in the present

[†] Tele-echocardiography value differs from the reference value, p < 0.05.

95€

97(

97!

98:

98:

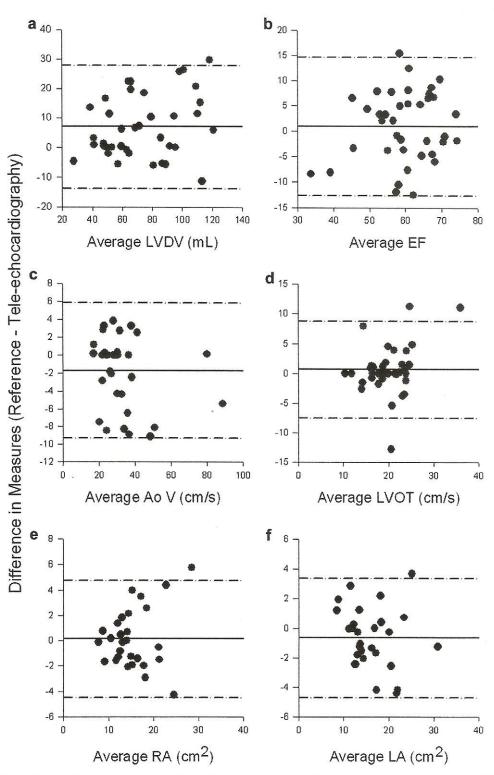


Fig. 5. Bland–Altman plots comparing tele-echocardiography measures with reference scan measures for (a) LVDV (left ventricle diastolic volume), (b) EF (ejection fraction), (c) Ao V (aortic velocity after sigmoid valve), (d) LVOT (aortic velocity before sigmoid valve), (e) RA (right atrium) and (f) LA (left atrium). The *solid line* represents the mean difference between the values, with *dashed lines* indicating 95% confidence intervals.

1056

1057

1058

1059

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

107€

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

108€

1087

1088

1089

1090

109

1092

1093

1094

109!

1090

109

1098

1099

1100

110

110:

110:

110

110

110

110

110:

110

1111

111

111:

111

111.

111

111

1045

1046

1047

1048

1049

1050

1051

1052

1053

1054

study, a high-quality ultrasound system was used that resulted in a lower level of image degradation.

In the present study, the expert sonographer and patient were both located in the same facility in two different rooms separate by only 10 m, which resulted in no major delay in data transfer between the two sites. In real situations, the expert and patient sites will be geographically separated by much greater distances, which may pose issues as transmission of video and robot commands may be delayed. It is unknown how much of an issue this will be as tele-echography examinations of abdominal and fetal organs between sites on different continents have reported delays <2 s, which allows for "quite real time" control of the robotic arm movements and the video generated by these movements (Arbeille et al. 2007).

The time required to educate the expert sonographer on the use of the tele-echocardiography system was approximately 2 h. In particular, the expert sonographer had to become accustomed to making small movements of the control probe at low velocities, as it is difficult for the robotic arm to move the probe back to a previous position if the control movements are too large or too fast. The expert was required to move the probe slowly, reconstructing a mental image of what was seen in the 2-D ultrasound images. Unlike live examinations, when using tele-echocardiography, the expert does not have physical contact with the patient and does not have a direct view of the patient and probe orientation on the patient; therefore, small movements are required, particularly when approaching the desired image. The expert must also learn to communicate with the non-sonographer operator to give direction regarding functions and settings of the ultrasound system. When asking for adjustments in settings or changes in function, the expert must speak slowly and wait after each instruction for the results of the action. All these considerations are consistent with those observed during previous studies on tele-echography with other organs (Arbeille et al. 2007).

CONCLUSIONS

The results of this study suggest that teleechocardiography can be used for reliable diagnoses in cardiac patients located away from major hospital centers. A conventional Internet connection with a data flow rate of 1 Mbit/s is sufficient to tele-operate a motorized probe holder and transfer the video to the expert center in real time. Diagnoses of structural abnormalities such as valve leaks and aortic stenosis were delivered orally by the expert sonographer in real time, with measurements being performed by a non-sonographer operator under the supervision of the expert sonographer. No false diagnoses were reported during this study with cardiac patients.

The ultrasound images received at the expert center from the tele-echocardiography examination made it possible to visualize the four or five cardiac chambers. evaluate most of the parameters of cardiac function and detect cardiac valves leaks or stenosis. In many emergency situations, there is a need to make a quick and reliable diagnosis of various organs (abdominal, cardiac, pelvic, etc.) requiring several sonographers (radiologist, cardiologist, gynecologist, etc.). The possibility of teleoperating the ultrasound examination from an expert center (using a motorized probe holder) will provide patients living in isolated and small urban locations with the same diagnostic tools available in large hospitals, where expert sonographers in the different specialties are available at all times. The medical practitioner in charge of a general population, including unknown cardiac patients and patients already diagnosed with cardiac pathologies, will then have access to primary echocardiography as well as echocardiography for monitoring cardiac patient living in the area without the need for transportation of patients to large hospitals.

Acknowledgments-The present research was supported by Centre Na- O5 tional d'Etudes Spatiales (French Space Agency 2012), European Space Q6 Q7 Agency (European Space Agency 2011) and Agence Nationale de la Recherche (French National Agency for Research 2011) grants.

REFERENCES

Arbeille P, Ruiz J, Herve P, Chevillot M, Poisson G, Perrotin F. Fetal tele-echography, using a robotic arm and a satellite link. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:221-226.

Arbeille P, Capri A, Ayoub J, Kieffer V, Georgescu M, Poisson G, Use of a robotic arm to perform remote abdominal telesonography. AJR Am J Roentgenol 2007;188:317-322.

Awadallah S, Halaweish I, Kutayli F. Tele-echocardiography in neonates: Utility and benefits in South Dakota primary care hospitals. S D Med 2006;59:97-100.

Boman K, Olofsson M, Forsberg J, Boström SA. Remote-controlled robotic arm for real-time echocardiography: The diagnostic future for patients in rural areas? Telemed J E Health 2008;15:142-147.

Hamilton DR, Sargsyan AE, Martin DS, Garcia KM, Melton SL, Feiveson A, Dulchavsky SA. On-orbit prospective echocardiography on International Space Station crew. Echocardiography 2011; 28:491-501.

Kratochwil A, Lee A, Schoisswohl A. Networking of three dimensional sonograph volume data. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16: 335-340

Masuda K, Kimura E, Tateishi N, Ishihara K. Three dimensional motion mechanism of ultrasound probe and its application for teleechography system. In: Proceedings, 2001 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, Maui, Hawaii, USA, 29 October-3 November 2001. New York: IEEE; 2001. p. 1112-1116.

Otto CA, Shemenski R, Drudi L. Real-time tele-echocardiography: Diagnosis and management of a pericardial effusion secondary to pericarditis at an Antarctic research station. Telemed J E Health 2012;18:521-524

Randolph GR, Hagler DJ, Khandheria BK, Lunn ER, Cook WJ, Seward JB, O'Leary PW. Remote telemedical interpretation of neonatal echocardiograms: Impact on clinical management in a primary care setting. J Am Coll Cardiol 1999;34:241-245

Vieyres P, Poisson G, Courrege F, Merigeaux O, Arbeille P. The TER-ESA Project: From space research to ground tele-echography. Ind Rob 2003;3:77-82.

Annexe 5

Arbeille P, Provost R, Zuj K. Carotid and femoral artery intima media thickness with long duration spaceflight (vessel imaging experiment). Plos One. (2015). (Under submission)

CAROTID AND FEMORAL ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS WITH LONG DURATION SPACEFLIGHT (VESSEL IMAGING EXPERIMENT)

P ARBEILLE, R PROVOST, K ZUJ.

Medecine Physiologie Spatiale (UMPS-CERCOM) University Hospital Trousseau, 37044, Tours – France.

Corresponding author:

Pr Ph ARBEILLE UMPS-CERCOM Med Nucleaire Ultrasons CHU Trousseau 37044 – TOURS – France

Tel: +33 680 10 54 88

e-mail: arbeille@ed.univ-tours.fr

ABSTRACT:

Purpose: The objective was to determine if 6 months in microgravity affects conduit artery diameter and wall thickness.

Method: The common carotid artery (CC) and superficial femoral artery (FA) were assessed using echography. Astronauts, who were minimally trained in ultrasound imaging, obtained inflight echographic video using a volume capture method and video conferencing with the ground. Vessel properties were later assessed by a trained sonographer processing the downlinked video using 3D reconstruction software developed by our laboratory. Data were collected from 10 astronauts who performed the echographic examinations at the beginning of the spaceflight (day 15) and near the end of the spaceflight (day 115 to 165). Inflight measures were compared to pre-flight assessments.

Results: No significant changes with spaceflight were found for CC and FA diameter. Intima media thickness (IMT) of the CC was found to be significantly increased (approx 15%, p<0.05) in all astronauts during the spaceflight (early and late flight) and remained elevated 4 days after returning to Earth. Similarly, FA IMT was also increased during the flight (p<0.05) but returned to pre-flight levels 4 days postflight.

Conclusion: The experiment demonstrated that using the volume capture method of echography, untrained astronauts were able to capture enough echographic data to reconstruct vessel images for analysis. The increase in both CC and FA IMT during the flight suggests an adaptation to microgravity potentially mediated by a metabolic process associated with the mental stress generated by the ISS confined environment or mechanical mechanisms associated with fluid redistribution along the body. 250w.

Keywords: Carotid, Intima media, Femoral, spaceflight, echograph

INTRODUCTION

During spaceflights onboard the International Space Station (ISS) humans are required to adapt to the absence of gravity which produces a marked fluid shift towards the head followed by a redistribution of the fluids throughout the body. Physical activity is also reduced as body movements require less effort. Moreover, astronauts have to adapt to cohabitation in a confined habitat surrounded by a hostile environment which may generate mental stress with possible impacts on the cardiovascular system. Long term exposure to microgravity has been shown to induce morphological and functional changes in the cardiovascular system (1; 2; 3). Currently, the exact degree of change and the reversibility of this change upon return to Earth remain unknown.

Increased carotid and femoral artery intima media thickness (IMT) has recently been reported for all subjects in the MARS 500 experiment (520 days in confinement in 1G) (4). These increases were still seen two days after the confinement period but recovered within 6 months. It was suggested that the IMT remodelling may be related to a reduction in physical activity, the effect of the mental stress, or the absence of solar light that was experienced during the confinement (4). The MARS 500 experiment was designed as a ground based analogue of a manned spaceflight mission to Mars; however, it is unknown if the IMT changes seen during this experiment are also present with real spaceflight.

The objective of the current study was to investigate carotid and femoral arterial diameter and wall thickness before, during, and after 6 months of spaceflight on the ISS. A volume capture method of echographic imaging was used for the study to allow untrained astronauts to capture images of the vessels with limited assistance from the ground. It was hypothesized that spaceflight would result in structural changes in the carotid and femoral arteries as seen by increased IMT.

METHODS:

Population:

Ten astronauts (7 male, 3 female; 47+/-5 years of age; weight 69+/-12 kg; height: 172+/-8 cm) participated in the Vessel Imaging Study. All protocols of this study were approved by the NASA and ESA ethical committees under the reference IRB pro 0340. Each astronaut was informed of the content and schedule of the experiment and signed an informed consent form before participation. During the 6 months of spaceflight, astronauts had standardized meals but intake of food and liquid were not strictly controlled. Astronauts performed physical exercise during the flight (treadmill, approximately 3h per day) but the duration and intensity differed between subjects.

Echography Image Capture:

Before spaceflight, the astronaut received three hours of training to be able to perform echographic volume capture of the carotid and femoral arteries. The imaging procedure used by the astronauts was previously developed by our laboratory for use with tele-echography (5). Using this method, the astronaut was able to capture images over a volume which contained the vessel of interest with, if necessary, a trained sonographer on the ground providing minimal guidance for proper orientation and location of the ultrasound probe.

To perform the echographic examination the astronauts were required to first locate the probe on the skin over the appropriate acoustic window for the desired vessel and second to perform calibrated tilt and translational movements of the ultrasound probe while maintaining contact with the skin surface. Once the probe was located over the appropriate window as indicated by the sonographer on the ground, the astronauts were required to translate the probe perpendicular to the skin over the skin surface 4-5cm. The astronaut was then asked to rotate the probe 90° and then tilt the probe through a 90° range (+45° to -45° with respect to a line perpendicular to the skin surface) with video continuously recording the ultrasound images through both movements. Extensive training in ultrasound imaging was not required to perform this motion as the astronauts were not required to obtain perfect long or short axis views of the vessels, but were only required to scan a volume containing the vessel.

Ultrasound images collected by the astronauts during the inflight scans were downlinked to the ground control center (Cadmos at CNES in Toulouse France) in near real time. Video files, viewed as a series of images were reconstructed to form a virtual 3D space (License "Navigateur Echographique" EP 2 396 73). A trained sonographer then analyzed the 3D space to obtain the appropriate images for analysis (5). Using this reconstructed volume for analysis allowed for appropriate view to be assessed even if the original images were obtained in oblique planes.

For the imaging of the carotid artery (Figure 1a), the astronauts were instructed to located the probe at the bottom of the neck (in contact with the collar bone) holding it in a transverse (horizontal) position providing a cross-sectional image of the artery. The probe was then translated slowly (three to five seconds) up towards the jaw and downward towards the collar bone. At this point the probe was rotated 90° to provide a longitudinal image of the artery and then tilted from +45° to -45° to scan the volume below the probe containing the common carotid artery. Imaging of the femoral artery (Figure 1b) was conducted in a similar fashion as the common carotid. First the probe was located at the upper

part of the thigh in a transverse orientation providing a cross sectional image. The probe was then translated slowly (three to five seconds) downwards five to six centimeter and upwards to the initial position. At this point the probe was rotated 90° to obtain a longitudinal image of the artery and tilted from $+45^{\circ}$ to -45° to obtain a volume capture of the superficial femoral artery. During the tilt maneuvers for carotid and femoral arteries, the trained sonographer on the ground evaluated the images to ensure that the vessel was scanned entirely and that the images were of sufficient quality for analysis.

Measurement Sessions:

Assessments of the common carotid artery and superficial femoral artery were done preflight, inflight, and after return to earth. The pre- and post-flight assessments were conducted by a trained sonographer with the astronaut resting in a supine position using the volume capture method. Cross-sectional and longitudinal images were obtained using a linear probe with echographic video analyzed for vessel diameter and IMT. Inflight echography, performed by the astronaut as described above, was conducted on flight day 15 for all astronauts, day 135, and 15 days prior to returning to Earth (day 115 to day 165 depending on the duration of flight). As the duration of spaceflight was different between astronauts, for analysis purposes the results of the assessments between 115 days and 165 days were averaged to provide a single long-duration inflight value (4-5.5 months).

Statistical Analysis:

Data were assessed using a one way repeated measures ANOVA followed by Tukey post hoc testing (SigmaStat 3.5, Systat Software Inc, Chicago IL, USA). To determine the effect of microgravity exposure, significance was set at p<0.05.

RESULTS:

Ninety percent of the video files downlinked from the ISS were of sufficient quality to be processed allowing for measurement of the vessel diameter and IMT. Due to missing data points (ISS Echograph failure and replacement), two astronauts were excluded from the analysis (n=8), with a third being excluded from the femoral IMT (no clear IMT image) analysis (n=7). As seen in Figure 2, images collected during spaceflight (Figure 2b) were of similar quality to those collected preflight (Figure 2a). No significant effects of spaceflight were found for either carotid artery diameter or cross-sectional area (Table 1, p>0.05). Similarly, no changes were seen in Femoral artery diameter or cross-sectional area (Table 1, p>0.05).

Carotid IMT was significantly increased by $15\pm5\%$ after 15 days of spaceflight and remained increased late flight ($15\pm4\%$) and four days after returning to Earth ($12\pm6\%$, Figure 3). Similar to the carotid IMT, femoral IMT was found to increase with spaceflight ($17\pm4\%$) and remain increased late in flight ($15\pm7\%$, Figure 4). In contrast to carotid IMT, four days after returning to Earth femoral IMT had returned to preflight values.

DISCUSSION:

The purpose of the current study was to investigate carotid and femoral artery diameter and IMT with long duration spaceflight. The study utilized a method of echography which allowed astronauts to obtain images of sufficient quality for analysis with minimal training in ultrasound imaging. In agreement with the hypothesis, the results showed increased IMT of the femoral and carotid arteries with spaceflight. For the carotid artery, this increase persisted four days after returning to Earth, whereas the IMT of the femoral artery retuned to preflight values within this same time period. These results suggest that environmental conditions on the ISS during long duration spaceflight promote structural remodeling of conduit arteries as seen by a persistent increase in IMT.

With spaceflight, there was no significant change in carotid or femoral diameter or cross-sectional area. This result is consistent with previously reported data from real and simulated microgravity exposure (1). However, in previous studies and the present study, there was a tendency for the carotid diameter to increase (approx 5%) and for the femoral artery diameter to decrease (approx 8%) (unpublished personal data). This suggests that structural changes may be occurring in conduit arteries resulting in changes in vessel diameter and cross-sectional area and that these changes may become

evident in spaceflight missions greater than six months similar to what would be required for a manned mission to Mars.

With spaceflight, IMT measures of the carotid and femoral arteries were significantly increased. Although the magnitude of change was different between individuals, this increase was evident for all subjects tested suggesting that this change was not due to individual genetic profiles, prefight lifestyle, or preflight medical history. Therefore, three possibilities can be suggested as to the potential cause of the IMT change: (a) The observed IMT increase is part of a pathological process induced by confinement and microgravity, (b) The increased IMT is indicative of an acceleration of the aging process normally observed with healthy, sedentary individuals over time, (c) The IMT increase is part of a reversible adaptation of the cardiovascular system to new environmental conditions.

Exposure to microgravity during spaceflight results in fluid shifts which may change the local distending pressures at the carotid and femoral level. In an animal model of microgravity exposure, the induced cephalic fluid shift, and resultant increase in pressure, was related to an increase in cerebral artery wall thickness and cross-sectional area and a reduction in mesenteric artery wall thickness and cross-sectional area (6). If human conduit arteries respond the same way with exposure to microgravity, an increase in carotid artery diameter and IMT would be expected. However, results from the present study did not show an increase in carotid artery diameter possibly suggesting that the change in diameter and IMT are the result of two separate mechanisms. In addition, the same IMT increase was seen in both the carotid and femoral arteries. As the local pressure, due to fluid shifts, would increase at the carotid level and decrease at the femoral level, is seems that this mechanism may not have contributed to the IMT remodelling in the present study. It can also be noted that result from the MARS 500 confinement study where subjects were not exposed to a change in gravitational environment that would result in cephalic fluid shifts also showed an increase in carotid and femoral artery IMT (4). This further supports the conclusion that local pressure changes in microgravity did not contribute to the observed change in IMT.

On Earth, increased IMT is considered a risk factor or cardiovascular disease as patients with increased IMT have a greater number of cardiovascular events compared to those with normal IMT (7). Similarly, stable arterial hypertension in young men was associated with signs of vessel wall remodelling including increased IMT (8). The progression of cardiovascular disease may contribute to an increase in IMT with spaceflight; however, astronauts in the present study were not hypertensive and did not exhibit any other cardiovascular risk factor before flight. Therefore, it is unlikely that pathological mechanisms fully explain the IMT increase.

In a normal, healthy population, carotid IMT has been found to increase with age (9). In comparison to the normal aging process, the observed 15% increase in carotid IMT is approximately equivalent to 30 years of aging (Figure 5). As the astronauts only spent six months in space, aging alone does not account for the increase in IMT. In addition, the IMT decreased towards preflight values after returning to Earth suggesting that the increase in IMT is a reversible adaptation to environmental conditions on the ISS.

Changes in physical activity and nutrition status with spaceflight may be contributing factors to the increase in carotid and femoral artery IMT. In the microgravity environment, less work is required to perform daily tasks contributing to a reduction in overall physical activity. However, exercise protocols preflight and during the spaceflight were not standardized between astronauts making it difficult to determine the effect of changes in physical activity on vascular morphology. Nutrition, liquid, and sugar intake were also variable between astronauts. Previous studies have reported increased circulating insulin in astronauts during spaceflights (10; Hughson et al., unpublished data), increased glycemia and insulin resistance with bed rest (11; 12), and increased glycemia with confinement (MARS 500, Li et al., unpublished data). In diabetic patients with increased IMT, treatment with the phosphodiesterase inhibitor cilostazol was found to reduce IMT (13). These data suggest that altered glucose metabolism may be a contributing factor to the observed increase in IMT with spaceflight.

Increased radiation exposure with spaceflight and oxidative stress may also result in vascular remodeling. Increased radiation has been found to produce free radicals which are known to contribute to the inflammation process leading to an increase in IMT (14). An increase in oxidative stress is known to promote inflammation of the vascular wall with an increase in IMT (15; 16). A study has also found an increase in oxidative stress with 105 days of confinement as indicated by an increase in

oxi-hemoglobin and a reduction in antioxidants (17). However, there is currently no data with respect to these variables and spaceflight.

Mental stress associated with confinement and a potentially high risk environment may have also contributed to vascular remodelling with spaceflight. Previous work has reported alterations in cardiovascular properties with mental and physical stress (18). Longitudinal studies of normal populations have shown that social isolation of children is associated with increased cardiovascular risk factors as adults (19) and that social isolation of adults also increases cardiovascular risk factors (20). Confinement has been found to impair concentration and increase decision making time (21; 22) potentially leading to depression, anxiety, or other mental disorders that can result in increased cardiovascular risk factors (23; 24). In addition, confinement of individuals with different personalities may result in tension potentially generating mental stress (25; 26). Further work is required to determine the influence of mental stress during spaceflight on cardiovascular variables. Echography:

This study utilized a method of echography that allowed for ultrasound images to be acquired during spaceflight by relatively untrained astronauts. All inflight assessments were closely followed by a trained sonographer located at a ground control center. It was estimated that the delay in communication between the ISS and the ground was less than one second allowing for near real time assessments of the ultrasound images. Therefore, it was possible for the trained sonographer to interact with the astronaut to help improve the quality of echographic video captured during the volume capture. The same method of echography was used during the MARS 500 study; however, in this study there was no contact between the subjects and the trained sonographer during the image capture resulting in 20% of images being of insufficient quality for analysis.

An additional consideration of this study is the method of ultrasound used. Based on echographic imaging, measurements of arterial diameter and IMT were conducted using B-mode images. Another method, based on the use of a native component of the ultrasound signal (radio frequency signal), may allow for more accurate measurements. In the future this method may allow for more precise measure of IMT and potential vessel diameter changes with long duration spaceflight.

CONCLUSION:

Confinement in microgravity with long duration spaceflight results in conduit artery morphological changes as evidenced by an increase in femoral and carotid artery IMT. These alterations may be due to changes in glucose metabolism, and increase in oxidative stress, radiation exposure, or an increase in mental stress associate with confinement; however, further work is required to determine the involved mechanisms. Additionally, as increased IMT may be indicative of increased cardiovascular risk, further work is required to determine countermeasures to maintain cardiovascular heath with long duration spaceflight.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge the sonographers of UMPS-CERCOM Ms Maryannick Porcher, Ms. Valerie Moreau, and Mr. Frederic Salez for their contribution to the Vessel Imaging Experiment. We would also like to thank the CNES, CADMOS, and ESA staff who contributed to the organization of the data collection sessions for the experiment.

Grant support:

The present project was funded by CNES (French Space Agency) and ESA (European Space Agency grant.

Disclosure:

No conflicts of interest are declared by the authors.

REFERENCE.

1. **Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N,** et al. (2001) Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins, during short and long term HDT and Spaceflights. Eur J Physiology. 86: 157-168.

- 2. **Baevsky RM**, **Baranov VM**, **Funtova II**, **Diedrich A**, **Pashenko AV**, et al. (2007) Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station. *J Appl Physiol*.103(1):156-61.
- 3. **Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL,** et al. (2007) Cardiac atrophy in women following bed rest. *J Appl Physiol.* 103(1):8-16.
- 4. **Arbeille Ph, R Provost, N Vincent, AE Aubert.** (2014) Adaptation of the main peripheral artery and vein to long term confinement (mars 500). PLoS One. Jan (1) 27;9. e83863.
- 5. **Arbeille Ph, B Fornage, A Boucher, J Ruiz, M Georgescu, J Blouin, J Cristea, G Carles, F Farin, N Vincent**. (2013) Telesonography: Virtual 3D Image Processing of Remotely Acquired Abdominal, Vascular, and Fetal Sonograms). *J Clin Ultrasound*. Sep 30. doi: 10.1002/jcu.22093.
- 6. **Lin LJ, Gao F, Bai YG, Bao JX, Huang XF, et al.** (2009) Contrasting effects of simulated microgravity with and without daily -Gx gravitation on structure and function of cerebral and mesenteric small arteries in rats. *J Appl Physiol.*;107(6):1710-21.
- 7. **Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE,**et al. (2012) Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events: Results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) Study. *J. Am Coll Cardiol*.
- 8. **Safarova AF, Iurtaeva VR, Kotovskaia IV, Kobalava ZD**. (2012) The state of carotid arteries in young men with arterial hypertension. *Kardiologiia*.;52(3):22-5.
- 9. **Touboul PJ, Labreuche J, Vicaut E, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Pithois Merli I, Amarenco P.** (2009) PARC Study Investigators. Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intimia-media thickness in a French populaire: the "Paroi Arterielle et Risque Cardiovasculaire" (PARC). *Cerebrovasc Dis*; 27 (4): 361-68.
- 10. Macho L, Koska J, Ksinantova L, Pacak K, Hoff T, Noskov VB, Grigoriev AI, Vigas M, Kvetnansky R. (2003) The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject. Adv Space Res. 31:1605–1610.
- 11. Melanie G. Cree, Douglas Paddon-Jones, Bradley R. Newcomer, Ola Ronsen, Asle Aarsland, Robert R. Wolfe, and Arny Ferrando (2010) 28 day bed-rest with hypercortisolemia induces peripheral insulin resistance and increases intramuscular triglycerides. Metabolism; 59(5): 703–710.
- 12. Biensø RS¹, Ringholm S, Kiilerich K, Aachmann-Andersen NJ, Krogh-Madsen R, Guerra B, Plomgaard P, van Hall G, Treebak JT, Saltin B, Lundby C, Calbet JA, Pilegaard H, Wojtaszewski JF (2012). GLUT4 and glycogen synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance. Diabetes; 61(5):1090-9. doi: 10.2337/db11-0884.
- 13. **Heo SH**, **Lee JS**, **Kim BJ**, **Hwang KJ**, **Kim JH**, et al. (2012) Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients. J Neurol. 2013 Jan;260(1):122-30.
- 14. Yang-won Suh, Garry R. Buettner, Sujatha Venkataraman, Stephen E. Treimer, Larry W. Robertson, and Gabriele Ludewig. (2009) UVA/B-Induced Formation of Free Radicals from Decabromodiphenyl Ether (Deca-BDE). Environ Sci Technol; 43(7): 2581–2588.
- 15. **Ambade A, Mandrekar P** . (2012) Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol*.:853175.
- 16. **Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Aldred S.** (2012) The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *Age (Dordr)*.
- 17. **Brazhe NA, Ba-zhumanov AA, Parshina EI, Iusipovich AI, Akhalaia MI,** et al. (2011) Studies of the blood antioxidant system and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation. *Aviakosm Ekolog Med*.;45(1):40-5.
- 18. **Plante GE.** (2002) Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism* 51:25-30.
- 19. **Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R**. (2006) Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*.;160(8):805-11.
- 20. **Cacioppo JT, Hawkley LC**. (2003) Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. *Perspect Biol Med* 46:39-52.

- **21. Hockey G.R.J, Sauer J.** (1996) Chapter 18 Cognitive Fatigue and Complex Decision Making Under Prolonged Isolation and Confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 309–330.
- 22. **Rizzolatti G, Peru A**. (1993) Chapter 11 European isolation and confinement study. *Attention During Isolation And Confinement. Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 3, Pages 151–162.
- 23. **Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA,** et al. (2010) Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med*;72(2):122-7.
- 24. **Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J.** (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*.;99(16):2192-217.
- 25. **Cazes C, Rosnet E, Bachelard C, Le Scanff C, Rivolier**. (1996) Chapter 14 Group Dynamics During the Exemsi Isolation Study. Experimental Campaign for the European Manned Space Infrastructure. *Advances in Space Biology and Medicine*, Volume 5, Pages 245–262.
- 26. **Larina IM, Bystritskaya AF, Smirnova TM**. (1999) Psychophysiological monitoring under conditions of real and simulated microgravity. *Hum Physiol*.;25(5):574-9.

FIGURE CAPTIONS:

Figure 1: Images show locations used for the echography of the common carotid artery (a) and the superficial femoral artery (b). Grey arrows depict the motion that was used during the tilt procedure from -45° to $+45^{\circ}$ for image capture of the volume under the probe.

Figure 2: Example images of the longitudinal view of the common carotid artery preflight (a) and inflight (b). Images obtained with the longitudinal view of the artery were used for the measurement of IMT.

Figure 3: Common carotid artery IMT measures before flight (Preflight, white bar), 15 days into the flight (15 d, white lined bar), 4 to 5.5 months into the flight (4-5.5 m, grey bar), and four days after returning to Earth (R+4, grey lined bar). Values that are statistically different from the preflight value are denoted by * p<0.05.

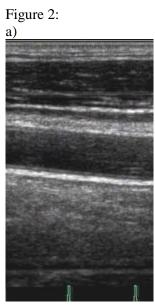
Figure 4: Superficial femoral artery IMT measures before flight (Preflight, white bar), 15 days into the flight (15 d, white lined bar), 4 to 5.5 months into the flight (4-5.5 m, grey bar), and four days after returning to Earth (R+4, grey lined bar). Values that are statistically different from the preflight value are denoted by * p<0.05.

Figure 5: A comparison graph of common carotid artery IMT measures. Values from the MARS 500 project showed a significant increase in IMT after confinement (black bar) compared to before confinement (white bar) (4). Similarly, values from the current study showed a significant increase pre- (white bar) to end-spaceflight (black bar). The third set of bars show IMT values from two different groups separated in age by 30 years (9). These comparisons suggest that the observed IMT changes with the MARS 500 study and with spaceflight are similar to those of 30 years of aging of Earth.

Figure 1:







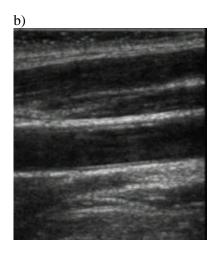


Figure 3:

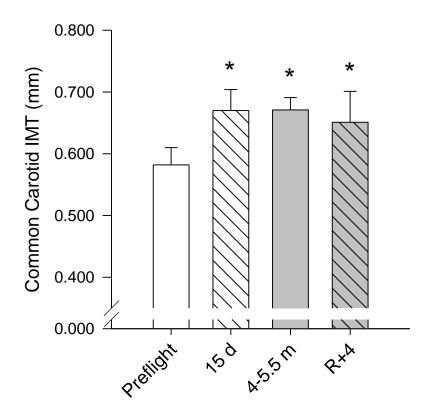


Figure 4:

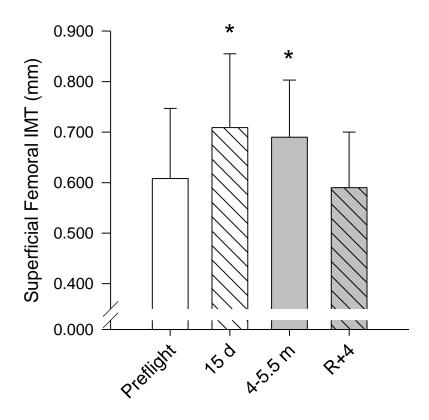


Figure 5:

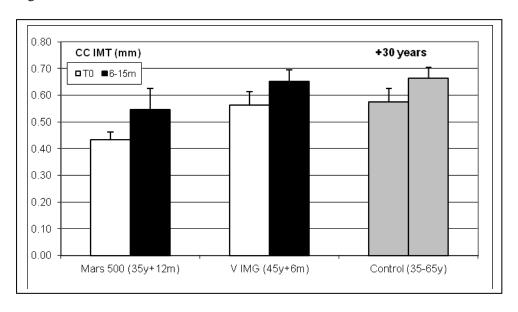


Table 1. Measurements of common carotid artery and superficial femoral artery diameter and cross-sectional area before, during, and after spaceflight.

	CC Diam (cm)	CC Area (cm ²)	FA Diam (cm)	FA Area (cm ²)
Preflight	0.67 ± 0.07	0.35 ± 0.08	0.75 ± 0.09	0.45±0.10
15 d	0.69 ± 0.06	0.38 ± 0.07	0.69 ± 0.09	0.38 ± 0.10
4-5.5 m	0.69 ± 0.07	0.38 ± 0.07	0.72 ± 0.13	0.42 ± 0.16
R+4	0.66 ± 0.07	0.35 ± 0.08	0.75 ± 0.11	0.45 ± 0.14

Values (mean±SD) show the cross sectional area (Area) and diameter (Diam) measures of the common carotid artery (CC) and superficial femoral artery (FA) before flight (Preflight), 15 days into the flight (15 d), late in the flight between 4 and 5.5 months (4-5.5 m), and 4 days after returning to Earth (R+4). No statistically significant differences were found for any of the measures (p>0.05).

Annexe 6

Arbeille P, Provost R, Zuj K, Vincent N. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight(vessel imaging experiment). European Journal of Physiology. (2015). (In press)

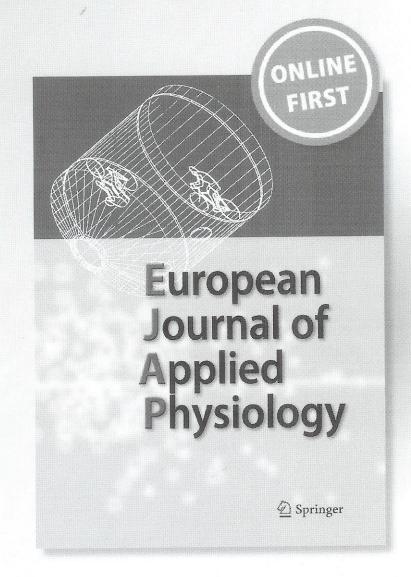
Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment)

Philippe Arbeille, R. Provost, K. Zuj & N. Vincent

European Journal of Applied Physiology

ISSN 1439-6319

Eur J Appl Physiol DOI 10.1007/s00421-015-3189-6





Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be selfarchived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



ORIGINAL ARTICLE

Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment)

Philippe Arbeille¹ · R. Provost¹ · K. Zuj¹ · N. Vincent²

Received: 15 December 2014 / Accepted: 11 May 2015 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Purpose To determine if 6 months in microgravity resulted in significant changes in the major central and peripheral veins indicating a redistribution of venous blood flow.

Methods Ten astronauts participated in the study. Jugular vein (JV), portal vein (PV), femoral vein (FV), tibial vein (TibV), and gastrocnemius vein (Gast V) were assessed by echography for the measurement of vessel cross-sectional area. Inflight exams were conducted by astronauts using a volume capture method in which images collected were processed to produce a 3D reconstruction of the vessel which was later analyzed by a trained sonographer. Measurements were conducted pre-flight, at the beginning of the flight (day 15), near the end of the flight (4–5.5 months), and post-flight.

Results During the flight, JV, PV, JV/PV ratio, and FV were found significantly increased from pre-flight at 15 days and 4–5.5 months (JV: 178 and 225 %, p < 0.05; PV: 36 and 45 %, p < 0.05; JV/PV ratio: 102 and 120 %, p < 0.05; FV: 124 and 169 %, p < 0.05). Conversely, calf veins decreased at day 15 and at 4–5.5 months (TibV: –45 % and –52 %, p < 0.05; Gast V: –68 and –55 %, p < 0.05). All veins returned to base line conditions 4 days after returning to Earth.

Conclusions The increase in JV, PV, and FV cross-sectional area during spaceflight confirmed that there was venous blood pooling in the cephalic, splanchnic, and pelvic regions. Further investigation is needed to determine the consequences of this fluid stagnation on the brain, eye, splanchnic, and pelvic organ morphology and or function.

Keywords Jugular · Portal · Femoral · Tibial vein · Echography · Microgravity

Abbreviation

CERCOM	Centre de Recherche Coeur et Maladies		
	Vasculaire		
CHU	Centre Hospitalier Universitaire		
CNES	Centre national d'etudes spatiales		
ESA	European space agency		
FV	Femoral vein		
Gast V	Gastrocnemius vein		
ISS	International space station		
JV	Jugular vein		
LBNP	Lower body negative pressure		
NASA	National aeronautics and space administration		
PV	Portal vein		
TibV	Tibial vein		
UMPS	Unite medicine physiologie spatiale		

Communicated by Guido Ferretti.

Introduction

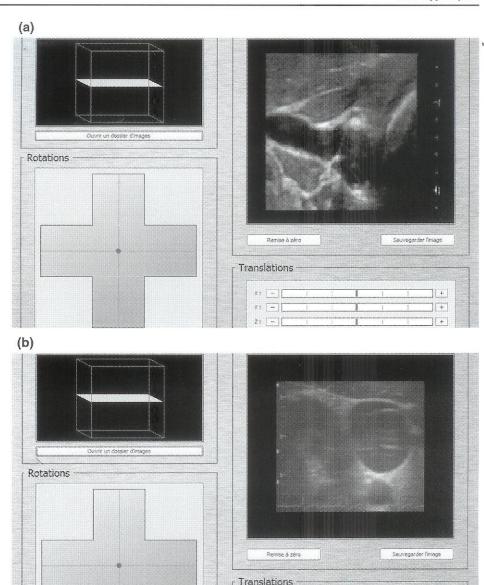
One of the major cardiovascular disturbances induced by exposure to microgravity is the passive fluid shift towards the thorax and the head. Such a shift in fluid results in a transfer of fluid to thoracic and cephalic tissues (facial edema) in addition to increasing cardiac chamber volume which triggers neuro-hormonal mechanisms resulting

Philippe Arbeille arbeille@med.univ-tours.fr

Medecine Physiologie Spatiale (UMPS-CERCOM) Universite Hopital Trousseau, Tours 37044, France

² CRIP (Lab Informatique) Universite Paris Descartes, Paris 75000, France

Fig. 1 Processing of the video capture method for visualizing the jugular vein plane by plane (long and short axis view) allowing for the measurement of cross-sectional area pre-flight (a) and during flight (b) and for the calculation of vessel volume pre-flight (c) and during spaceflight (d). The coordinate of each point in the image is calculated and plotted into a cubic matrix in which the operator can orientate a virtual plan (upper left corner) by moving the X, Y, Z translation cursor (bottom right corner) and the rotation cursor inside the cross (bottom left corner). The resulting echographic image is displayed in the top right corner

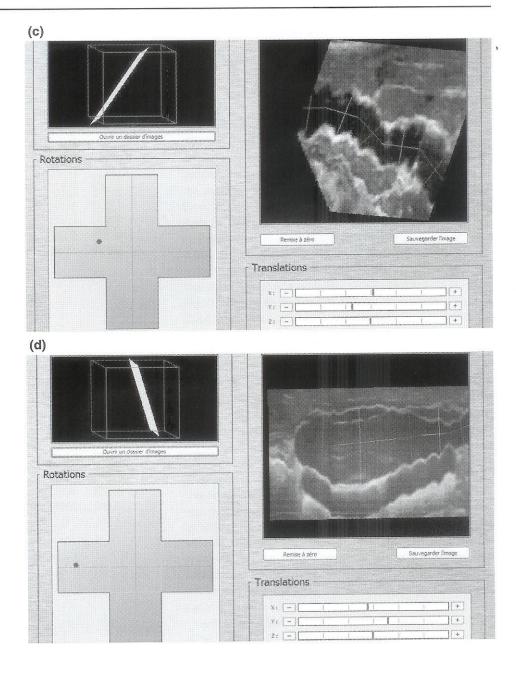


in reduced plasma volume and decreased cardiac mass (Bungo and Charles 1985, Watenpaugh and Hargens 2011; Arbeille et al. 2001; Dorfman et al. 2007). However, the increase in jugular vein diameter (spaceflight and bed rest), femoral vein diameter (with spaceflight but not bed rest) (Arbeille et al. 2001), and in portal vein diameter (bed rest) (Besnard et al. 2002) induced by this fluid shift do not trigger any compensatory phenomena allowing for pooling of fluid and potentially resulting in negative physiological responses. A previous 1 week bed rest study reported an increase in jugular vein diameter (Arbeille et al. 1999) and signs of liquid stagnation during eye fundus examinations

(increased papilla area and ocular vein diameter) without an increase in eye pressure (Besnard et al. 2002). Recently, astronauts have reported visual deficiencies during long duration spaceflight which may be related to an increase in fluid similar to that observed with bed rest, or possibly due to an increase in pressure around the ocular globe. (Zhang and Hargens 2014; Wiener 2012).

The objective of the current study was to investigate, during 6 months of spaceflight on the International Space Station (ISS), the jugular vein (JV), portal vein (PV), femoral vein (FV), tibial vein (TibV), and gastrocnemius vein (Gast V) properties to quantify venous blood flow

Fig. 1 continued



redistribution during the early and late phases of exposure to microgravity. It was hypothesized that during space-flight: (a) jugular vein volume would increase and remain increased for the duration of the flight due to the cephalic fluid shift, (b) portal vein cross-section would increase during the flight as there is no direct communication between the splanchnic vascular output (portal vein) and the systemic venous network (inferior vena cava) indicating pooling of blood flow in the splanchnic region, (c) femoral vein would also increase despite the venous blood volume gravity centre being moved toward the upper part of the body, (d) although changes in vein cross-sectional area or volume

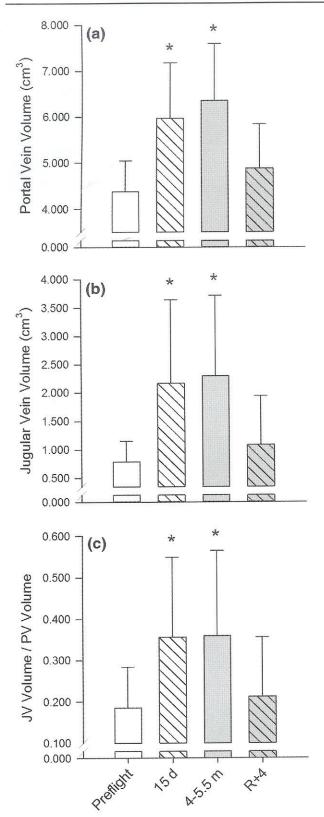
will be of different amplitude, all astronauts will show the same directional change in vein size regardless of inflight physical activity and nutrition.

Methods

Population

Ten astronauts (7 male, 3 female, age: 47 \pm 5 years, mass 69 \pm 12 kg, height: 1.72 \pm 8 m) participated in the Vessel Imaging study. The protocol of this study was approved by





◆Fig. 2 Portal vein volume (a), jugular vein volume (b), and the ratio between jugular vein volume and portal vein volume (c) before flight (Pre-flight, white bar), 15 days into the flight (15 d, white lined bar), 4–5.5 months into the flight (4–5.5 m, grey bar), and 4 days after returning to Earth (R + 4, grey lined bar). Values that are statistically different from the pre-flight value are denoted by *p < 0.05
</p>

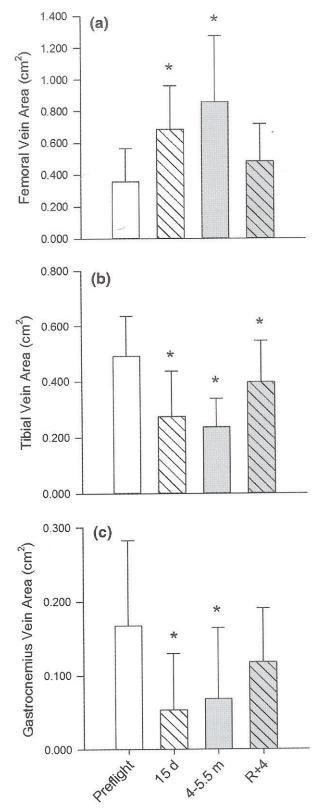
the NASA and ESA ethical committees under the reference IRB pro 0340 with all procedures and protocols being conducted in accordance with the Helsinki declaration. Each astronaut was informed about the content and schedule of the experiment, signed an informed consent form before participation, and was aware of his or her right to withdraw from the study at any time without prejudice.

During the ISS spaceflights astronauts had calibrated meals (meals designed for each individual astronaut by nutritional specialists) but food and liquid intake were not strictly controlled. Astronauts also performed daily exercise (treadmill approximately 3 h per day) but this was not standardized and differed between astronauts.

Echographic capture

Before the spaceflight, each astronaut received 3 hours of training to be able to perform the echographic image capture during flight. During each spaceflight measurement session, astronauts performed the procedure alone with a trained sonographer on the ground checking the quality of the echographic images and providing instructions to reposition the ultrasound probe if necessary. The echographic imaging procedure consisted of locating the ultrasound probe over the appropriate acoustical window followed by tilting and translational movements of the probe, while maintaining contact with the skin, which provided a scan of the volume under the probe. During the translation and tilt movements, the trained sonographer on the ground checked the obtained images to ensure that the entire vessel of interest was captured and that the images were of sufficient quality for analysis (Fig. 1).

All images collected during the tilt and translational movements were downlinked to the ground control center (Cadmos at CNES in Toulouse France). Using software designed by our laboratory (License "Navigateur Echographique" EP 2 396 773), the series of collected images were reconstructed to create a virtual 3D space which a trained sonographer could navigate to select appropriate views of vessels for measurement (Fig. 1). Using this method, even if the vessel was scanned in an oblique plane, the sonographer was able to obtain the appropriate view of the vessel to allow for measurement. This method has been previously validated in clinical conditions for abdominal, vascular, and fetal echography examinations (Arbeille et al. 2014).



◆Fig. 3 Femoral vein (a), tibial vein (b), and gastrocnemius vein (c) cross-sectional area before flight (Pre-flight, white bar), 15 days into the flight (15 d, white lined bar), 4–5.5 months into the flight (4–5.5 m, grey bar), and 4 days after returning to Earth (R + 4, grey lined bar). Values that are statistically different from the pre-flight value are denoted by *p < 0.05
</p>

Using the volume capture method, images of the jugular vein, portal vein, femoral vein, gastrocnemius vein, and tibial vein were obtained. The cross-sectional area was determined for the PV, FV, Gast V, and TibV. As the JV is an irregular shape, multiple cross-sectional measures were made of the vessel between the collar bone and the mandible, and used to calculate jugular vein volume between these two structures. For comparison to the JV volume and the calculation of the JV/PV ratio, the PV volume was calculated as the cross-sectional area multiplied by 4 cm, the approximate length of the PV imaged.

Measurement sessions

All veins were measured with the astronaut resting in a supine position. In addition, calf veins were also assessed with the astronaut in a seated position to determine the degree of distension of the veins with the posture change. During the spaceflight, all astronauts performed a measurement session early in the flight on day 15 (15d). The measurement session later in the flight was dependent on the length of the mission for each astronaut with measurements being conducted on day 115, day 135, and 15 days before the return to Earth. As spaceflights were of different durations, the measures conducted late in flight were averaged and considered the result of long duration spaceflight (4–5.5 m). Post-flight measures occurred 4 days after the astronaut had returned to Earth (R + 4).

Statistical analysis

Results were assessed using a one-way repeated measures analysis of variance with Tukey's post hoc testing (Sigma-Plot 12.5, Systat Software Inc., Chicago, IL, USA). For all assessments, significance was set at p < 0.05.

Results

Ninety percent of the video files downlinked from the ISS were of sufficient quality to be processed allowing for measurement. Due to missing data points (equipment failure and delayed replacement), two astronauts were excluded from the inflight analysis (n = 8). With

Table 1 Gastrocnemius (Gast V) and tibial (TibV) vein responses to posture change before and after long duration spaceflight

	TibV (cm ²)	Gast V (cm ²)	
Preflight	0.38 ± 0.37	0.19 ± 0.15	
R + 4	0.29 ± 0.20	$\textbf{0.25} \pm \textbf{0.16}$	

Values (mean \pm SD) show change in vein cross section area between measures taken supine and in a seated position both before space-flight (Pre-flight) and 4 days after returning to Earth (R + 4). Responses on R + 4 were not statistically different from pre-flight values (p > 0.05)

spaceflight, PV volume (Fig. 2a) and JV volume (Fig. 2b) were both significantly increased with respect to pre-flight values both early and late in the spaceflight (PV: +36 and +45%; JV +178 and +225%). The magnitudes of the increase in PV volume and JV volume were not equivalent resulting in a significant increase in the JV/PV ratio (JV volume to PV volume ratio—Fig. 2c, p < 0.05) both early and late in the spaceflight (JV/PV: +102 and +120%).

Similar to the PV and JV results, FV area (Fig. 3a) was also found to be increased early (+124%) and late (+169%) during the spaceflight. In contrast, TibV (Fig. 3b) and Gast V (Fig. 3c) were found to be decreased with spaceflight (TibV: -46 and -52%; Gast V -68 and -55%). All values measured returned to pre-flight levels on R + 4 with the exception of TibV which was still reduced (-19%).

With the transition from a supine to a seated posture, both the TibV area and Gast V area were seen to increase. There was no difference in this change post-spaceflight compared to the pre-flight response (Table 1).

Discussion

Increase in jugular, portal, femoral vein size

The current study demonstrated significant changes in venous dimensions with long duration spaceflight which may be indicative of venous blood pooling. These results support the hypotheses of the study in that all astronauts showed the same directional changes in JV volume, PV volume, and FV cross-sectional area indicating that the observed venous changes are the result of exposure to the spaceflight environment and are consistent across the astronaut population. As diet and exercise were not strictly controlled during the flight, and astronauts reported both increased and decreased physical activity levels and salt intake, it would appear that the observed responses occur independently of physical activity or nutritional status. Additionally, the differences in the magnitude of venous changes in different vascular beds may indicate significant

blood pooling and fluid shifts with spaceflight which may have additional physiological consequences requiring further study.

Despite a possible reduction in circulating blood volume of approximately 10 % (Arbeille et al. 2001; Bungo and Charles 1985; Dorfman et al. 2007) and carotid and femoral arterial flows remaining stable as already reported during long term flights (Arbeille et al. 2001), the jugular and femoral veins in the current study were found to be significantly increased in all astronauts during spaceflight. This increase in size of the jugular and femoral veins could indicate a passive stowage of blood at the cephalic and pelvic areas, respectively, and not an increase in flow rate or circulating blood volume.

In contrast to the femoral and jugular veins, the increase in portal vein cross-sectional area and volume may indicate that more blood was stowed in the portal venous network, and that possibly, more blood was traveling through the splanchnic area. A similar increase in portal vein area was previously observed during bed rest (Besnard et al. 2002) and corresponded both to an increase in blood volume inside the portal vein network (increased crosssectional area) and in flow volume (ml/min) crossing the vessel (increased blood velocity and cross-sectional area) (Arbeille et al. 2003). The increase in portal vein cross-sectional area with bed rest was observed despite a significant reduction in plasma volume and cardiac volume (Besnard et al. 2002), and a decrease in mesenteric arterial vascular resistance. These observations support the idea that the increase in portal vein cross-sectional area might be indicative of increased splanchnic blood volume and flow; however, in the present study, we did not have access to flow velocity and thus can only comment on flow volume (ml) and not flow volume change (ml/min) in the splanchnic area. Finally, the increased venous dimensions observed in this study suggest the presence of higher amounts of blood in the cephalic, splanchnic, and pelvic regions during the flight which confirm the 3 first hypotheses. Additionally, despite the high amplitude variability of these changes among the astronaut group, each show the same directional change in vein size which confirm the 4th hypothesis.

Potential consequence of the cephalic, splanchnic, and pelvic, regional venous blood pooling

These networks are not designed to store large amounts of fluid over long periods of time which may have an impact on organ structure and function. The hydrostatic pressure against cephalic organs (eye, brain, thyroid, superficial muscle skin tissue) may increase and provoke a higher filtration towards these tissues as evidenced by the presence of a facial skin edema. A similar phenomenon may also be present inflight at the eye fundus level (increase papilla and

vein) and may contribute to the visual impairment reported by several astronauts inflight (Zhang and Hargens 2014). Additionally, the blood stagnation inside the jugular vein may contribute to increased intracranial pressure (Besnard et al. 2002; Zhang and Hargens 2014), potentially resulting in impaired cerebrovascular reactivity (Zuj et al. 2012).

Several studies have reported an increase in circulating insulin in astronauts during spaceflight (Macho et al. 2003; Hughson et al. unpublished data, personal communication 2015) and an increase in glycemia and insulin resistance during bed rest (Cree et al. 2010, Biensø et al. 2012). These changes may be in part due to altered abdominal organ function from splanchnic venous pooling. However, this has yet to be investigated. Similarly, the increase in femoral vein cross-sectional area confirms the presence of venous blood stagnation in the pelvic region but to date, there is no evidence to suggest a potential impact on pelvic organ structure or function.

The jugular vein volume to portal vein volume ratio (JV/PV) was calculated with the objective to quantify the proportion of venous blood volume stowed at the cephalic level compared to the splanchnic one. This index of venous blood volume (blood pooling) redistribution was significantly increased with spaceflight by approximately 102 and 120 % which indicated that the increase in venous blood volume was higher at the jugular level than at the splanchnic one. Previous reports have indicated that only a subset of astronauts experience visual problems with long duration spaceflight (Zhang and Hargens 2014). This may be related to individual differences in venous blood pooling as not all astronauts in the current study showed the same magnitude increase in the JV/PV ratio with spaceflight. Future studies will look to determine if the magnitude of cephalic venous blood pooling relates to the incidence and degree of visual symptoms observed during long duration spaceflight.

Reduction of calf vein in relation with microgravity induced fluid shift

In contrast to the jugular, portal, and femoral veins, the calf veins were found to be significantly reduced for the duration of the spaceflight. During spaceflight, changes in body posture do not result in distension of the leg veins that would be normally seen on Earth. However, despite the veins of the calf being significantly smaller during spaceflight, the distension response to a change in body position (supine to sit) upon return to Earth was not altered. This is in contrast to results from long duration bed rest which reported greater distensibility of the veins during lower body negative pressure (LBNP) or stand tests (Arbeille et al. 2008). It is possible that the exercise countermeasures used by astronauts on the ISS may have contributed to the

maintenance of the response of leg veins to posture change. Additionally, it should be noted that supine to sit transitions may not be equivalent to stand test or LBNP. Therefore, it is unclear if the lower leg vein response would be consistent if a greater orthostatic stress was applied.

Although the inflight countermeasures may have contributed to maintain leg vein responses, it did not appear to attenuate the venous blood pooling observed in the current study. Other physical countermeasures have also been suggested to reduce the liquid stagnation at the cephalic level. The thigh cuffs called "Braselets" apply a pressure of approximately 30 mmHg at the upper part of the thigh which traps blood and other fluids in the superficial leg veins and tissues, and consequently, reduces the jugular vein area inflight, restoring it to pre-flight or pre-bed rest levels (Herault et al. 2000; Arbeille et al. 1999). The use of thigh cuffs inflight also reduced the discomfort at the head level. Unfortunately, during the time the thigh cuffs were applied (approx. 5-8 h on daytime), the femoral veins remained markedly enlarged (Arbeille et al. 1999; Herault et al. 2000) which may serve to negatively influence the mechanical properties of these veins.

Lower body negative pressure has also been suggested as a countermeasure to reduce the jugular vein size and the amplitude of the fluid shift towards the head. However, during spaceflight, LBNP could not be applied for extended periods of time. Therefore, presently, no effective countermeasures have been identified to reduce the accumulation of venous blood in various vascular territories.

Conclusion

The results of the echographic examinations showed increased jugular vein and portal vein volume, increased femoral vein area, and reduced calf vein area. These observations suggest that significant venous blood pooling is evident with spaceflight that persists throughout the duration of the flight. The consequences of this stagnation of fluid still remain unclear and future work is required to determine these consequences and develop effective countermeasure for use in long duration spaceflight.

Acknowledgments The authors want to acknowledge Mrs Maryannick Porcher, Valerie Moreau, and Mr Frederic Salez and Joel Blouin from UMPS-CERCOM (CHU Trousseau Tours), for their active contribution to the Vessel Imaging experiment. We also want to thank NASA Cardiovascular Lab (JSC Houston), CADMOS (Toulouse) and ESA operational staff for supporting this experiment and assisting the PI during the pre- and post-flight data collection. The present project was funded by CNES (French Space Agency grant), and ESA (European Space Agency) grants from 2009 to 2013.

Conflict of interest No conflicts of interest are declared by the authors.

References

- Arbeille Ph, Herault S, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Gharib C (1999) Influence of thigh cuffs on the cardiovascular system during a 7 day bed rest. J Appl Physiol 78:210–218
- Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N et al (2001) Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins, during short and long term HDT and spaceflights. Eur J Physiol. 86:157–168
- Arbeille P, Ayoub J, Besnard S, Pascaud L (2003) Portal vein flow volume and diameter changes during stand test in normal subject. J Gravit Physiol. 10:75–76
- Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson RL (2008) Wise-2005—Tibial and gastrocnemius vein, and calf tissue response to LBNP after a 60 day bedrest with and without counter-measures. J Appl Physiol 104(4):938–943
- Arbeille Ph, Fornage B, Boucher A, Ruiz J, Georgescu M, Blouin J, Cristea J, Carles G, Farin F, Vincent N (2014) Telesonography: virtual 3D Image processing of remotely acquired abdominal, vascular, and fetal sonograms. J Clin Ultrasound 42(2):67–73
- Bungo HW, Charles JB (1985) The human cardiovascular system in the absence of gravity. Int Astronaut Fed: 135
- Besnard S, Roumy J, Tobal N, Herault S, Porcher M, Boulay J, Arbeille Ph (2002) Venous stagnation induced by 7 days in HDT, in the cerebral, ophthalmic, renal and splanchnic territories. J Gravit Physiol. 9(1):75–76
- Biensø RS, Ringholm S, Kiilerich K, Aachmann-Andersen NJ, Krogh-Madsen R, Guerra B, Plomgaard P, van Hall G, Treebak JT, Saltin B, Lundby C, Calbet JA, Pilegaard H, Wojtaszewski JF (2012) GLUT4 and glycogen synthase are key players in bed rest-induced insulin resistance. Diabetes 61(5):1090–1099

- Cree Melanie G, Paddon-Jones Douglas, Newcomer Bradley R, Ronsen Ola, Aarsland Asle, Wolfe Robert R, Ferrando Arny (2010) 28 day bed-rest with hypercortisolemia induces peripheral insulin resistance and increases intramuscular triglycerides. Metabolism. 59(5):703–710
- Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL et al (2007) Cardiac atrophy in women following bed rest. J Appl Physiol 103(1):8–16
- Herault S, Fomina G, Alferova I, Roumy J, Kotovskaya A, Poliakov V, Arbeille Ph (2000) Cardiac arterial and venous adaptation to 0 g during 6 month MIR Spaceflights with and without "Thigh cuffs". Eur J Applied Physiol 81:384–390
- Macho L, Koska J, Ksinantova L, Pacak K, Hoff T, Noskov VB, Grigoriev AI, Vigas M, Kvetnansky R (2003) The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject. Adv Space Res 31:1605–1610
- Watenpaugh DE, Hargens AR (2011) The cardiovascular system in microgravity. In: Handbook of Physiology, Environmental Physiology. American Physiological Society, New York, pp 631–674
- Wiener TC (2012) Space obstructive syndrome: intracranial hypertension, intraocular pressure, and papilledema in space. Aviat Space Environ Med 83(1):64–66
- Zhang L, Hargens A (2014) Intraocular/Intracranial pressure mismatch hypothesis for visual impairment syndrome in space. Aviat Space Environ Med 85(1):78–80
- Zuj KA, Arbeille P, Shoemaker JK, Blaber AP, Greaves DK, Xu D, Hughson RL (2012) Impaired cerebrovascular autoregulation and reduced CO₂ reactivity after long duration spaceflight. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302(12):2592–2598

Annexe 7

Provost R, Zuj K, Arbeille P.5-days bed rest: portal and lower limbs veins with and without artificial gravity countermeasures. Aerospace medecine and human performance. (2015).

5-Day Bed Rest: Portal and Lower Limb Veins With and Without Artificial Gravity Countermeasures

Romain M. Provost; Kathryn A. Zuj; Philippe Arbeille

PURPOSE: The objective of the study was to evaluate the effect of short-term, head-down bed rest (HDBR), with and without artificial gravity countermeasures, on splanchnic and lower limb vein properties.

METHODS: Data were collected from 12 men before and after 5 d of continuous −6° HDBR without countermeasures (CON) and with two artificial gravity countermeasure protocols: 30-min continuous centrifugation (AG1), and 30-min intermittent centrifugation (AG2). Portal (PV), tibial (TibV), and gastrocnemius (GastV) veins were investigated by echography supine and after 30 min of head-up tilt.

RESULTS: After HDBR, there was no change in PV, TibV, or GastV cross-sectional area at rest in any of the three conditions. In response to tilt, GastV and TibV area increased (168 \pm 141% and 192 \pm 124%, respectively) with no change in this response post-HDBR in any of the experimental conditions (P > 0.05). PV area decreased with tilt ($-33 \pm 13\%$) and was not different pre- to post-HDBR in the CON or AG1 conditions. However, there was a greater reduction in PV area in the AG2 group post-HDBR ($-32 \pm 10\%$ pre, $-49 \pm 9\%$ post-HDBR, P = 0.003).

Calf veins were not significantly affected by 5 d of HDBR and did not appear to be negatively impacted by the artificial gravity countermeasures over this time period. In addition, the intermittent protocol resulted in better splanchnic vasoconstriction in response to head-up tilt, which may have contributed to a better maintenance of orthostatic tolerance post-HDBR.

KEYWORDS: bed rest, artificial gravity, centrifugation, portal vein, calf veins.

Provost RM, Zuj KA, Arbeille P. 5-day bed rest: portal and lower limb veins with and without artificial gravity countermeasures. Aerosp Med Hum Perform. 2015; 86(6):1-5

xposure to real or simulated microgravity has been associated with reduced peripheral vascular resistance and potentially resulting in reduced orthostatic tolerance.⁶ Some studies have suggested that this impaired vasoconstrictor response is related to changes in sympathetic nervous system activation;8 however, other studies have suggested different contributing factors such as smooth muscle atrophy and hyperor hyposensitivity of adrenergic receptors. 15 Previous work has shown reduced vasoconstriction in response to head-up tilt and lower body negative pressure (LBNP) in both the lower limbs and splanchnic circulation after long-duration, head-down bed rest (HDBR).^{2,3} The smaller reduction in portal vein crosssectional diameter with LBNP or tilt was considered to be a lack of vasoconstriction in the splanchnic territory and was associated with reduced orthostatic tolerance.2 In addition, it was shown that there was an even greater reduction in orthostatic tolerance when this reduction in splanchnic vasoconstriction was accompanied by reduced vasoconstriction of the lower

CONCLUSIONS:

limbs.² Assessments of the lower limb responses to tilt and LBNP with long-duration HDBR have shown increased distensibility of the lower limb veins (the calf veins) and increased fluid stowage in the skin tissue,^{5,12,14} but little work has been published examining the responses of leg veins to short-duration HDBR.

The generation of artificial gravity has been proposed as a countermeasure to prevent cardiovascular deconditioning and related orthostatic intolerance induced by bed rest. The use of periods of standing during HDBR has been shown to help maintain orthostatic intolerance and prevent cardiovascular deconditioning. ¹⁶ Other studies, using short radius centrifugation to generate artificial gravity, have reported better

From UMPS University of Tours, Tours, France.

This manuscript was received for review in September 2014. It was accepted for publication in March 2015.

Address correspondence to: Professor Philippe Arbeille, Unite Med Physiol Spatiale, CERCOM – EFMP CHU Trousseau, 37044, Tours, France

Reprint & Copyright © by the Aerospace Medical Association, Alexandria, VA. DOI: 10.3357/AMHP.4155.2015

maintenance of orthostatic tolerance post HDBR.^{11,17} However, no studies have been published examining the effects of this type of artificial gravity countermeasure on the lower limb or splanchnic venous properties.

The objective of this study was to determine the effects of short-duration HDBR on the veins of the lower limb and splanchnic region with and without artificial gravity countermeasures. It was hypothesized that 1) 5 d of bed rest would be sufficient to induce splanchnic and leg vein deconditioning similar to that seen with long-duration HDBR; 2) the artificial gravity countermeasure would have a beneficial effect on the splanchnic vascular response to an orthostatic test; and 3) the artificial gravity would have a negative effect on the lower limb veins both at rest (size) and during head-up tilt (distensibility) due to the lower limb being exposed to hypergravity conditions.

METHODS

Procedure

Participating in the study were 12 healthy men (21-42 yr of age). Participants were considered to be recreationally active and without major cardiovascular disease (height: 178 ± 8 cm; body mass: 74 ± 8 kg; maximal oxygen uptake: 39.3 ± 6.5 ml·kg $^{-1}$ ·min $^{-1}$). The study was conducted at the Institute for Space Physiology and Medicine (MEDES) located at Rangueil Hospital in Toulouse, France. All experimental protocols were approved by the Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, Midi-Pyrénées. Before participation, each subject signed informed consent and was aware of his right to withdraw from the study at any time without prejudice.

The study consisted of 5 d of continuous 6° HDBR with and without artificial gravity countermeasures. It was a crossover design in which each subject participated in a control condition (CON) and each of the two artificial gravity countermeasure conditions with each bed rest session being separated by 1 mo. The countermeasure conditions used a short-arm centrifuge (Verhaert Cie, Kruibeke, Belgium) to generate a force of 1 G at the center of mass of the subject. In the first countermeasure condition, artificial gravity was applied continuously for 30 min (AG1), whereas the second one consisted of six intermittent and consecutive centrifugation step of 5 min each with 3 min rest in between, for a total of 30 min of artificial gravity (AG2). The artificial gravity countermeasures were applied during the second and fourth day of the bed rest period.

Measures

Measurements of venous parameters were performed by echography before and after bed rest. These ultrasound examinations took place during an orthostatic tolerance test (head-up tilt). After 5 min of supine rest, subjects were moved to an 80° head-up tilt position for 30 min. Following this, LBNP was progressively applied by steps of -10 mmHg with each step being maintained for 3 min. The test was terminated at the onset

of presyncope as indicated by a sudden increase in heart rate (>15 bpm), a sudden drop in mean arterial pressure (<70 mmHg), nausea, dizziness, or at the request of the subject. The ultrasound images were collected during the supine rest period (rest) and every 10 min during the 30 min of head-up tilt and before the onset of presyncope if the test was terminated during the 30-min tilt period (tilt).

The portal vein (PV), posterior tibial vein (TibV), and gastrocnemius vein (GastV) cross-sectional areas were measured by echography (Mindray-M5, Beijing, China). For PV measures, the sonographer located the ultrasound probe on the abdomen at the intersection of the right mamilliary and xiphoid lines to obtain a longitudinal view. Portal vein flow volume (ml · min⁻¹) during tilt has been found to be linearly related to changes in portal vein cross-sectional area (cm2).1 As it is more complicated and time consuming to measure both portal vein cross-sectional area and Doppler velocity during tilt, we chose to only measure cross-sectional area, which can be used as an indication of portal vein flow. The posterior tibial and gastrocnemius veins were visualized using a flat echography probe (7-MHz linear array) taped to the skin on the posterior face of the calf providing cross-sectional views of the calf veins. Mean arterial pressure (MAP) was determined continuously throughout the tilt test using finger photoplethysmography (Nexfin, BMEYE BV, Amsterdam, Netherlands). For analysis purposes, values collected at the finger were corrected to heart level during the post processing.

Statistical Analysis

For the statistical analysis, each condition was considered separately with one-way repeated measures ANOVAs with Tukey post hoc testing (SigmaPlot 12.5, Systat Software Inc., San Jose, CA) being used to assess the effects of HDBR. For all tests, significance was set at P < 0.05.

Analysis Limitations

The study was originally designed for 12 subjects participating in each of the 3 conditions. However, one subject was excluded from the AG1 group due to difficulties with the countermeasure protocol, and a second subject was excluded from the AG2 group due to illness not related to the study. In addition, in some cases ultrasound images were not of sufficient quality for analysis and were not included in the statistical analysis. The adjusted numbers of participants for each measure have been indicated.

RESULTS

After 5 d of HDBR there was no change in portal, tibial, or gastrocnemius vein cross-sectional area at rest in any of the three conditions (Table I). From supine to tilt, TibV and GastV increased (Fig. 1 and Fig. 2), whereas PV decreased (Fig. 3). Post-HDBR, there was no difference in the tilt response for TibV or GastV in any of the conditions. Similarly, there was no effect of HDBR on the PV response to tilt in the CON and AG1

Table I. Measurements of Lower Leg Veins and Portal Vein Cross-Sectional Area at Rest Pre- and Post-HDBR.

	PRE-HDBR	POST-HDBR	P
PV area (cm²)			
CON(N = 6)	1.15 ± 0.14	1.03 ± 0.18	0.051
AG1 (N = 7)	1.03 ± 0.23	0.86 ± 0.30	0.227
AG2 (N = 8)	1.15 ± 0.30	1.10 ± 0.30	0.790
TibV area (cm ²)			
CON(N = 10)	0.25 ± 0.06	0.29 ± 0.12	0.291
AG1 (N = 8)	0.32 ± 0.14	0.32 ± 0.13	0.940
AG2 (N = 10)	0.24 ± 0.06	0.25 ± 0.08	0.856
GastV area (cm ²)			
CON(N = 10)	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.431
AG1 (N = 8)	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.05	0.773
AG2 (N = 11)	0.07 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.456

Values show the cross-sectional area-(mean ± SD) of the portal vein (PV), posterior tibial vein (TibV) and gastrochemius (GastV) vein at rest in the supine position pre- and post-HDBR.

conditions. However, in the AG2 condition there was a greater reduction in PV cross-sectional area with tilt post-HDBR (PV area AG2: $-32 \pm 10\%$ pre-HDBR vs. $-49 \pm 8\%$ post-HDBR [F(1,7) = 19.124, P = 0.003]. In addition, the AG2 condition also showed a better maintenance of orthostatic tolerance post-HDBR (**Fig. 4**) as evident by the smaller reduction in tilt tolerance time in comparison to the CON condition [-25 ± 13 min in the CON condition vs. -7 ± 8 min in the AG2 condition, F(2,7) = 4.876, P = 0.025].

There was no change in resting MAP after HDBR in any of the three conditions (**Table II**, P > 0.05). Similarly, the MAP response to tilt was not changed in the AG1 and AG2 conditions (Table II). However, post-HDBR, the MAP response to tilt was significantly less in the CON condition [9.8 \pm 6.0 mmHg pre-HDBR vs. 1.1 \pm 5.5 mmHg post-HDBR, F(1,8) = 12.572, P = 0.008].

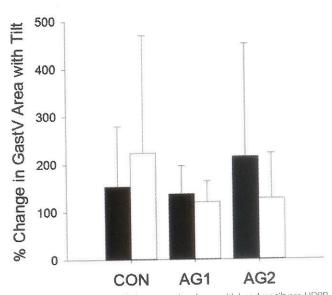


Fig. 1. Percent increase in TibV cross-sectional area with head-up tilt pre-HDBR (black bars) and post-HDBR (white bars) for CON (N = 10), AG1 (N = 8), and AG2 (N = 10).

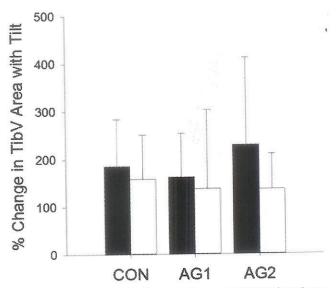


Fig. 2. Percent increase in GastV cross-sectional area with head-up tilt pre-HDBR (black bars) and post-HDBR (white bars) for CON (N = 10), AG1 (N = 8), and AG2 (N = 11).

DISCUSSION

The current study examined the effects of 5 d of HDBR with and without artificial gravity countermeasures on lower limb and splanchnic vein cross-sectional area at rest and in response to head-up tilt. The results showed that 5 d of HDBR did not affect calf vein cross-sectional area at rest or alter the venous response to head-up tilt. Similarly, the PV cross-sectional area was not changed at rest in any of the conditions and the response to head-up tilt was similar pre- to post-HDBR in the CON and AG1 conditions. However, PV vasoconstriction

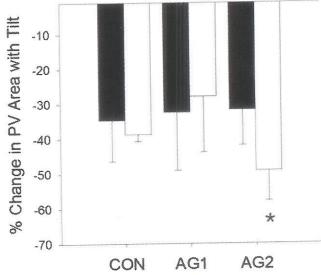


Fig. 3. Percent reduction in PV cross-sectional area with head-up tilt pre-HDBR (black bars) and post-HDBR (white bars) for CON (N=6), AG1 (N=7), and AG2 (N=8). *Post-HDBR values that are statistically different (P<0.05) from pre-HDBR.

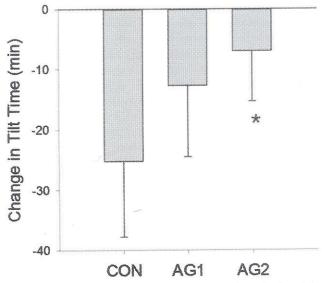


Fig. 4. Difference in tilt duration time from pre-HDBR (an indication of the change in orthostatic tolerance with HDBR). *HDBR values are statistically different (P < 0.05) in AG2 when compared to the CON condition.

with tilt was significantly greater in the AG2 condition. These results suggest that the artificial gravity countermeasure may have a beneficial effect on the splanchnic circulation, helping to maintain orthostatic tolerance.

In the current study, no changes were seen in GastV cross-sectional area at rest or in the GastV response to tilt in any of the experimental conditions. Similarly, TibV was unchanged at rest and the response to tilt was unchanged in each of the experimental conditions. These results are in contrast to previous studies of long-duration bed rest, which have shown increased lower leg vein diameter and compliance after HDBR.^{2,5,14} Similarly, a study of short-term bed rest found increased femoral vein diameter with LBNP.⁴ However, the short-term bed rest study focused on the femoral vein, which may have different responses compared to the veins of the lower legs, and used LBNP to assess the venous response to orthostatic stress, which may produce different results as there is muscle contraction during head-up tilt where the lower limbs are relaxed with LBNP. The results of the current study

Table II. Mean Arterial Pressure Measurement at Rest and in Response to Head-Up Tilt Pre- and Post-HDBR.

	PRE-HDBR	POST-HDBR	Р
Supine Rest (mmHg)			
CON(N = 12)	86.6 ± 9.8	90.0 ± 6.5	0.162
AG1 (N = 11)	87.5 ± 10.6	88.0 ± 12.2	0.787
AG2 (N = 11)	87.1 ± 7.9	89.3 ± 7.3	0.267
Response to Tilt (mmHg)			
CON(N=9)	9.8 ± 6.0	1.1 ± 5.5	0.008
AG1 (N = 10)	5.9 ± 5.7	2.6 ± 5.3	0.138
AG2 (N = 9)	7.3 ± 5.6	4.0 ± 5.6	0.166

Values show resting MAP and the percent change with head-up tilt (mean \pm SD). The response of MAP to tilt was found to be significantly different post-HDBR compared to pre-HDBR in the CON condition.

suggest that 5 d of HDBR may have been insufficient to produce significant changes in lower leg vein properties.

The artificial gravity countermeasures used in the current study involved centrifugation to produce a force of 1 G at the center of mass of the participants. Therefore, during the countermeasure sessions, the lower legs of the participants were subjected to hypergravity conditions, which may have altered venous properties independently of the potential effects of HDBR. This does not appear to be the case as the lower leg venous responses to tilt post-HDBR were the same in all experimental conditions.

Previous studies have reported a significant reduction in PV diameter 1,2,10 related to reduced PV blood flow 2,12 and increased splanchnic vascular resistance with orthostatic stress. It has been noted that post-HDBR, PV area was found to decrease less with tilt or LBNP in those individuals who showed greater reductions in orthostatic tolerance post-HDBR. In the present study, PV area decreased more post-HDBR with tilt in the AG2 condition. As the duration of tilt post-HDBR was greater in the AG2 subjects compared to AG1 and CON, indicating better maintenance of orthostatic tolerance, it can be suggested that the better orthostatic tolerance was related at least partially to greater splanchnic vasoconstriction.

Interestingly, the better splanchnic vasoconstriction response was only seen in the AG2 condition and not the AG1 condition. During the AG1 countermeasure, a fluid shift toward the feet occurs at the start of the centrifugation, which may trigger a sympathetic and peripheral vasomotor response that is then sustained for the duration of the countermeasure. In contrast, with the AG2 countermeasure this initial response is repeated for each application of the artificial gravity. Russian medical surgeons have reported using LBNP during the last 2 wk of spaceflight in an effort to re-educate the vasomotor response to orthostatic stress (unpublished data). Similar to the AG2 countermeasure, the application of LBNP is stepped in sessions of 3-5 min, providing multiple stimuli for adaptation, which supports the notion that repetitive application of an orthostatic stress generates greater cardiovascular adaptations when compared to a single sustained stress.

Previous studies have indicated that a transient increase in gravity during even short-duration HDBR can partially prevent orthostatic intolerance after HDBR.7,16-19 Additionally, it has been suggested that repetitive exposure to hypergravity may improve cardiovascular responses to subsequent hypergravity exposure through better vasoconstriction, increased venous return, and increased baroreflex sensitivity. 13 This could suggest exposure to artificial gravity may be beneficial in preventing cardiovascular deconditioning with HDBR and spaceflight. In the current study it appears that the artificial gravity countermeasure contributed to maintaining orthostatic tolerance through an improved splanchnic vasoconstriction. However, with the artificial gravity countermeasures used in the current study, the lower leg was subjected to hypergravity conditions and it is unclear what effect longterm exposure to this condition may have on the veins of the lower leg.

In conclusion, the results of the current study demonstrated that 5 d of HDBR was insufficient to induce changes in splanchnic or calf veins at rest. In addition, 5 d of HDBR with and without artificial gravity countermeasures did not affect lower leg venous responses to head up tilt. In contrast, intermittent centrifugation (AG2) resulted in statistically significant greater splanchnic vasoconstriction with tilt post-HDBR, which may have contributed to a better maintenance of orthostatic tolerance. These results suggest that in the future, intermittent centrifugation may be an effective countermeasure to protect splanchnic hemodynamics in astronauts; however, the effects of long-term exposure to hypergravity conditions on the veins of the lower limbs remain unknown and require further investigation.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the French Space Agency (CNES: Centre National d'Etudes Spatiales), the European Space Agency (ESA), and the Région Centre (Regional administration) for their financial and material support.

Authors and affiliation: Romain Provost, Ph.D., Kathryn Zuj, Ph.D., and Philippe Arbeille, M.D., Ph.D., UMPS University of Tours, Tours, France.

REFERENCES

- Arbeille PP, Besnard SS, Kerbeci PP, Mohty DM. Portal vein crosssectional area and flow and orthostatic tolerance: a 90-day bed rest study. J Appl Physiol. 2005; 99(5):1853–1857.
- Arbeille P, Kerbeci P, Mattar L, Shoemaker JK, Hughson R. Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 295(5):H1846–H1854.
- Arbeille P, Shoemaker K, Kerbeci P, Schneider S, Hargens A, Hughson R. Aortic, cerebral and lower limb arterial and venous response to orthostatic stress after a 60-day bedrest. Eur J Appl Physiol. 2012; 112(1):277–284.
- Arbeille P, Sigaudo D, Pavy Le Traon A, Herault S, Porcher M, Gharib C. Femoral to cerebral arterial blood flow redistribution and femoral vein distension during orthostatic tests after 4 days in the head-down tilt position or confinement. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1998; 78(3):208–218.

- Belin de Chantemèle E, Pascaud L, Custaud MA, Capri A, Louisy F, et al. Calf venous volume during stand-test after a 90-day bed-rest study with or without exercise countermeasure. J Physiol. 2004; 561(Pt. 2):611–622.
- Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. J Appl Physiol. 1996; 81(1):7–18.
- Clément G, Pavy-Le Traon A. Centrifugation as a countermeasure during actual and simulated microgravity: a review. Eur J Appl Physiol. 2004; 92(3):235–248.
- Convertino VA. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. J Gravit Physiol. 2002; 9(2):1–13.
- Edgell H, Grinberg A, Gagné N, Beavers KR, Hughson RL. Cardiovascular responses to lower body negative pressure before and after 4 h of headdown bed rest and seated control in men and women. J Appl Physiol. 2012; 113(10):1604–1612.
- Fischer D, Arbeille P, Shoemaker JK, O'Leary DD, Hughson RL. Altered hormonal regulation and blood flow distribution with cardiovascular deconditioning after short-duration head down bed rest. J Appl Physiol. 2007; 103(6):2018–2025.
- Iwasaki KI, Sasaki T, Hirayanagi K, Yajima K. Usefulness of daily +2 Gz load as a countermeasure against physiological problems during weightlessness. Acta Astronaut. 2001; 49(3-10):227-235.
- Kerbeci P, Shoemaker K, Hughson R, Roncin A, Arbeille P. Tibial and gastrocnemian vein response to LBNP after a 60 day bedrest with and without counter-measures (WISE study). J Gravit Physiol. 2007; 14(1):57–58.
- Lalande S, Buick F. Physiologic +Gz tolerance responses over successive +Gz exposures in simulated air combat maneuvers. Aviat Space Environ Med. 2009; 80(12):1032–1038.
- Louisy F, Schroiff P, Güell A. Changes in leg vein filling and emptying characteristics and leg volumes during long-term head-down bed rest. J Appl Physiol. 1997; 82(6):1726–1733.
- Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, deBlock HF, Mills PJ, et al. Mechanisms of post-spaceflight orthostatic hypotension: low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 286(4):H1486–H1495.
- Vernikos J, Ludwig DA, Ertl AC, Wade CE, Keil L, O'Hara D. Effect of standing or walking on physiological changes induced by head down bed rest: implications for spaceflight. Aviat Space Environ Med. 199; 67(11):1069-1079.
- Vernikos J. Artificial gravity intermittent centrifugation as a spaceflight countermeasure. J Gravit Physiol. 1997; 4:13–16.
- Young LR, Paloski WH. Short radius intermittent centrifugation as a countermeasure to bed-rest and 0-G deconditioning: IMAG pilot study. J Gravit Physiol. 2007; 14(1):31–33.
- Yuan M, Coupé M, Bai Y, Gauquelin-Koch G, Jiang S, et al. Peripheral arterial and venous response to tilt test after a 60 day bedrest with and without counter-measures (ES-IBREP). PLoS ONE. 2012; 7(3):e32854.



Romain PROVOST



ADAPTATION CARDIOVASCULAIRE DE L'ASTRONAUTE : EN CONFINEMENT ET EN MICROGRAVITE REELLE ET SIMULEE

Résumé

Le présent travail de Doctorat porte sur l'adaptation et le déconditionnement cardiovasculaire chez l'astronaute en microgravité réelle prolongée, en microgravité simulée de courte durée (avec et sans contremesures par hypergravité), et en confinement de longue durée. Afin de répondre à cette thématique, 3 études expérimentales sur l'humain ont été réalisées, et de fait, ce présent travail de Doctorat se divise en 3 parties distinctes.

La première est la mission « *Mars 500* » qui comprend un confinement de 520 jours de 6 sujets-volontaires. La seconde est le projet « *Vessel Imaging* » qui comprend un vol spatial respectif de 6 mois à bord de la « Station Spatiale Internationale (ISS) » de 10 sujets-astronautes. La troisième est l'étude «*Short Time Bed-Rest (STBR)*» (12 sujets) qui comprend une courte période de microgravité simulée par alitement prolongé à -6° (5 jours) avec et sans l'utilisation de deux contremesures cardiovasculaires par hypergravité (continue ou intermittente).

<u>Mots-clés</u>: adaptation et déconditionnement cardiovasculaire ; confinement prolongée ; microgravité réelle prolongée ; microgravité simulée de courte durée ; contremesure cardiovasculaire par hypergravité

Abstract

This PhD work focuses on astronaut cardiovascular adaptation and deconditioning in real prolonged microgravity, short simulated microgravity (with and without countermeasures) and long-term confinement. To answer to this topic 3 humans experimental studies have been performed, and thus the present PhD work is divided into 3 distinct parts .

The first one is the mission « Mars 500 » which consists in 520-days confinement with 6 subjects-volunteers mission. The second is the project « Vessel Imaging » whitch consit in a 6-months spaceflight aboard the « International Space Station » with 10 subjects-astronauts. The third is the « Short Time Bed -Rest (STBR) » study (12 subjects) which consist in a short period of bedrest (-6°, 5 days) with and without the use of two cardiovascular countermeasures by hypergravity (continuous or intermittent).

<u>Keywords</u>: adaptation and cardiovascular deconditioning, prolonged confinement; real prolonged microgravity, short simulated microgravity; cardiovascular countermeasure by hypergravity