

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 - TOU3 - 2028

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

ROCHAS PIERRE

PHARMACOLOGIE SPATIALE

Jeudi 24 Juin

Directeur de thèse : M. OLICHON Aurélien, maître de conférence en pharmacologie

JURY

Président : Mme GANDIA Peggy, professeur hospitalo-universitaire en pharmacologie
1er assesseur : M. TOUBLET François-Xavier, attaché temporaire d'enseignement et de
recherche en chimie thérapeutique
2ème assesseur : Mme LAHITTE Clémentine, docteur en pharmacie



**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Serment de Galien

" **Je** jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples.

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Aurélien Olichon, maître de conférence en pharmacologie

Pour avoir accepté de diriger ma thèse, ainsi que de m'avoir accompagné et conseillé pendant toute la durée de ce travail. Mes remerciements les plus sincères pour m'avoir consacré votre temps.

A Madame Peggy Gandia, professeur hospitalo-universitaire en pharmacologie,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous adresse l'expression de ma profonde gratitude pour votre présence aujourd'hui.

A Monsieur François-Xavier Toublet, attaché temporaire d'enseignement et de recherche en chimie thérapeutique

Pour avoir accepté de participer au jury, je vous remercie pour votre disponibilité et votre intérêt au sujet.

A Clémentine Lahitte, docteur en pharmacie,

Pour avoir pris le temps de m'expliquer le métier de pharmacien au quotidien à la pharmacie de Limayrac, ainsi que de s'être jointe à ce jury.

A toute l'équipe de la pharmacie de Limayrac, Véronique, Sophie, Karla, Stéphanie,

Pour leur soutien pendant la préparation de cette thèse et de m'avoir accompagné dans mon stage officinal.

A ma chère Mélanie,

D'être à mes côtés depuis notre rencontre, de me soutenir, et de m'encourager. Merci pour ton amour.

A mes chers parents et ma chère sœur,

Pour votre amour, votre soutien, et votre aide. Vous m'avez permis de réaliser et de mener à bien ces études.

A mon ami Alexandre,

De m'avoir soutenu dans ce projet, d'avoir été présent toutes ces années à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES IMAGES.....	12
INTRODUCTION.....	13
PARTIE I: LES DECONDITIONNEMENTS DE L'ASTRONAUTE ET LEURS TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	16
I. Le système cardiovasculaire	17
I.A. Physiologie et régulation.....	18
I.B. Déconditionnement en microgravité	18
I.C. Médicaments du système cardiovasculaire dans l'ISS	22
I.D. Procédure d'injection d'un médicament par voie osseuse pour une réanimation cardiopulmonaire dans l'ISS	22
I.E. L'hypotension orthostatique au retour d'un vol spatial	24
I.F. Traitements / Préventions pharmacologiques de l'hypotension orthostatique	25
II. Le système pulmonaire.....	26
II.A. Déconditionnement en microgravité.....	26
II.B. Médicaments du système pulmonaire dans l'ISS	27
II.C. Procédure d'administration d'un médicament inhalé par aérosol-doseur.....	28
II.D. Procédure d'administration d'adrénaline en injection intramusculaire	29
III. Le système digestif.....	30
III.A. Déconditionnement progressif en microgravité	31
III.B. Médicaments du système gastrointestinal dans l'ISS	32

III.C. Le mal de transport spatial	33
III.C.1. Physiopathologie	33
III.C.2. Traitements pharmacologiques.....	35
IV. Le système musculo-squelettique	38
IV.A. Déconditionnement en microgravité	38
IV.A.1. Le système osseux.....	38
IV.A.2. Le système musculaire	40
IV.B. Traitements pharmacologiques.....	41
IV.B.1. Traitements possibles de l'ostéoporose spatiale.....	42
IV.B.1.a. Biphosphonates.....	42
IV.B.1.b. Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes	43
IV.B.1.c. Complémentation en vitamines et minéraux	43
IV.B.1.d. Autres molécules non testées en situation de microgravité.....	43
IV.B.2. Traitements possibles de l'atrophie musculaire spatiale	44
IV.B.2.a. Testostérone et dérivés	44
IV.B.2.b. Supplémentation nutritionnelle en acides aminés	45
IV.B.2.c. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes non testés en microgravité	45
V. Le système nerveux central	46
V.A. Physiopathologie de la perte du sommeil.....	47
V.B. Traitements pharmacologiques	48
V.B.1. Benzodiazépines et apparentés	48
V.B.2. Antihistaminiques sédatifs.....	49
V.B.3. Régulateurs du cycle du sommeil	49
V.C. Problématique d'une somnolence diurne	50
V.C.1. Recours aux psychostimulants.....	51
V.C.2. Recours à un antidote aux benzodiazépines	51

V.C.3. Médicaments hypnotiques et psychostimulant dans l'ISS	52
V.D. Pathologies psychologiques.....	53
V.D.1. Troubles de l'humeur	53
V.D.2. Médicaments psychotropes dans l'ISS.....	54
PARTIE II : LA PHARMACOCINETIQUE EN APESANTEUR	56
I. Introduction à la pharmacocinétique.....	57
II. Absorption	58
II.A. Principe	58
II.B. Mécanismes et influences de l'absorption per os.....	59
II.B.1. Facteurs intrinsèques du PA.....	60
II.B.2. Facteurs de variabilité d'absorption des membranes.....	61
II.B.3. Vidange gastrique et motilité intestinale.....	62
II.B.4. Effet de premier passage	64
II.B.5. Galénique	65
II.B.6. Microbiote intestinal	66
II.B.7. Interactions médicament-médicament et médicament-aliment.....	66
II.C. Spécificité de voie d'administration	67
II.D. Paramètres pharmacocinétiques de la phase d'absorption	68
II.D.1. Présentation des paramètres.....	68
II.D.1.a. Coefficient de biodisponibilité.....	69
II.D.1.b. Vitesse d'absorption	70
II.D.1.b.1. Constante de vitesse.....	70
II.D.1.b.2. Temps pour atteindre la concentration maximale.....	71
II.D.1.b.3. Temps de latence	71
II.D.1.b.4. Temps d'absorption	71
II.E. Conditions et limites expérimentales	71

II.F. Etudes expérimentales PK d'absorption	73
III. Distribution.....	75
III.A. Principe	75
III.B. Mécanismes et influences de la distribution.....	76
III.B.1. Caractère physico-chimique	77
III.B.1.a. Coefficient de partage, masse molaire et ionisation	77
III.B.1.b. Fixation aux protéines plasmatiques.....	78
III.B.2. Données anatomophysiologique.....	79
III.B.2.a. Débit de perfusion.....	79
III.B.2.b. Volume tissulaire.....	80
III.B.2.c. Balance masse maigre - masse grasse.....	81
III.B.2.d. Exercice physique.....	81
III.C. Interaction des molécules avec les protéines plasmatiques	82
III.C.1. Notion de fraction libre plasmatique	82
III.C.2. Caractéristique de liaison.....	82
III.D. Paramètre PK de distribution	83
III.D.1. Volume de distribution Vd	83
III.D.2. Relation du Vd avec les autres paramètres (CL, T1/2)	84
III.E. Etudes expérimentales PK de distribution	85
IV. Métabolisation et Elimination.....	86
IV.A. Métabolisme hépatique	86
IV.A.1. Principe	86
IV.A.2. Mécanismes et influences de la métabolisation	87
IV.A.2.a. Activité enzymatique.....	88
IV.A.2.b. Polymédications et interactions.....	91
IV.A.2.c. Polymorphisme génétique	92
IV.B. Elimination rénale	92

IV.B.1. Principe	92
IV.B.2. Mécanismes et influences de l'élimination rénale	93
IV.B.2.a. Filtration glomérulaire	93
IV.B.2.b. Sécrétion tubulaire.....	94
IV.B.2.c. Réabsorption tubulaire.....	94
IV.C. Paramètre PK de Métabolisation / Excrétion / Elimination	95
IV.C.1. Principe de clairance	95
IV.C.1.a. Clairance hépatique	96
IV.C.1.b. Clairance rénale	97
IV.C.2. Demi-vie plasmatique.....	97
V. Relation pharmacocinétique / Pharmacodynamie PK/PD.....	99
VI. Vers un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie	100
VI. A. Le modèle empirique.....	100
VI.B. Le modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PKBP)	101
PARTIE III : HISTOIRE ET DEFIS DE LA PHARMACIE SPATIALE	104
I. Evolution des kits médicaux de la NASA.....	105
I.A. Missions Mercury (Vols habités de Mai 1961 à Mai 1963).....	105
I.B. Missions Gemini (Vols habités de Mars 1965 à Novembre 1966)	106
I.C. Missions Apollo (Vols habités de Janvier 1968 à Décembre 1972)	107
I.D. Missions Skylab (Vols habités de Mai 1973 à Février 1974)	109
I.E. Missions des Navettes Spatiales (Vols habités d'Avril 1981 à Février 2001) ..	110
I.F. Missions à bord de la Station Spatiale Internationale (De 1998 à Aujourd'hui)	115
II. La stabilité des médicaments dans l'espace.....	125
II.A. Durée de conservation	125
II.B. Conditions de conservation lors d'un vol spatial	126
II.C. Risques de l'instabilité.....	128

II.D. Evaluation de l'instabilité	128
II.D.1. Anomalies physiques	128
II.D.2. Anomalies chimiques.....	129
II.D.3. Impact de l'exposition aux RI.....	130
II.D.4. Analyse des composés toxiques.....	130
II.D.5 Stabilité des probiotiques.....	131
II.E. Perspectives.....	131
III. La recherche pharmacologique	132
III.A. Modèle animaux	132
III.B. Modèle humain	134
IV. Protection des RI par un traitement pharmacologique	136
V. Prévention des infections.....	136
VI. Description d'une prise en charge pharmacothérapeutique récente à bord de l'ISS.....	143
CONCLUSION	145
BIBLIOGRAPHIE	147
ABSTRACT	157

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

% : pourcentage	EPPH : effet de premier passage hépatique
® : entouré marque déposé	EVA : activité extra-véhiculaire
° : degrés	F : coefficient de biodisponibilité
3D : trois dimensions	Fabs : coefficient de biodisponibilité absolu
ABC : adénosine triphosphate (ATP) binding cassette	FG : filtration glomérulaire
abs : absorption	Frel : coefficient de biodisponibilité relatif
ADH : alcool déshydrogénase	fu : fraction libre
ADME : absorption distribution métabolisation	fuT : fraction tissulaire
excrétion	g ⁻¹ : par gramme
ADN : acide désoxyribonucléique	GABA : acide γ -aminobutyrique
AED : Défibrillateur Automatique Externe	GI : gastro-intestinal
AINS : antiinflammatoire non stéroïdien	GSH : glutathion
AMM : autorisation de mise sur le marché	GST : glutathion-s-transferase
AOD : anticoagulant oraux directs	h : heure
ASAT : aspartate aminotransférase	HFA : hydrofluoroalcanes
ASC : aire sous la courbe	HIC : Hyperhydratation intracellulaire
AUC : aire sous la courbe	HMS : health maintenance system
BCRP : breast cancer resistant protein	HNF : Héparine non fractionnée
BHE : barrière hémato-encéphalique	IEC : inhibiteur enzyme de conversion
CHeCS : crew health care system	IM : intramusculaire
CL : clairance	INMSS : Inflight Medical Support System = systeme de support medicale embarqué en vol
Cmax : concentration maximale	int : intrinsèque
CMO : crew medical officer	IRSNa : inhibiteur recapture sérotonine et noradrénaline
CMS : système de contre mesure	ISRS : inhibiteur sélectif recapture sérotonine
Co : concentration initiale	ISS : International Space station = Station spatiale internationale
CO ₂ : dioxyde de carbone	IV : intraveineux
CV : cardiovasculaire	j : jour
CYP : cytochrome	Ka : constante de vitesse
CYP450 : cytochrome P450	ke : constante d'élimination
D : dose	Kg : kilogramme
DFG : débit de filtration glomérulaire	L : litre
DLU : date limite d'utilisation	LCR : liquide céphalo-rachidien
E : coefficient d'extraction	logP : coefficient de partage
EHS : environmental health system = systeme de maintienance environnemental	LPP : liaison aux protéines plasmatiques
EPO : érythropoïétine	
EPP : effet de premier passage	

MBK : medical and bandage kit = kit médicament et bandage	PKBP : pharmacocinétique basée sur la physiologie
MCC-H : centre de contrôle de mission – Houston	PMC : Consultation médicale privée
MCT : monocarboxylate transporteur	PO : per os
mg : milligramme	Q : débit
mGy : milligray	R : récepteur
min-1 : par minute	RI : rayonnement ionisant
ml : millilitre	RVS : résistances vasculaires systémiques
mn : minute	SMS : mal de transport spatial
MPS : système microphysiologique	SN : système nerveux
MRP : multidrug resistance related protein	SNA : système nerveux autonome
MRT : temps de residence moyen	SNC : système nerveux central
MSMK : Mir supplemental medical kit = kit de suppléance médicale de la station spatiale Mir	SNC : système nerveux central
mUI : milliunité internationale	t1/2 : demi-vie
NAPQI : N-acétyl-p-benzo-quinone-imine	TA : temps d'absorption
NASA : National Aeronautics and Space Administration = Administration nationale de l'aéronautique et de l'espace	Tlag : temps de latence
NCATS : national center for advancing translational sciences	Tmax : temps pour obtenir la concentration maximale
NIBIB : national institute of biomedical imaging and bioengineering	UPA : urine processing assembly
PA : principe actif	Vd : volume de distribution
PD : pharmacodynamie	VES : volume d'éjection systolique
PEC : prise en charge	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
P-gp: glycoprotéine P	VO : voie orale
pH : potentiel hydrogène	VO : voie orale
PK : pharmacocinétique	Vsang : volume sanguin
	Vt : volume tissulaire
	Vtissu : volume tissulaire
	μ : micro
	μci : microcurie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des médicaments à visée cardiovasculaire de l'ISS.

Tableau 2 : Liste des médicaments à visée pulmonaire de l'ISS.

Tableau 3 : Liste des médicaments à visée digestive de l'ISS.

Tableau 4 : Liste des médicaments antiémétique de l'ISS.

Tableau 5 : Liste des médicaments hypnotiques et psychostimulant de l'ISS.

Tableau 6 : Liste des médicaments psychotropes de l'ISS.

Tableau 7 : Etudes sur l'absorption de principe actif in vivo en milieu d'apesanteur simulée ou réelle.

Tableau 8 : Etudes sur la distribution de principe actif in vivo en milieu d'apesanteur simulée ou réelle.

Tableau 9 : Etudes sur l'activité enzymatique en milieu d'apesanteur simulée ou réelle.

Tableau 10 : Contenu des packs médicaux du module de commande et du module lunaire des missions Apollo.

Tableau 11 : Contenu des packs médicaux A, D et F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques.

Tableau 12 : Contenu des packs médicaux A, D et F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques.

Tableau 13 : Contenu des packs médicaux A, D et F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques.

Tableau 14 : Contenu des packs médicaux A, D et F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques.

Tableau 15 : liste des 11 tables répartissant le matériel médical de l'ISS.

Tableau 16 : Table 1 contenant les médicaments de commodité de l'ISS.

Tableau 17 : Table 2 contenant les médicaments de l'urgence de l'ISS.

Tableau 18 : Table 8 contenant les médicaments pris par voie orale de l'ISS.

Tableau 19 : Table 10 contenant les médicaments topiques et injectables de l'ISS.

Tableau 20 : Médicaments apportés par le kit médical russe de l'ISS.

Tableau 21 : Liste antibiotique à visée systémique de l'ISS.

Tableau 22 : Liste antibiotique à visée oculaire de l'ISS.

Tableau 23 : Liste antibiotique à visée auriculaire de l'ISS.

Tableau 24 : Liste antibiotique à visée topique de l'ISS.

Tableau 25 : Spectre d'activité des antibiotiques à visée systémique de l'ISS.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Rééquilibrage de pressions hydrostatiques en microgravité et au retour d'un vol spatial.

Figure 2 : Distribution des fluides sous gravité terrestre et en vol spatial (PV : volume plasmatique, ISF : fluide interstitiel, ICF, fluide intracellulaire, ECF : fluide extracellulaire).

Figure 3 : Pourcentage moyen de changement de volume au cours d'un vol spatial de 7 à 8 jours (PV : volume plasmatique, ISF : fluide interstitiel, ICF, fluide intracellulaire, ECF : fluide extracellulaire).

Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes de traversées de membranes cellulaires.

Figure 5 : Représentation de transporteurs d'influx et d'efflux au pôle apical et basal d'un entérocyte.

Figure 6 : Profil de concentration au cours du temps d'amoxicilline en ambulatoire (rond noir), allongé (carré noir) et pendant le sommeil (rond blanc).

Figure 7 : Paramètres PK d'absorption d'amoxicilline VO debout, allongé et pendant le sommeil.

Figure 8 : Profil de concentration de paracétamol sur Terre en comprimé (courbe 1), en gélule (courbe 3), et en apesanteur en comprimé (courbe 2) et en gélule (courbe 4).

Figure 9 : Représentation de la chronologie des études randomisées croisées.

Figure 10 : Perfusion par organe.

Figure 11 : Courbes de dégradation d'antibiotiques stockés dans l'ISS (en bleu, groupe contrôle sur Terre, en rouge groupe dans l'ISS). La ligne pointillée est la DLU et la zone sombre correspond au pourcentage d'actif nécessaire à l'efficacité prévue par le fabricant.

Figure 12 : Représentation schématique de la position tête en bas avec les flèches orange pour la pression due à la gravité et en jaune les déplacements de fluide vers le cœur.

LISTE DES IMAGES

Image 1 : Youri Gagarine, premier Homme à voyager dans l'espace, le 12/04/1961.

Image 2 : Description dans le manuel de procédures médicales de l'ISS la méthode pour injecter un médicament à l'aide d'un stylo auto-piqueur.

Image 3 : L'astronaute Chris Hadfield nous présente sa cabine et personnelle, et la façon dont il dort dans l'ISS.

Image 4 : L'astronaute Terry Virts réalise une réaction d'un comprimé effervescent dans l'eau en apesanteur.

Image 5 : Auto-injecteur IM des missions mercury.

Image 6 : Kit médical Mercury.

Image 7 : Kit médical du module de commande des missions Apollo.

Image 8 : Kit médical du module lunaire Apollo.

Image 9 : Le médecin J. Kerwin effectue un examen dentaire au commandant P. Conrad durant la mission Skylab 2.

Image 10 : Exemple d'un tableau de médicament contenu dans le manuel médical de l'ISS.

Image 11 : Photographie de Thomas Pesquet présentant deux kits médicaux de l'ISS et le défibrillateur (table marron n°10 à gauche, table rouge n°2 à droite, défibrillateur en bas).

Image 12 : Flacons contenant les médicaments dans un kit médical de l'ISS.

Image 13 : Reconditionnement de médicament dans des sachets Ziploc®.

Image 14 : Vue des multiples couches textiles du kit médical d'Apollo 11.

Image 15 : Photographie de la fuite d'un émollient dans le kit médical d'Apollo 11.

Image 16 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un rat suspendu par la queue selon le modèle de Morey-Holton.

Image 17 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un rat suspendu par un harnais selon le modèle de Musacchia.

Image 18 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un Homme alité avec une inclinaison tête en bas de 6°.

INTRODUCTION

La curiosité de l'être humain, depuis son apparition il y a 2,5 millions d'années jusqu'à aujourd'hui, lui a permis de découvrir de nouveaux horizons. Sa curiosité et sa patience lui ont permis d'explorer son milieu de vie et d'étendre sa civilisation jusque dans les lieux les plus reculés de la Terre [1]. Aujourd'hui, sa quête est d'installer et de développer des colonies humaines dans l'espace, et sur d'autres astres tels que la Lune et Mars [2], [3].

Bien que technologiquement l'Homme soit capable de prouesse pour repousser les limites de l'exploration, il reste néanmoins fragile et limité dans sa condition physique. Un milieu qui change brutalement peut lui être fatal, comme une prise d'accélération très importante en quelques secondes [4]. Aussi, un milieu de vie différent sur de longue période (radiation, isolement, etc...) peut provoquer des pathologies chroniques grave [5] - un exemple bien connu dans l'histoire de l'humanité est celle du scorbut pendant la Renaissance. La technologie de pointe permit la construction de caravelles capables de transporter un équipage de centaines de marins et de prendre la mer pendant de nombreux mois. Mais ces longs voyages étaient incompatibles avec l'alimentation amenée à bord à cette époque. La carence en vitamine C, qui apparaissait pendant ces longs voyages provoquait la perte de nombreux marins par la grave cachexie dont elle était à l'origine [6].

Environ 500 ans plus tard, l'humanité part à la découverte de l'espace. Bien que stimulée par une guerre, la conquête spatiale reste une avancée majeure dans l'histoire de l'humanité : le 21 juillet 1969, le premier Homme posa le pied sur la Lune. Cet exploit nécessita de nombreuses années de recherches, sur le plan technologique, mais aussi médical.

A l'instar du scorbut au XVème siècle, les nombreux changements physiologiques de l'organisme dans l'espace provoquent des pathologies ou des affections contraignantes pour la vie des astronautes et pour la réussite d'une mission en apesanteur. Depuis une cinquantaine

d'années, les différentes institutions spatiales mondiales étudient les modifications de la physiologie humaine par des méthodes terrestres (alitement anti-orthostatique, immersion sèche) mais aussi au travers des diverses missions spatiales telles que Gemini, Apollo, Skylab, Navettes Spatiales etc... [7]

Il apparaît clairement l'importance d'anticiper les pathologies médicales qui se déclareront lors d'un séjour dans l'espace [5] pour mettre en place des contre-mesures mécaniques et pharmacologiques avant, pendant et après le vol. Actuellement, l'objectif de la National Aeronautics and Space Administration (NASA) (et des autres entités de recherche) dans ce domaine est de développer une médecine préventive et de créer des protocoles de traitement pour maintenir des équipages autonomes [3], [8], [9].

Au cœur des problématiques de l'exploration spatiale, mentionnés sous le nom de « *critical question* » dans le rapport de la NASA, figure celle des médicaments [9]. L'enjeu d'une pharmacie opérationnelle dans l'espace est d'avoir les médicaments les plus efficaces, avec des voies administrations faciles et un transport le plus léger possible [10].

Il est indispensable de comprendre comment les médicaments réagissent en l'absence de gravité une fois absorbés par un astronaute afin d'optimiser les traitements et éviter de créer un risque inhérent à leur utilisation dans l'espace. Aucun médicament pris en apesanteur n'a été conçu dans le but d'une stricte utilisation dans l'espace, ils sont conçus et étudiés sur Terre où la gravité a un rôle majeur dans la condition physique du médicament et de l'être humain.

Le nombre de médicament embarqué à bord des véhicules spatiaux a augmenté de façon impressionnante : une dizaine de références étaient présentes pendant les missions Gemini puis plus d'une cinquantaine au début de la station spatiale internationale (ISS) et désormais plus d'une centaine médicaments sont à bord [11]. L'utilisation d'un médicament sans en connaître tous ses aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques est délicate, cela peut conduire à un

traitement inadapté qui n'apporte pas l'effet souhaité voire qui réduit les capacités des astronautes. Mais le faible nombre d'astronautes, et les difficultés de moyens d'étude limitent les connaissances médicales de ces patients peu ordinaires. Ces derniers sont, malgré tout, traités par des médicaments pour réduire des symptômes ou prévenir des problèmes médicaux.

Pour ce travail de thèse, le premier chapitre présentera les affections apparaissant lors d'un séjour dans l'espace et dont la prise de médicament par les astronautes permet d'en limiter les impacts. Le deuxième chapitre décrit la pharmacocinétique des médicaments et les multiples sources de variabilités lorsqu'ils sont utilisés en apesanteur. Ce chapitre présentera aussi le concept prometteur d'une approche pharmacocinétique basée sur la physiologie (PKBP). Enfin, dans un troisième chapitre, nous passerons en revue l'évolution des kits médicaux de la NASA au fil de l'histoire des missions spatiales habitées. Puis nous étudierons les problématiques majeures de l'organisation de la prise en charge médicamenteuse dans l'espace, au travers, par exemple, de l'intégrité physico-chimique des médicaments face aux rayonnements ionisants mais aussi des méthodes d'études des médicaments dans cet environnement.

PARTIE I

LES DECONDITIONNEMENTS DE L'ASTRONAUTE ET LEURS TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

I. Le système cardiovasculaire

Avant d'envoyer le premier Homme dans l'espace, certains scientifiques prédisaient la mort par défaillance cardiaque due à l'absence de gravité. En effet, ils partaient du postulat que le cœur avait évolué sur Terre de sorte à soutenir la pression sanguine de la région sus-cardiaque (le poids sanguin fait pression sur le cœur et doit alors être compensé par une architecture cardiaque précise). Par ailleurs cette région sus-cardiaque contient les sinus carotidiens, régulateur du système cardiaque. Ils craignaient qu'une modification hémodynamique trop brutale entraîne un dysfonctionnement physique jusqu'au risque d'arrêt cardiaque. Youri Gagarine, premier Homme à séjourner dans l'espace, a prouvé que le voyage spatial humain était possible [12].



Image 1 : Youri Gagarine, premier Homme à voyager dans l'espace, le 12/04/1961 [13].

La compréhension du système cardiovasculaire (CV) est un élément majeur pour envoyer un Homme dans l'espace car il connaît un remaniement de presque tous ses paramètres. Plus important encore, le remaniement des fluides qu'il subit et auquel il s'adapte sera impliqué dans la quasi-totalité des perturbations pharmacocinétiques des médicaments que nous décrirons dans la partie II.

I.A. Physiologie et régulation

Physiologiquement, le rôle primaire du cœur est d'assurer la propulsion du sang dans le système vasculaire pour irriguer l'ensemble de l'organisme. Ceci est permis par la bonne pression artérielle résultant du débit et des résistances périphériques. Le débit dépend lui-même du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque.

Le système cardio-vasculaire n'a pas présenté d'anomalies majeures de ces paramètres qui auraient remis en cause l'exploration spatiale. En absence de gravité, le système cardiovasculaire ne présente pas de pathologie à proprement parlé mais une adaptation physiologique. Il s'adapte bien et relativement rapidement grâce à ses multiples systèmes de régulations : la pré-charge, la post-charge et la contractilité régulent le volume d'éjection systolique. La régulation de la fréquence cardiaque est opérée par le rythme sinusal qui prend son origine dans le nœud sinusal de l'oreillette droite et la modification du rythme sinusal par le système nerveux autonome (SNA) sympathique et parasympathique. Les résistances périphériques sont régulées par le SNA, les facteurs généraux hormonaux (hormones thyroïdiennes), et les facteurs locaux (oxyde nitrique). Le rein participe étroitement à réguler la pression artérielle grâce à son travail d'ajustement de la volémie. Cette fonction est permise par le maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique et par le système rénine-angiotensine-aldostérone.

I.B. Déconditionnement en microgravité

Au sol, sous gravité, le corps humain développe l'épaisseur de la membrane basale des capillaires différemment selon l'exposition à la pression. L'épaisseur est deux fois plus importante dans la région basse du corps qui reçoit une pression hydrostatique plus élevée que la région supérieure du corps. En apesanteur, cette pression s'homogénéise et devient alors trop

importante pour les capillaires de la partie supérieure, habituellement sous pression hydrostatique plus basse [14].

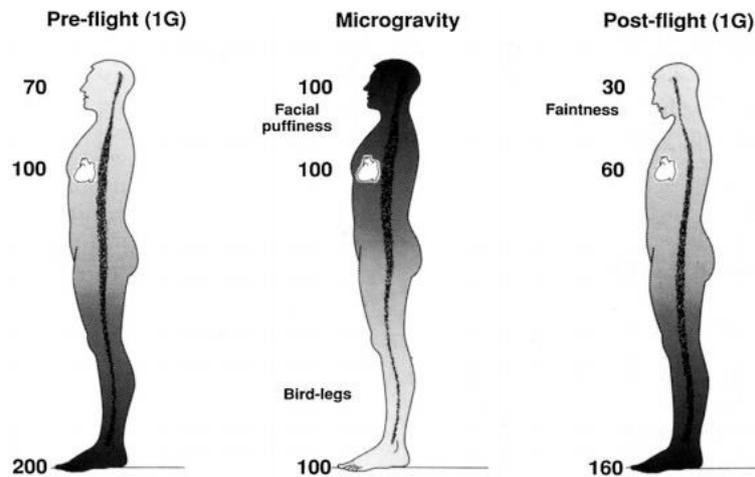


Figure 1 : Rééquilibrage de pressions hydrostatiques en microgravité et au retour d'un vol spatial [14].

L'eau a tendance à s'échapper du compartiment vasculaire pour aller vers le compartiment interstitiel et intracellulaire : il s'agit de « fuites transcapillaires ». Ce phénomène est important dans les régions sus-cardiaques, en particulier la tête, et est à l'origine d'une symptomatologie typique de l'astronaute : congestions de la tête et du cou, des rougeurs et gonflements de la face (face arrondie), congestions des muqueuses nasales et oculaires, oedèmes papillaires et céphalées [15].

Cette perte d'eau du compartiment vasculaire provoque une chute des volumes d'eau des compartiments extracellulaires (entre -10 et -15% en 7 à 8 jours de vol). Cette eau se déplace en partie dans les cellules, et est à l'origine d'hyperhydratation intracellulaire. Une autre partie sera éliminée par diurèse. Selon les mesures en vol, le risque d'hyponatrémie reste limité grâce à la bonne régulation rénale de l'homéostasie [16].

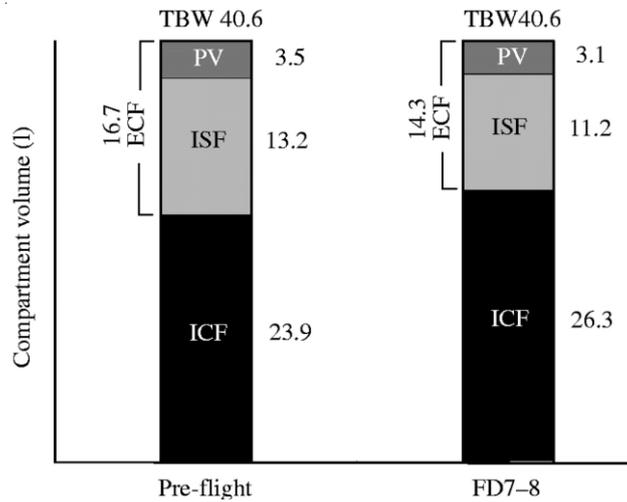


Figure 2 : Distribution des fluides sous gravité terrestre et en vol spatial (PV : volume plasmatique, ISF : fluide interstitiel, ICF, fluide intracellulaire, ECF : fluide extracellulaire) [17].

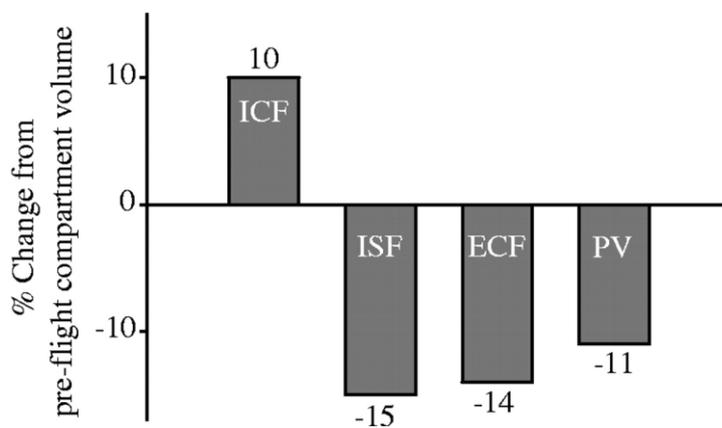


Figure 3 : Pourcentage moyen de changement de volume au cours d'un vol spatial de 7 à 8 jours (PV : volume plasmatique, ISF : fluide interstitiel, ICF, fluide intracellulaire, ECF : fluide extracellulaire) [17].

Par cette redistribution des liquides dans les différents compartiments, le débit sanguin augmente jusqu'à 30% puis redescend plus bas que physiologiquement après plusieurs jours en apesanteur, jusqu'à 20% de moins en raison de la moindre sollicitation du cœur à fournir une pression importante pour irriguer les organes. Par ailleurs, les baroréflexes sont moins sollicités car il n'y a pas de changement brutal de position du corps au quotidien (debout en marche, debout statique, assis, allongé). Leur mise au repos entraînera un délai plus ou moins long avant

leur réactivation sous gravité. Ce laps de temps participe à l'apparition d'hypotension comme nous le décrirons plus loin [15].

Une atrophie cardiaque est relevée mais n'a pas montré de risque vital ni d'évènement indésirable en vol. En revanche, elle contribue à l'hypotension orthostatique au retour sur Terre. Le cœur perd environ 12% de sa masse pour un vol court [18]. La perte de masse musculaire cardiaque est essentiellement située au niveau du ventricule gauche, la partie du cœur la plus développée qui permet l'éjection de sang dans la grande circulation [19]. Cette perte de masse et de volume est liée à la diminution de l'activité physique de l'organisme ainsi qu'à l'absence des contraintes de forces gravitationnelles sur la circulation sanguine [18].

De même, les arythmies détectées n'ont pas eu de conséquence clinique grave, et elles n'ont pas été corrélées au voyage en microgravité directement. A bord de Mir entre 1995 et 1998, 32 arythmies ont été détectées selon « l'human health and performance risks of space exploration missions » [20]. Les hypothèses sur l'origine possible de ces arythmies sont l'effort physique et psychologique d'une activité extra-véhiculaire EVA [21], de pathologies cardiaques déjà présentes mais non détectées [22] et la prise de médicaments [23]. En effet, de multiples médicaments de l'ISS ayant une activité directe ou non sur le système cardiovasculaire peuvent bloquer des canaux K⁺, HERG, ou prolonger l'espace QT voire provoquer des torsades de pointe par exemple [19].

Les astronautes sélectionnés pour partir en apesanteur sont soumis à un dépistage de maladies cardiovasculaires. Ils ont une excellente forme physique, une masse musculaire cardiaque accrue par rapport à la population générale et un entraînement important avant le départ. Ceci permet de diminuer le risque d'évènements cardiovasculaires (induit par le vol spatial ou d'une pathologie préexistante) même si celui-ci il reste toujours présent [19].

I.C. Médicaments du système cardiovasculaire dans l'ISS

Les médicaments de l'ISS disponibles pour corriger une pathologie cardiaque sont répertoriés dans le tableau suivant [15], [24] :

Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antihypertenseur	Zestril® 10 mg VO	Lisinopril	IEC
Antihypertenseur et bradycardisant	Toprol XL® 50 mg VO	Métoprolol	β-bloquant cardioselectif sans ASI
Antiangoreux	Nitrostat® 0.4 mg VO	Nitroglycérine	Vasodilatateur dérivé nitré
Antiarythmique	Atropin® 0.1 mg/mL	Atropine	Antibradycardisant et augmente conductivité
Adrénergiques et dopaminergiques	Epinéphrine 0.1 mg/mL en intraosseux et 0.3 mL en IM	Adrénaline	Stimulant cardiaque adrénergique et dopaminergique
Amide	Lidocaïne 20 mg/mL intra-osseux	Lidocaïne	Analgésique, Anesthésiant Antiinflammatoire Antiarythmique
Diurétique de l'anse	Lasix® 10 mg/mL ampoule pour adm IV ou IM	Furosémide	Salidiurétique : inhibition réabsorption Na ⁺ , Cl ⁻

Tableau 1 : Liste des médicaments à visée cardiovasculaire de l'ISS [15], [24].

I.D. Procédure d'injection d'un médicament par voie osseuse pour une réanimation cardiopulmonaire dans l'ISS

Dans la pharmacie de l'ISS, nous trouvons des procédures médicales pour des cas particuliers d'urgences comme le choc anaphylactique, l'arrêt cardiorespiratoire avec administration de produit intra-osseux, et les crises d'épilepsies avec administration de produit

intra-veineux. La voie intra-osseuse est très utile en cas d'urgence lorsque la voie IV n'est pas accessible, soit par la difficulté de la réalisation en apesanteur, soit parce que les veines peuvent être difficiles à trouver. De nombreux médicaments d'urgences sont administrables par cette voie (atropine, dexaméthasone, diazépam, adrénaline, fentanyl, morphine, bicarbonate de sodium, vasopressine...), ceux disponibles pour cette voie dans l'ISS sont l'atropine, l'épinéphrine, la lidocaïne [24].

La procédure de mise en place du matériel pour l'administration de produit pharmaceutique par voie osseuse dans l'ISS est disponible dans le manuel de procédure d'urgence médicale la NASA pour l'ISS. Suite à la mise en place de ce système d'injection au niveau tibial, une procédure d'administration de médicament est décrite. Dans l'ordre, l'adrénaline sera injectée si les pulsations cardiaques ne sont pas retrouvées. Suite à l'administration, si l'analyse du défibrillateur automatisé externe (AED) ne conseille pas le choc, une administration d'atropine sera effectuée. Si le choc est conseillé, la lidocaïne sera administrée. En suivant, une administration d'adrénaline sera à nouveau faite. Puis, en fonction de l'analyse de l'AED, l'atropine ou la lidocaïne sera une seconde fois administrée.

En cas d'échec d'administration, un algorithme de décision accompagne la procédure. Il y est décrit que la tentative de mise en place doit être effectuée une seconde fois avec un autre kit d'installation d'une voie osseuse. Si l'échec de la procédure persiste, il est décrit de tirer le piston d'au moins 5 mL pour retirer des fragments d'os de l'aiguille puis de réessayer l'administration de médicament. Si échec, l'urgence sera traitée par massage cardiaque et assistance défibrillateur. Un rapport du résultat au médecin sera effectué si possible.

En relation avec un médecin dans la mesure du possible, l'arrêt de la réanimation se fera si toutes les conditions suivantes sont réunies : pas de pouls ni de respirations spontanées depuis 10 minutes depuis la dernière dose de médicament et si plus de 45 minutes se sont écoulées depuis le début de réanimation [24].

I.E. L'hypotension orthostatique au retour d'un vol spatial

Au retour d'un voyage spatial, le corps subit à nouveau la gravitation. Mais le déconditionnement cardiovasculaire opéré pendant le séjour spatial empêche la réadaptation immédiate aux forces physiques appliquées à l'organisme. Ainsi le cœur ne fournit plus assez de tension artérielle pour irriguer parfaitement le cerveau. Cela se traduit classiquement par l'impossibilité de maintenir la station debout sans s'évanouir (hypo-perfusion cérébrale en oxygène). Ces hypotensions orthostatiques sont d'autant plus importantes et graves lorsque l'exposition à la microgravité est longue. La première apparition de ce phénomène est apparue lors de la mission Mercury 9 en 1963 après un retour sur Terre d'un séjour de 25 heures en apesanteur [7]. La symptomatologie peut être plus légère avec seulement des étourdissements, transpiration, et des variations de tension artérielle mais pourrait aussi être fatale en cas d'urgence ou en cas de faiblesse physique d'un astronaute à cause de fortes tachycardies, de diminution de pression systolique, et d'évanouissements [19].

Des études au sol ont montré une variation de fuites transcapillaires inter-individuelles : c'est pour cette raison que tous les sujets étudiés ne réagissent pas de la même manière et éprouvent plus ou moins des effets d'hypotension orthostatique au retour d'un vol sans gravité [19]. Les astronautes avec de grands mouvements de fluides sont plus susceptibles de subir une syncope pendant certaines phases des vols spatiaux que ceux qui y sont moins soumis. Cela pourrait conditionner le choix de contre-mesures pharmacologiques ou non.

Les adaptations physiologiques du système cardiovasculaire, volume éjection systolique, baroréflexes, résistances vasculaires systémiques, anémie par dilution, diminution des vasoconstrictions périphériques etc... posent un réel problème de tolérance à la gravité. L'organisme est en hypovolémie, et en anémie par dilution. Il réagit en augmentant l'érythropoïétine (EPO), et une soif intense apparaît [15], [25]. Le retour sur Terre est accompagné d'importante cinétose indisposant l'astronaute à une réhydratation par voie orale.

La prise en charge sur Terre est facilitée par les équipes médicales qui utilisent des voies périphériques pour réhydrater les astronautes et faire du monitoring des fonctions vitales si besoin. Le problème se posera lors de l'arrivée des astronautes sur Mars par exemple où ils seront confrontés aux mêmes intolérances orthostatiques. Par ailleurs, une surpathologie ou la prise de médicaments à risques d'effets indésirables cardiovasculaires pourraient aggraver et déstabiliser la situation de cet ensemble fragile, avec des conséquences fatales. Il est important d'anticiper ces problématiques par des contremesures et de mettre en place des protocoles de prise en charge (PEC) avant un retour à la gravité [26].

I.F. Traitements / Préventions pharmacologiques de l'hypotension orthostatique

Plus la durée du séjour dans l'espace est longue, plus le retour sur terre provoquera des symptômes sévères. Pour lutter contre ses effets, les astronautes pratiquent des activités physiques au sein de la station spatiale, portent des combinaisons anti-g, et se réhydratent.

Du côté pharmacologique, il a été testé le remplissage vasculaire par des solutions hydriques ou salines [27] pour augmenter la volémie, les sympathomimétiques comme la midodrine [28] et la vasopressine [29] (agonistes alpha adrénergiques) pour augmenter les vasoconstrictions périphériques, les minéralocorticoïdes comme la fludrocortisone [27] et la désoxycorticostérone [30] pour créer une rétention sodique et augmenter la volémie, un parasympatholytique comme l'atropine [30] pour augmenter la tension artérielle (TA), des boissons hyper électrolytiques [29] pour favoriser la réabsorption hydrique au niveau rénal, et une supplémentation en acide aminés contre le déconditionnement physique cardiaque [31]. D'autres pistes ont été explorées comme l'inhibition de la recapture de dopamine par

Sidnocarb® (mésocarbe) [32] pour diminuer la consommation d'oxygène ou bien les dextroamphétamines [30] pour augmenter la noradrénaline.

La fludrocortisone et la midodrine sont apparues comme les molécules candidates les plus prometteuses. Mais leur balance bénéfique/risque n'était pas en faveur d'une utilisation en routine. En effet, une interaction entre la prométhazine (molécule utilisé dans le mal des transports) et la midodrine augmente le risque de son effet indésirable cardiaque : prolonger l'intervalle QT. L'interaction vient du métabolisme des 2 molécules par le CYP 450 2D6 et conduit à une augmentation franche des concentrations de midodrine et de prométhazine. De plus la prise de prométhazine est corrélée à une augmentation des effets d'hypotension orthostatique [33]. De son côté la fludrocortisone a révélé son inefficacité en vol suite à une grande étude sur 25 astronautes. Le volume plasmatique est bien préservé tel qu'il est recherché mais la réponse ne permet pas de diminuer significativement les intolérances orthostatiques [34]. La prise de médicaments est à l'heure actuelle absente des stratégies de contre-mesures du déconditionnement cardiovasculaire.

II. Le système pulmonaire

II.A. Déconditionnement en microgravité

Le déconditionnement du système pulmonaire est une adaptation aux nouvelles conditions environnementales. Cette adaptation ne provoque pas l'apparition de pathologie. Mieux, à court terme, le système pulmonaire aurait un travail facilité en microgravité. En effet le rapport ventilation/perfusion devient homogène, grâce au déplacement de fluide [35] (hyperémie et hyperhydratation du tissu pulmonaire [36]), et ceci est associé à une meilleure capacité diffusive pulmonaire de gaz carbonique, grâce à l'augmentation de surface alvéolo-

capillaire [37]. L'ensemble confèrerait une meilleure oxygénation à l'organisme, utile en cas de pathologies. Ces dernières pourraient être des infections pulmonaires, de l'asthme, un syndrome de détresse respiratoire voire un arrêt cardiorespiratoire (pathologies pour lesquelles il y aurait recours à un traitement pharmacologique).

Toutefois, à plus long terme, après adaptation physiologique, les capacités pulmonaires seraient réduites avec diminution du volume respiratoire, de la capacité vitale pulmonaire, de la capacité résiduelle fonctionnelle, de la ventilation maximale pulmonaire et du temps d'apnée entre inhalation et expiration [38], [39]. En revanche la perméabilité des membranes ne semble pas être affectée, ce qui est rassurant pour l'utilisation de médicament même si d'autres contraintes sont présentes comme la différence possible de dépôt de particules dans l'arbre bronchique dans un milieu sans gravité [40].

II.B. Médicaments du système pulmonaire dans l'ISS

Parmi les médicaments présents dans l'ISS, aucun médicament n'est pris en prévention ou en traitement du déconditionnement du système pulmonaire dans ce nouvel environnement. Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées pour traiter des pathologies pulmonaires qui se déclareraient pendant le vol. Ces classes peuvent être des antibiotiques par voie générale ou des antihistaminiques par exemple, mais seuls trois médicaments concernent directement le système pulmonaire car ont une voie d'administration inhalée. Leur indication est l'asthme en traitement de la crise ou en traitement de fond [24] :

Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Bronchodilatateur	Proventil HFA® 90 µg, Aérosol doseur pour voie inhalée	Albuterol	Agoniste des récepteurs β-2 adrénergiques
Bronchodilatateur	Serevent® 50 µg Aérosol doseur pour voie inhalée	Salmeterol	Agoniste sélectif β-2 adrénergique
Antiinflammatoire corticostéroïdes	Flovent HFA® 220 µg, Aérosol doseur pour voie inhalée	Fluticasone	Antiinflammatoire par action sur récepteurs glucocorticoïdes

Tableau 2 : Liste des médicaments à visée pulmonaire de l'ISS [24].

De nouvelles pathologies pourraient se déclarer à l'avenir lors de missions lunaire ou martienne au niveau pulmonaire à cause de la très fine poussière de surface. Cette poussière s'infiltrerait dans les combinaisons et sont importées dans le module de voyage puis sont respirées par les membres d'équipages malgré les systèmes de ventilation. Cela peut conduire à des pneumoconioses ou des silicoses graves. L'utilisation de médicaments expectorants pourraient trouver sa place pour ce type de missions afin de retirer les particules fines des voies aériennes supérieures [15].

II.C. Procédure d'administration d'un médicament inhalé par aérosol-doseur

Parmi ces procédures, celle de la prise en charge d'une difficulté respiratoire avec administration de Proventil HFA est décrite selon le schéma d'administration suivant :

« *Administration Albuterol (Proventil HFA®) Inhalé*

Secouez l'inhalateur d'Albuterol (Proventil HFA®) pour mélanger le produit puis retirer le bouchon [Pack Médical Topique et injectable (Marron)].

Faites expirer complètement le patient et placez l'inhalateur dans la bouche.

Demandez au patient de commencer à inspirer lentement par la bouche, puis d'activer l'inhalateur.

Demandez au patient de retenir sa respiration pendant 8 à 10 secondes avant d'expirer.

Administrer une deuxième dose. »

II.D. Procédure d'administration d'adrénaline en injection intramusculaire

Dans ce manuel d'urgence, les astronautes peuvent avoir un rappel de la méthode d'injection intramusculaire d'épinéphrine (adrénaline) EpiPen® à l'aide d'un stylo auto-injecteur :

1. DEPLOYING AND USING EPINEPHRINE (EPIPEN)

- 1.1 Remove Epinephrine (EpiPen) from protective plastic tubing. (Figure 1)

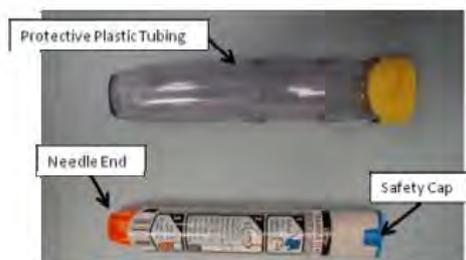


Figure 1.- Epinephrine (EpiPen).

- 1.2 Form a fist around Epinephrine (EpiPen) with thumb closest to safety cap.

- 1.3 Activate auto injector by pulling off safety cap. (Figure 2)

WARNING	
1.	Do not put fingers over needle end of Epinephrine (EpiPen) to prevent injection into finger.
2.	Do not give shot through clothing to prevent needle contamination.



Figure 2.- Activating Epinephrine (EpiPen).

- 1.4 Using a jabbing motion, press the needle end perpendicular to and firmly against patient's outer thigh until a click is heard or felt. Hold firmly against thigh for 10 seconds. (Figure 3)



Figure 3.- Positioning of Epinephrine (EpiPen).

- 1.5 Discard used Epinephrine (EpiPen) in original protective plastic tubing; secure in tube with Gray Tape and discard. Call MCC-H to request PMC.

- 1.6 Epinephrine (EpiPen) may be repeated every 20 minutes if symptoms recur or progress.

2. Go to [2.0.403 ALLERGIC REACTION](#), all (SODF: MED CL: EXAMS, PROCEDURES, AND TREATMENT).

Image 2 : Description dans le manuel de procédures médicales de l'ISS la méthode pour injecter un médicament à l'aide d'un stylo auto-piqueur.[24]

« 1.1 Retirer le stylo injecteur d'épinéphrine (EpiPen®) du tube protecteur en plastique.

1.2 Maintenir le stylo avec le poing en ayant le pouce proche du capuchon de sécurité

1.3 Activer l'injecteur automatique en retirant le capuchon de sécurité.

ATTENTION : 1. Ne pas mettre les doigts à l'extrémité du stylo où se trouve l'aiguille pour éviter une injection dans le doigt.

2. Ne pas administrer d'injection à travers les vêtements pour éviter la contamination des aiguilles.

1.4 Presser l'extrémité du stylo contenant l'aiguille perpendiculairement et fermement contre l'extérieur de la cuisse jusqu'à ce que un clic soit entendu ou ressenti.

Tener fermement contre la cuisse pendant 10 secondes.

1.5 Jeter le stylo injecteur d'épinéphrine (EpiPen®) usagé dans le tube de protection en plastique d'origine. Fixer avec du ruban gris et jeter. Appeler MCC-H pour demander PMC.

1.6 L'injection d'épinephrine peut être répétée toutes les 20 minutes si les symptômes réapparaissent ou progressent. »

III. Le système digestif

La machinerie complexe du système digestif est très sensible aux facteurs environnementaux et à l'homéostasie de l'organisme. Au travers des différentes missions en apesanteur, les équipes de recherche ont permis de cartographier les différentes anomalies digestives en vol. Le déconditionnement gastro-intestinal (GI) est lié à la durée du séjour. Plus le vol est long, plus le système GI se modifie. Très tôt et pendant les quelques premiers jours en apesanteur, il est relevé une forte incidence de nausées et vomissements essentiellement induit par les perturbations du système vestibulaire et signe d'un mal de transport. Cette pathologie d'origine centrale sera quand même décrite dans ce chapitre car le retentissement est digestif.

III.A. Déconditionnement progressif en microgravité

Selon Smirnov et Ugolev, en quelques jours de vol spatial, il apparaît une diminution de la soif liée à la diminution de rénine sanguine suite à la baisse de tension artérielle opérée par le système cardiovasculaire. Aussi, il est noté une diminution de l'appétit et de l'attrait gustatif lié à la diminution de sensibilité gustative et olfactive. D'autres symptômes apparaissent au fil du vol comme les flatulences, la sensation d'estomac remonté vers le diaphragme et une constipation [41].

Une batterie de tests, au travers des différents équipages, ont permis de mesurer l'impact de l'apesanteur sur l'organisme. Parmi les principaux tests, nous retrouvons les mesures d'excrétion d'enzymes digestives dans les urines et les selles, les mesures d'acidité gastriques, et des mesures glycémiques. Les résultats montrent une variation significative de l'acidité gastrique. Durant les 2 premiers mois il n'y a pas de modification, puis une diminution de l'acidité apparaît, et enfin, une hypersécrétion acide diminue le pH à plus long terme. La glycémie aussi présente un profil variable selon la durée du vol, diminuée au début puis augmentée avec la durée du vol. L'étude des organes digestifs secondaires ont permis de comprendre l'origine de ces variations. Les échographies ont montré un œdème pancréatique, une déformation de la vésicule biliaire, une atonie des canaux biliaires et enfin une hypertrophie hépatique à partir du 100ème jour environ [41].

Plus tard encore, la vidange gastrique ralentie et il apparaît une hypertrophie du pancréas. Tous les sujets ne répondent pas de la même manière au niveau du tractus digestif, un membre de l'équipage Mir a mesuré une accélération de la vidange vésiculaire et un remplissage rapide au cours du vol tandis qu'un autre membre présentait une vidange ralentie et une hypertonie des voies biliaires. De manières communes entre les astronautes, nous pouvons conclure au changement physiologique suivant d'un vol prolongé : hypersécrétion gastrique, fonction pancréatique endogène et exogène diminuée, perturbation de digestion, dépression de la

mobilité et de l'évacuation, engorgement veineux dans la cavité abdominale, hyperplasie hépatique et pancréatique par œdème, et atonie biliaire.

Au niveau enzymatique, nous pouvons noter la diminution de l'amylase salivaire et pancréatique. La diminution de l'activité glucidique coïncide avec l'augmentation de l'activité lipidique car l'organisme tend vers l'utilisation de graisse pour sa ressource principale en énergie. Ajouté à cela, des troubles de l'assimilation des protéines, graisses, et glucides [41]. L'impact psychologique sur le système digestif n'a pas été étudié en profondeur, mais il contribue à l'apparition de trouble digestif comme pourrait l'être un état de stress sur l'organisme sur Terre.

III.B. Médicaments du système gastrointestinal dans l'ISS

Les médicaments présents dans la pharmacie de l'ISS pour lutter contre les diarrhées, les constipations et les douleurs gastriques sont résumés dans le tableau suivant :

Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antidiarrhéique	Imodium® 2 mg VO	Lopéramide	activité anti sécrétoire et ralentisseur de transit
Laxatif	Dulcolax® 5 mg VO	Bisacodyl	Stimulant de la motricité et des sécrétions intestinales
Antigastralgique	Pepto Bismol® 262 mg VO	Sel de bismuth	Bactéricide sur H. pylori et stimule

			production de prostaglandines
Antigastralgique	Prilosec® 20 mg VO	Oméprazole	Inhibiteur de la pompe à proton
Antigastralgique	Zantac® 150 mg VO	Ranitidine	Antagoniste R-H2 à l'histamine

Tableau 3 : Liste des médicaments à visée digestive de l'ISS [24].

III.C. Le mal de transport spatial

III.C.1. Physiopathologie

La plainte la plus représentée dans les vols spatiaux est le mal des transports, même si la pathologie n'est pas d'origine gastro-intestinale, elle se traduit par des nausées et vomissements. La base des traitements sont symptomatiques et visent à créer une dépression du centre nerveux du vomissement au niveau du tronc cérébral.

Le mal des transports spatial, appelé « space motion sickness » (SMS) en anglais, est induit par le mouvement. Les principaux symptômes sont les suivantes : gênes gastriques, nausées, vomissements, pâleurs, transpirations froides, salivations, tachypnées, éructations, fatigues, somnolences et libération d'hormones de stress [42].

Après une étude de 24 vols de navettes spatiales soit 85 astronautes, l'incidence des SMS a été évaluée à 67% dont 13% sévères [43]. Cette pathologie est contraignante pour les membres d'équipages qui subissent un affaiblissement général pendant les 3 premiers jours du vol, cela correspond à la période de transition entre un environnement avec gravité et un environnement sans gravité. Les liquides émis semblent plus clairs, contenant de la nourriture non digérée. Les vomissements sont soudains, sans bruits intestinaux ni nausées prodromiques,

signe de la faible motilité gastro-intestinale [19], [44]. Chez certain astronautes, ces symptômes ont été accompagnés d'un manque d'initiative, de léthargie et d'apathie. Ce mal des transports est caractérisé de débilitant [19].

Il y a de nombreux effets néfastes à ces maux par rapport au comportement, au bien-être, et à l'humeur des astronautes. Il y a aussi un risque important d'incidents au cours d'une activité extravéhiculaire, car les diminutions des performances physiques et mentales ainsi que le risque d'un vomissement dans la combinaison EVA sont des situations potentiellement mortelles. Les sorties EVA ne sont donc pas programmés les premiers jours de mission. Le problème reste majeur en cas d'urgence spécifique [42].

Le cas très intéressant d'un astronaute ayant subi un fort mal de transport spatial a été rapporté par écrit depuis le témoignage oral enregistré au fil de sa mission, jour après jour jusqu'au retour sur Terre. La symptomatologie et les conséquences de cette pathologie en vol sont fidèlement retranscrites. Il y est décrit notamment la fréquence de vomissement au cours du vol, la sévérité des symptômes sur une échelle de 0 à 20, les traitements et les comportements de l'astronaute en vol pour lutter contre le SMS, les incapacités qu'il a subi pour ses activités de base comme retirer sa combinaison et ses activités plus complexe de missions ainsi que l'aide et le support de ses coéquipiers¹ [45].

L'origine physiopathologique serait à la fois un conflit sensoriel entre les signaux réels et les signaux anticipés et à la fois une perturbation des pressions intracrâniennes. Le système vestibulaire et le système visuel seraient en inadéquation sur les informations émises au système nerveux central (SNC) sur la position du corps. Par ailleurs la pression exercée sur les pieds est détectée par des propriocepteurs permettant au SNC de repérer la position du corps dans l'espace. En microgravité les capteurs de pression sont comme déconnectés. Il y a contradiction entre les récepteurs de position, c'est cette perturbation sensori-motrice qui serait à l'origine des SMS [42]. Il y a toutefois une adaptation physiologique de la réponse aux stimuli car après cette

¹ A Case Study of Severe Space Motion Sickness Millard F. Reschke; Scott J. Wood; Gilles R. Clément[45]

phase de quelques jours il y a disparition du SMS. La perturbation des pressions intracrâniennes viendrait des congestions capillaires due à l'absence de gravité et au remaniement des pressions hydrostatiques, de l'élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien et de l'augmentation des pressions de l'oreille interne [46].

III.C.2. Traitements pharmacologiques

Le mal des transports sur terre et dans l'espace est principalement traité par des médicaments. Ils neutralisent totalement ou partiellement des symptômes, d'autant plus s'ils sont pris en prévention. Malgré tout, ces médicaments ont une large action sur le corps et ne sont donc pas dénués d'effets secondaires indésirables.

Physiologiquement, le centre de vomissement médullaire répond aux divers médiateurs du SNC, par la dopamine et la sérotonine essentiellement mais aussi par l'histamine sur les récepteurs muscariniques du système vestibulaire.

Les traitements antiémétiques sont relativement nombreux mais tous ne seront pas parfaitement adaptés à ces vomissements induits par le mouvement. La famille des sétrons utilisées dans les vomissements chimio-induit est très efficace dans son indication mais assez peu dans les vomissements des transports, il est assez étonnant de le voir présent dans la pharmacie de l'ISS. Le choix des médicaments dans la pharmacie spatiale est crucial pour optimiser la pharmacie et le traitement des astronautes.

Par ailleurs, les nausées et vomissements sont deux symptomatologies distinctes qui peuvent être traitées par des molécules distinctes. L'ondansétron est une molécule empêchant les vomissements mais les nausées peuvent persister.

Les molécules utilisées sont des antihistaminiques principalement (cyclizine, méclizine, diphenhydramine par exemple) qui ont un mécanisme d'action plus large, car peu sélectif, que

celui sur récepteurs H1 à l'histamine. Leur propriété anticholinergique a une place prépondérante dans le mécanisme d'action qui est recherché ici. Beaucoup de ces molécules antihistaminiques traversent la barrière hématoencéphalique et sont alors sédatives, ce qui peut aider au traitement antiémétique mais qui constitue aussi un effet indésirable. Un anticholinergique a aussi été beaucoup utilisé, la scopolamine. Il s'agit d'un antagoniste muscarinique et antihistaminique qui agit rapidement, en 30 minutes, pour une protection de 4 heures. Mais c'est aussi une molécule à forte tendance sédative. En 2007, la NASA a recommandé l'utilisation de prométhazine en intramusculaire (IM) pour prévenir et traiter le SMS. La forme injectable est très utile dans le cadre des vomissements car un comprimé pris par voie orale (VO) peut être vomis dans les minutes qui suivent l'administration. La prométhazine est moins sélective que la scopolamine, elle a une action antidopaminergique supplémentaire. La molécule provoque aussi une sédation et il a été démontré qu'elle accentue l'hypotension orthostatique [42].

Pour pallier aux effets sédatifs provoquant somnolences, pertes de concentrations, diminutions de performances cognitives, des combinaisons de molécules antiémétiques et psychostimulantes ont été utilisées (association avec dexamphétamine ou caféine ou éphédrine par exemple) [42].

La scopolamine n'a finalement pas été retenue à long terme à cause de la variabilité interindividuelle de son efficacité, 20 à 30% d'inefficacité, de ses effets secondaires (sécheresse buccale, troubles accommodation oculaire et somnolence surtout) et de l'effet rebond à l'arrêt du traitement [19], [47]. Mais elle pourrait finalement retrouver sa place de traitement de choix du mal des transports grâce à une nouvelle formulation sous la forme d'un spray nasal pour une action rapide (muqueuse nasale richement vascularisée et ayant un accès direct au SNC), en évitant le métabolisme intestinal et hépatique tout en limitant les effets indésirables [48].

Sur la liste des médicaments présents dans la pharmacie de l'ISS, nous retenons pour l'indication du mal de transport spatial :

Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antinaupathique	Diamox® 250 mg VO	Acetazolamide	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique effet antisécrétoire sur les plexus choroïdes réduisant la formation du LCR
Antiémétique	Antivert® 25 mg VO	Méclizine	Antihistaminique anticholinergique sédatif
Antiémétique	Benadryl® 25 mg VO et 50 mg/mL IM	Diphenhydramine	Antihistaminique anticholinergique sédatif
Antiémétique	Zofran® 8 mg VO	Ondansétron	Antagoniste sérotoninergique
Antiémétique	Phenergan® 25 mg VO et 25mg/mL IM	Prométhazine	Antidopaminergique, antihistaminique anticholinergique sédatif

Tableau 4 : Liste des médicaments antiémétique de l'ISS [24].

IV. Le système musculo-squelettique

Le système musculo-squelettique des vertébrés est composé d'articulations rigides grâce aux os, et mobiles, grâce aux muscles contractiles. Ce système utilise les forces mécaniques pour créer sa structure. Très malléable, il s'adapte rapidement aux forces auquel il est soumis pour être en équilibre entre les besoins nécessaires et les ressources apportées. Sur Terre, le système est en permanence sous la contrainte de la force de gravité, particulièrement au niveau des muscles posturaux. A cela, s'ajoutent les efforts physiques quotidiens qui mettent en tension les os et les muscles du corps en général. Dès lors, un milieu sans gravité provoque un déconditionnement du système musculo-squelettique par le remodelage qu'il impose [16]. Par ce déconditionnement, le système devient fragile par rapport à une vie sous gravité. Le retour sur Terre ou sur une planète à gravité importante, comme Mars, pourrait conduire à un risque de blessure et de fracture élevé [49]. Les contre-mesures sont alors indispensables pour préserver ce système physiologique.

IV.A. Déconditionnement en microgravité

IV.A.1. Le système osseux

La structure osseuse se crée sous la contrainte de force mécanique liée à la gravité et à l'action du système musculo-squelettique lors des mouvements. Elle donne la forme générale du corps, et a des fonctions de protections (comme la boîte crânienne, le pelvis, le thorax) et des fonctions mécaniques (os impliqués dans une articulation). Le tissu osseux est un réseau de cellules (ostéocytes) imbriqués dans une matrice minérale de cristaux impurs d'hydroxyapatites et un réseau de fibre de collagène formé par les ostéoblastes. Le système osseux est dynamique dans sa création et dans sa destruction (aussi appelée la résorption). Cette dernière est permise par des cellules spécialisées, les ostéoclastes. Ainsi le système osseux est capable de se

remodeler pour rester à jour des contraintes qui lui sont imposées. Une zone fortement sollicitée se renforce et inversement elle se raréfie pour une zone qui est peu utilisée. Le remodelage constant est soumis aux forces extérieures, mais aussi par les apports nutritionnels, les hormones et les concentrations d'ions plasmatiques (calcium, phosphate) [16], [19].

En l'absence de gravité, les astronautes subissent rapidement, dès quelques jours, les premiers remodelages osseux, sans conséquences sur la vie en apesanteur au quotidien dans les premiers temps car ce sont des adaptations à la nouvelle condition. Le travail de muscles posturaux et mécaniques diminuent, les premiers os atteints sont donc les os porteurs (fémurs, vertèbres lombaires) et les autres os des membres inférieurs car ils perdent les impacts liés à la marche. Ce sont les zones trabéculaires spongieuses qui sont les plus touchées, les zones corticales le sont aussi mais dans une moindre mesure. Cela aura des conséquences à long terme après un retour sur Terre car ces zones sont plus difficilement re-structurables [16].

Sans ces contraintes de forces, l'os perd de son activité intrinsèque qui lui permet de développer, réparer et renouveler sa structure. Il y a activation oséoclasique et ainsi une déminéralisation osseuse avec relargage de calcium [16]. Le calcium et le phosphate sont les minéraux les plus présents dans les os, mais c'est aussi une zone d'échange d'autres minéraux avec le reste de l'organisme pour maintenir l'homéostasie. Les premières analyses du système osseux ont montré une calciurie augmentée (augmentation de 60 à 70% de la perte de calcium urinaire et fécale), et une augmentation de marqueur de résorption. La balance calcique est négative, l'os relargue plus qu'il ne fixe de calcium. Une perte de 20% de masse osseuse a été décelée dans les zones basses du corps pendant un vol de 6 mois, la perte de masse osseuse perdue après le retour à la gravité pendant plusieurs mois [19].

Par ailleurs les faibles expositions à la lumière du soleil dans cet espace clos diminuent les taux de vitamine D3 permettant l'absorption de calcium et de phosphore au niveau intestinal et leur réabsorption au niveau rénal. La faible exposition à la lumière participe ainsi à la

diminution du remodelage osseux. Les taux d'hormones parathyroïdiennes participant activement à construire l'os ont été relevés diminués or participent à l'absorption de calcium et à la synthèse de vitamine D3 [50].

La perte de la densité minérale osseuse (DMO) est graduelle (1% à 2% par mois). Le risque le plus important de cette perte osseuse est le risque de fracture lors d'un retour à la gravité ou même lors d'un effort intense en EVA. Il est 5 fois plus élevé qu'une personne sur Terre. Le risque de fracture est significativement plus élevé au-delà d'une perte de DMO de 15%. Par ailleurs la libération de calcium conduit à sa forte concentration sanguine et rénale provoquant des lithiases rénales [51].

Le déconditionnement est d'autant plus important que la durée des missions est longue. Il s'apparente à une ostéoporose par la diminution de la densité minérale osseuse DMO, c'est en cela que ce déconditionnement est usuellement appelé ostéoporose spatiale. Sans contre-mesures, la perte est trop importante pour les longs vols spatiaux. Après retour sur Terre, la récupération de la densité est longue, bien plus que le vol lui-même, elle est retrouvée comme à une valeur d'avant-vol après 3 ans voire jamais tout à fait la même, de plus l'os peut garder une structure et une minéralisation différente [16].

IV.A.2. Le système musculaire

Le muscle squelettique est composé de cellules cylindriques appelées fibres composées de myofibrilles (unité de contraction), de mitochondries qui synthétisent l'énergie, et de réticulum endoplasmiques qui régulent le calcium. De manière schématique, il y a deux types de fibres, un type lent pour la contraction de faible puissance mais prolongée dans le temps et la fibre rapide pour une contraction puissante, immédiate, mais de courte durée.

Les muscles posturaux sous gravité font l'objet de contractions excentriques c'est-à-dire que les fibres se contractent mais s'allongent en longueur. Cette contraction nécessite plus de force que la contraction isométrique où le muscle se raccourcit pendant la contraction. Lorsque l'organisme est mis dans un environnement sans gravité, les contractions excentriques ne se produisent plus car les muscles posturaux ne sont plus sollicités. Par ailleurs en microgravité les muscles ne subissent plus autant de mobilisation par les astronautes que sur Terre dans leur quotidien. Cette inactivité et les changements métaboliques des processus de constructions et de dégradations des fibres participent à l'atrophie musculaire dès les premiers jours (5 à 8 jours) d'apesanteur. Une activation catabolique est détectée sur la base de l'augmentation de l'excrétion de créatinine, d'urée, de calcium, de magnésium et de phosphate. Sans contre-mesures cette atrophie représente une perte de 10 à 15% sur les vols courts et jusqu'à 50% sur des vols longs [52]. Il y a perte de masse, de volume, de puissance, de force et de tonus musculaire et de capacité de charge de travail. Le nombre de fibres lentes, et de chaînes lourdes de myosine diminue au profit de fibres intermédiaires. Les pertes musculaires sont présentes alors même que les astronautes pratiquent deux heures d'activité physique six jours par semaine. Le risque d'un déconditionnement musculaire est surtout important lors d'un retour à la gravité où les faiblesses musculaires diminuent le taux d'oxygénation (diaphragme), le flux sanguin (cœur), le maintien de la station debout, et provoque les troubles moteurs (muscles posturaux) [16].

IV.B. Traitements pharmacologiques

L'exercice physique seul n'a pas réussi à être une contre-mesure suffisante, elle atténue les pertes osseuses et musculaires mais ne les prévient pas totalement. A ce jour, aucun traitement pharmacologique de fond n'est pris en prévention ni en contre-mesure du déconditionnement musculo-squelettique. Toutefois, de nombreux essais ont été menés pour

évaluer les multiples classes pharmacologiques ayant une indication sur ce système et envisager de les utiliser pour de longs voyages spatiaux. La voie pharmacologique ne sera pas la seule contre-mesure du déconditionnement. L'association de l'alimentation, de l'exercice physique et des traitements pharmacologiques sera probablement une voie d'avenir.

IV.B.1. Traitements possibles de l'ostéoporose spatiale

IV.B.1.a. Biphosphonates

La classe pharmacologique des biphosphonates est très répandue dans le traitement de l'ostéoporose. La diminution de la résorption osseuse se fait par inhibition de l'activité ostéoclasique en se fixant sur les sites de résorption des ostéoclastes. Cette classe de molécule augmente la DMO et diminue le risque de fracture. De plus elle contribue à lutter contre le calcium urinaire ce qui fait de cette classe un bon candidat pour le vol spatial. Une étude a montré que l'alendronate associé à l'activité physique sur 5 mois de vol dans l'ISS a permis de diminuer l'impact du déconditionnement osseux sur tous les paramètres modifiés dont la DMO et la perte de zone trabéculaire [53]. Néanmoins, cette classe pharmacologique possède des effets indésirables d'autant plus graves s'ils se déclarent en milieu hostile et peu médicalisé : effets irritants et ulcères de la muqueuse oeso-gastro-intestinale, ostéonécroses de la mâchoire, fractures fémorales. Il y a une large possibilité de molécules dans cette classe pharmacologique, elles se distinguent sur leur puissance, leur dosage, leur voie et leur fréquence d'administration. Cela offre de quoi entreprendre des études permettant de trouver le bon équilibre à leur utilisation en contre-mesure du déconditionnement osseux.

IV.B.1.b. Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes

Agoniste des récepteurs aux oestrogènes au niveau osseux, le raloxifène est utilisé sur Terre pour ralentir la résorption osseuse d'une femme ménopausée ostéoporotique. Selon Siu et Al. [54], l'utilisation de raloxifène a été concluante chez les rats en simulation d'apesanteur.

IV.B.1.c. Complémentation en vitamines et minéraux

Afin d'aider le tissu osseux à maintenir son architecture, l'association d'une thérapie pharmacologique et physique s'accompagnera d'un apport quotidien de calcium et de vitamine D3 au travers de l'alimentation ou de médicaments. Ces composés sont essentiels à la construction osseuse et limite la résorption. Ils sont quotidiennement prescrits sur Terre pour limiter les pertes osseuses. Ils ont montré leur efficacité en vol en étant accompagné d'exercices physiques [50], [55].

IV.B.1.d. Autres molécules non testées en situation de microgravité

Une molécule a pour objectif de mimer une parathormone endogène qui régule le calcium et le phosphate des os de l'organisme : la tériparatide. Il s'agit d'un peptide correspondant aux 34 premiers acides aminés de cette hormone. Cela lui confère les propriétés d'absorption de calcium intestinal et de réabsorption tubulaire rénale lorsqu'elle est donnée à de faible taux de façon chronique. Elle a des propriétés de résorptions si elle est donnée en bolus à plus forte dose, elle empêche aussi la réabsorption de phosphate au niveau rénal. Cette molécule n'est pas sans contrainte pour une utilisation spatiale, la conservation se fait entre 2 et 8° et l'administration en injection. Les effets indésirables qui sont un frein à son utilisation dans l'espace sont l'hypercalcémie, les crampes, et l'hypotension dans les heures qui suivent l'administration.

Autre molécule à explorer, la calcitonine. Cette molécule a l'avantage de pouvoir être utilisée en spray nasal [56]. Très récemment, une étude a publiée l'effet de la mélatonine sur le système osseux en microgravité. Le traitement à la mélatonine a stimulé de manière significative la sécrétion de calcitonine. Selon les auteurs, la mélatonine serait une piste à explorer pour sa propriété antiostéoporotique spatiale [57].

Selon une étude sur des souris [58], l'ocytocine ne serait pas seulement impliquée dans la lactation et les liens sociaux, elle régulerait la DMO en stimulant la différenciation des ostéoblastes. Mais il stimule aussi les ostéoclastes par plusieurs voies de signalisation dont celle par RANKL. Par ailleurs l'ocytocine inhibe la résorption osseuse par lyse d'ostéoclastes [19], [58]. Elle pourrait être un nouveau levier à explorer dans le traitement de l'ostéoporose spatiale.

Un traitement contre l'ostéoporose consiste à exploité le signal moléculaire induit par le ligand « receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand » (RANKL) sur les récepteurs RANK permettant de stimuler la formation (différenciation) et la survie des ostéoclastes. Le but est alors d'empêcher RANKL d'agir sur son récepteur pour bloquer la cascade réactionnelle de cette résorption et ralentir la dégradation de l'os. Le chef de file de cette classe pharmacologique est le dénosumab, anticorps monoclonal humain spécifique de RANKL [19], [59]. L'utilisation de la voie des RANKL, au même titre que les biphosphonates ou la tériparatide par exemple, doit faire l'objet d'études de sécurité avant de pouvoir être utilisées sur les longs trajets spatiaux.

IV.B.2. Traitements possibles de l'atrophie musculaire spatiale

IV.B.2.a. Testostérone et dérivés

La testostérone est connue et utilisée depuis de nombreuses années pour encourager la croissance de muscle volumineux. Mais cette utilisation a montré aussi de nombreux effets indésirables. Mis en regard des bénéfices de l'utilisation de cette hormone pour un astronaute

la balance bénéfice/risque pourrait être défavorable. Les effets indésirables affectent les testicules, la prostate, la peau, les os, les phanères et l'équilibre lipidique. En revanche beaucoup de ces effets indésirables sont liés à des doses importantes d'hormones utilisées. Par ailleurs, des rats étudiés après un vol spatial ont montré une baisse de testostérone ce qui pourrait participer à la perte musculaire. Une utilisation raisonnée et adaptée au vol spatial peut être envisagée pour atténuer le déconditionnement musculaire. Une étude au sol en alitement a montré qu'elle préservait la masse musculaire, l'équilibre azoté, mais la perte de force musculaire était toujours présente [60]. Cette voie peut être envisagé chez l'homme mais restera impossible chez la femme astronaute qui ne pourra pas bénéficier d'un apport sans contrainte de type effet virilisant et de type dérèglement hormonal avec irrégularité du cycle menstruel.

IV.B.2.b. Supplémentation nutritionnelle en acides aminés

La contre-mesure nutritionnelle par les acides aminés a montré une efficacité contre la perte des fibres musculaires lentes, mais n'a pas eu d'effets sur les fibres rapides. L'apport en acides aminés présente un bénéfice sur le maintien de la masse musculaire mais laisse un déficit sur la force musculaire [61].

IV.B.2.c. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes non testés en microgravité

De la même manière que le raloxifène agit sur les récepteur aux oestrogènes, il est possible d'utiliser un analogue de testostérone pour stimuler les récepteurs aux androgènes. L'effet anabolisant reste présent mais spécifiquement sur les muscles et n'atteint donc pas les autres organes comme le foie ou les reins et pouvant conduire a des effets indésirables. Des rats orchidectomisés traités par 19-Nor-4-androstène-diol ont eu une augmentation de masse

musculaire sans hypertrophie de la prostate. Des tests pour une application spatiale restent à effectuer.

V. Le système nerveux central

Le mal des transports et l'insomnie représentent les deux plus importantes sources à l'origine de la prise de médicaments par les astronautes. Parmi tous les traitements pharmacologiques, 92% des médicaments pris sont en vue de corriger ces problématiques [62]. Le mal du transport spatial est surtout un problème lié au système vestibulaire mais il engendre des symptômes gastro-intestinaux, cette partie est traitée dans un chapitre précédent. Nous nous concentrerons alors dans ce chapitre à la problématique de l'insomnie. De plus, une autre partie pathologique du SNC qui peut nécessiter la prise de médicament est celle de l'anxiété / dépression. Cet aspect sera aussi abordé dans ce chapitre.



Image 3 : L'astronaute Chris Hadfield nous présente sa cabine personnelle et la façon dont il dort dans l'ISS [63].

V.A. Physiopathologie de la perte du sommeil

Selon les théories les plus élaborées, le sommeil est un état de récupération d'énergie, un moment de synthèse protéique, d'élimination des déchets et de création de synapses pour l'apprentissage et la mémoire. C'est un état unique d'inconscience contrôlée dont la restriction provoque un risque pour la santé et pour les performances [19]. Physiologiquement, le sommeil est synchronisé avec le rythme circadien qui a une période pure, sans influence extérieure, de 25 heures. Par notre mode de vie, les stimuli environnant, la lumière en grande majorité, fixent une période différente et rythment nos journées et nos nuits au quotidien sur Terre [64].

La NASA recommande 8 heures de sommeil mais les équipages successifs ont montré que les durées de sommeil sont finalement plus courtes, environ 6 heures [19], [63]. L'adaptation physiologique à une vie en apesanteur aurait pu expliquer le moindre besoin de sommeil car selon les recherches effectuées dans la station spatiale Mir, les étapes du sommeil semblent respectées mais varient dans le moment et la durée [65]. Toutefois, les astronautes déclarent souffrir de fatigue et d'insomnie ce qui est le signe d'un caractère anormal du sommeil. L'environnement d'un astronaute est très peu lumineux, l'éclairage ambiant est de l'ordre de 10 à 100 lux alors que un individu au sol en journée reçoit entre 10 000 et 30 000 lux. Dans la cabine de pilotage la plus exposée à la lumière du soleil, il y a des cycles de journée de 90 minutes. L'organisme d'un astronaute pourrait interpréter à tort les signaux circadiens et provoquer des difficultés d'endormissement et des sensations de fatigue. Une étude sur le sommeil dans les navettes spatiales a mise en évidence que les membres d'équipage de ces vols ont subi des troubles du rythme circadien, des insomnies, et une baisse de performances intellectuelle [66]. Sur Terre, les individus peu exposés à la lumière extérieure peuvent souffrir de manière semblable au déséquilibre du cycle circadien se traduisant par des insomnies et des dépressions. Cette exposition à la lumière permet la production d'acide rétinolique par la rétine et influence l'expression de gènes affectant d'autres cascades réactionnelle du métabolisme. Le

cycle du sommeil est important pour la physiologie du reste de l'organisme, il est lié à d'autres fonctions sur le plan endocrinien, métaboliques et inflammatoires [64]. Il agit par exemple sur la vigilance, la température corporelle, la pression artérielle, la concentration d'hormone, le fonctionnement du système immunitaire, l'humeur, etc...[19]

La fatigue qui est engendrée dans un équipage en apesanteur est un risque très important d'échecs de missions et d'accident potentiellement grave. Il y a réduction de performance pour des tâches banales mais aussi en cas d'urgence. Chaque étude visant à comprendre les problèmes de sommeil déclare l'importance et la nécessité de proposer des contre-mesures efficaces et sûres pour les astronautes contre l'insomnie [67].

V.B. Traitements pharmacologiques

V.B.1. Benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines comme le témazépam ou de diazépam ont fait parties des premières molécules testées en vol. Elles fonctionnent en tant qu'agonistes des récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique (GABA), appelés récepteurs GABA-A, et donc inhibitrices du SNC. Néanmoins, les apparentés aux benzodiazépines comme le zolpidem (Ambien[®]) ou le zaleplon (Sonata[®]) apparus quelques années après ont supplanté les benzodiazépines pures et sont très largement privilégiées dans l'indication de l'insomnie grâce à leurs plus faibles effets indésirables, à type de confusion et de dépendance par exemple. Par ailleurs une étude montre que l'utilisation de témazépam aggrave l'hypotension orthostatique au retour d'un vol spatial [68]. L'avantage d'utiliser le zolpidem ou le zaleplon est l'efficacité dans la phase d'endormissement, la réduction du nombre de réveils, et l'augmentation de la durée totale et de la qualité du sommeil. Leurs courtes demi-vies de 3 et 1.5 heures respectivement leurs permettent de minimiser les effets résiduels au réveil après une nuit complète.

Les effets indésirables restent toutefois présents et graves en cas de surutilisations et/ou surdosages. Les effets secondaires psychiatriques fréquents sont les hallucinations, l'agitation, les cauchemars, la dépression. Le risque de détresse respiratoire est toujours présent chez les apparentés aux benzodiazépines en cas de surdosage ainsi que la dépression profonde du SNC allant jusqu'au coma.

V.B.2. Antihistaminiques sédatifs

Parmi la grande famille des antihistaminiques, de nombreuses molécules (les premières générations essentiellement) ont une action sédatrice grâce à leur passage à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) et leur action sur le SNC. Dans l'indication de l'insomnie, les molécules utilisées dans l'ISS font partie des premiers antihistaminiques créés, la diphenhydramine (Benadryl[®]) créée en 1943 par George RIEVESCHL et la prométhazine (Phenergan[®]) par Paul CHARPENTIER en 1947 [24]. Par ailleurs, c'est cette dernière molécule qui ouvrira la voie au premier neuroleptique en 1952 avec la chlorpromazine. Quelques années après la prométhazine, en 1949, la cyclizine fait son apparition. Cette molécule sera la base du traitement contre le mal des transports durant les missions Apollo grâce à son effet sédatif plus léger que les précédentes molécules mais surtout grâce à sa faible sélectivité qui lui confère alors des propriétés anticholinergiques, donc antiémétiques [15].

V.B.3. Régulateurs du cycle du sommeil

La mélatonine est une hormone endogène synthétisée par la glande pinéale et par la rétine en réponse à l'obscurité. Son rôle physiologique est de réguler les cycles chronobiologiques de l'organisme. Elle peut être apportée de façon exogène par un médicament ou par un complément alimentaire mais elle n'est pas considérée comme un hypnotique à

proprement parlé. Elle contribue dans le cadre de l'insomnie à réajuster un cycle de sommeil perturbé.

D'autres molécules qui sont récemment apparues en essai sur l'homme et le rat sont le ramelteon et l'agomélatine qui agissent selon le même principe que la mélatonine en tant qu'agoniste des récepteurs à la mélatonine. Cette action sur le cycle du sommeil a été démontrée et permet à des travailleurs sur Terre de minimiser l'impact du décalage horaire sur l'humeur et le sommeil [69]. Ces molécules pourraient être présentes dans le kit médical d'un long voyage spatial pour offrir une stratégie thérapeutique supplémentaire avant l'utilisation de benzodiazépines et de leurs effets indésirables comme la somnolence diurne et le risque de surdosage [69], [70].

V.C. Problématique d'une somnolence diurne

L'un des enjeux suite à la prise d'hypnotique est de permettre au patient de retrouver un sommeil réparateur en vue de diminuer sa fatigue et sa baisse de concentration diurne. Un effet secondaire et indésirable est le maintien de l'effet hypnotique sur les heures d'activités. En apesanteur, l'équipage doit pouvoir être opérationnel dans les meilleures conditions à n'importe quel moment. L'utilisation d'hypnotique est donc un risque d'échec d'une procédure d'urgence. Plusieurs molécules pharmaceutiques à bord peuvent être utilisées pour contrebalancer l'effet d'un hypnotique ou bien pour lutter contre la fatigue liée à la perte du sommeil lorsque celle-ci n'est pas traitée.

V.C.1. Recours aux psychostimulants

Déjà utilisée en traitement standard contre la fatigue et en psychostimulant au début des missions spatiales, la dextroamphétamine aurait sa place dans un réveil d'urgence après une prise de sédatif mais elle nécessite 2 ou 3 jours pour un retour à un cycle de sommeil nominal. Le risque d'une utilisation trop fréquente conduit à une accoutumance, une dépendance et peut nuire à la capacité intellectuelle de l'individu [71].

La caféine (Vivarin® et café soluble) présente dans les 2 deux formes dans l'ISS, est un antagoniste de l'adénosine, son effet est psychostimulant et reconnu [72], [73]. La caféine améliore les performances mais ses effets sont moins stables et plus courts dans le temps que la dextroamphétamine [74]. Par ailleurs un effet secondaire contraignant en apesanteur est l'augmentation de la diurèse [19].

Le modafinil (Provigil®) est un psychostimulant car il réduit la libération de GABA [75]. Toutefois des études ont montré que la prise de ce stimulant ne rétablissait pas la prise de risque d'un astronaute à son état initial contrairement à la dextroamphétamine [76].

V.C.2. Recours à un antidote aux benzodiazépines

Le flumazenil est un antagoniste des récepteurs GABA-A. Ces récepteurs sont aussi la cible des benzodiazépines et apparentées. Par compétition, le flumazenil s'oppose rapidement aux effets sédatifs des benzodiazépines en 1 à 2 minutes pour des concentrations équimolaires et est alors considéré comme antidote de ces molécules. La limite à son utilisation est sa faible demi-vie (40 à 80 minutes), c'est-à-dire que les effets disparaîtront avant l'élimination totale de la benzodiazépine ingérée. Sa forme injectable est un frein à son utilisation dans l'environnement spatial. Il reste néanmoins essentiel d'emporter un tel médicament en ayant

connaissance de prise régulière de zolpidem par l'équipage, par simple précaution, pour avoir un traitement du surdosage en benzodiazépine.

V.C.3. Médicaments hypnotiques et psychostimulant dans l'ISS

Pour résumer, à bord de l'ISS, à la date du 21 mars 2016, nous pouvons retrouver différentes stratégies permettant de lutter contre les insomnies ou la fatigue associée :

Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Hypnotique	Ambien® 10mg VO	Zolpidem	Apparenté aux benzodiazépines
Hypnotique	Sonata® 10 mg VO	Zaleplon	Apparenté aux benzodiazépines
Antihistaminique	Benadryl® 25mg VO	Diphénhydramine	Antihistaminique sédatif
Antihistaminique	Phenergan® 25mg VO et 25mg/mL IM	Prométhazine	Antihistaminique sédatif
Régulateur rythme circadien	Melatonin® 3mg VO	Mélatonine	Agoniste récepteurs à la mélatonine
Stimulant	Vivarin® 200mg VO	Caféine	Antagoniste de l'adénosine
Stimulant	Provigil® 200mg VO	Modafinil	Anti-gabaergique

Tableau 5 : Liste des médicaments hypnotiques et psychostimulant de l'ISS [24].

V.D. Pathologies psychologiques

V.D.1. Troubles de l'humeur

Contrairement à la plupart des pathologies traitées jusqu'à présent, les désordres psychologiques et psychiatriques ne relèvent pas de la conséquence directe de l'absence de gravité mais de l'isolement, du stress et des troubles du sommeil inhérents au mode de vie dans le module de voyage. Les problèmes psychologiques peuvent être des réactions psychosomatiques, irritabilités, stress aigus, stress post traumatiques, troubles anxieux, paniques, agitations, asthénies, troubles de l'humeur, troubles de la pensée, changements de personnalité, dépressions...[77]

Les multiples milieux de vie isolés sur Terre permettent d'anticiper les problèmes d'ordres psychologiques qui peuvent apparaître dans l'espace, dans ce milieu confiné et lointain. Une expérience sur Terre menée par la Russie pour reproduire de confinement d'un voyage vers Mars a montré sur 520 jours d'expérience que 16% des membres d'équipage présentaient des symptômes dépressifs et 50% des symptômes de confusions. 33% ont eu des troubles du comportement. Avant d'embarquer pour un vol spatial, des évaluations psychologiques permettent de dépister des pathologies ou des problèmes de comportement pour écarter le risque de décompensation pathologique pendant le vol. Malgré tout, lors des programmes spatiaux, des équipages se sont montrés hostiles et irritables envers le centre de contrôle sur Terre. Un autre problème entre 2 astronautes, en 1982, ont conduit à un auto-isolement de l'un d'entre eux à cause d'une humeur dépressive et d'une friction avec un coéquipier lors de la mission russe Salyut 7 de 211 jours [78]–[80].

V.D.2. Médicaments psychotropes dans l'ISS

A bord de l'ISS, à la date du 21 mars 2016, nous pouvons retrouver différents psychotropes (en plus de ceux précédemment cités pour traiter l'insomnie) :

Classe thérapeutique	Médicament, Dosage, Voie adm.	Principe actif	Mécanisme d'action
Antipsychotique	Abilify® 5mg VO	Aripiprazole	Neuroleptique atypique
Anxiolytique	Ativan® 1mg VO	Lorazépam	Benzodiazépine
Anxiolytique	Valium® 5mg/mL IM	Diazépam	Benzodiazépine
Antidépresseur	Zoloft® 50mg VO	Sertraline	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS)
Antidépresseur	Effexor® 75mg VO	Venlafaxine	Inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNa)

Tableau 6 : Liste des médicaments psychotropes de l'ISS [24]

En raison du risque potentiel d'abus de ces médicaments, un plan de surveillance rigoureux doit être mis en place et des consultations médicales devront évaluer les effets de ces médicaments dans l'espace pour réévaluer le traitement en ce qui concerne la balance bénéfique/risque et la posologie [81].

Au vu des changements physiologiques temporaires ou permanents sur presque tous les systèmes du corps et l'apparition de pathologie lors des voyages spatiaux, il est nécessaire pour l'équipage de partir avec une pharmacie complète et exploitable. Néanmoins, les effets des

médicaments pris en apesanteur ont parfois été jugés inefficaces. Par exemple, dans une grande étude sur le sommeil à bord des navettes spatiales, 17% des nuits ayant eu recours à un hypnotique ont nécessité une dose supplémentaire au cours de la même nuit [67]. La raison provient probablement des perturbations des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques conséquent aux changements physiques du corps. La prise en compte de ces altérations dans la prise en charge thérapeutique est primordiale pour assurer l'efficacité et l'innocuité des médicaments pris en apesanteur.

PARTIE II

LA PHARMACOCINETIQUE EN

APESANTEUR

I. Introduction à la pharmacocinétique

De manière générale, nous nous interrogeons sur l'effet du médicament sur l'organisme mais nous devons aussi nous poser la question de l'effet de l'organisme sur le médicament, partie indispensable de l'étude pharmaceutique. Pour cette thèse, nous aurons à nous poser la question : l'organisme en apesanteur a-t-il les mêmes effets sur le médicament que sur Terre ?

L'étude du cycle de vie du médicament dans l'organisme peut nous permettre de répondre à cette question : c'est la pharmacocinétique (PK) [82].

La pharmacocinétique décrit en détail le devenir du médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination. Il s'agit de caractériser la pression exercée par l'organisme sur le principe actif au cours de ses étapes de « vie ». L'acronyme ADME distingue ses 4 principales phases : Absorption, Distribution, Métabolisation et Excrétion qui chronologiquement se succèdent et coexistent ; c'est-à-dire qu'une molécule ne peut subir une excrétion qu'après avoir été absorbée, mais la phase d'élimination débute avant la fin de l'absorption, donc les deux phases coexistent. La compréhension de ce principe est indispensable pour optimiser un traitement médicamenteux en ce qui concerne le mode d'administration, la posologie et la durée de traitement [82].

Soumis à de multiples contraintes dans l'espace, l'organisme modifie le milieu dans lequel évolue le médicament, cette nouvelle homéostasie pourrait modifier la concentration cible d'un principe actif qui apporte la thérapie voulue. Chaque étape de la vie du médicament peut être influencée par l'adaptation d'un paramètre pharmacocinétique soumis aux variations physiologiques de l'organisme dans ce milieu hors norme [83].

Dans ce chapitre, nous aborderons en détail les différentes étapes du cycle du médicament dans l'organisme avec les changements qui s'opèrent dans ces nouvelles

conditions environnementales puis nous expliquerons les perturbations dues à l'apesanteur sur les paramètres pharmacocinétiques. Nous étudierons aussi les conditions méthodologiques permettant d'explorer ce domaine. Dans une dernière partie, nous aborderons la relation pharmacocinétique / pharmacodynamie mais aussi la pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) pour examiner si un tel outil pourrait être applicable dans l'optimisation des traitements pharmacologiques en apesanteur.

II. Absorption

II.A. Principe

La phase d'absorption consiste au passage du principe actif du milieu extérieur à la circulation sanguine générale. L'absorption ne concerne que les voies extravasculaires, voies les plus fréquemment rencontrées. La voie intravasculaire (IV) fait immédiatement traverser la dose de médicament dans sa totalité et strictement inchangée dans le sang. Parmi les voies extravasculaires, la plus représentée dans l'ISS comme sur Terre est, sans conteste, la voie orale (VO) aussi appelé *per os* (PO). La pharmacie de l'ISS comprend des médicaments ayant comme autres voies d'administrations possibles : auriculaire, intramusculaire, intra-nasale, intra-osseuse, intravasculaire, oculaire, pulmonaire, rectale, sous-cutanée et topique [15], [24].

Pour être absorbé, le médicament doit subir une étape de résorption où il franchit les diverses barrières de l'organisme et une étape de dégradation par un premier métabolisme qui s'opèrent dans les cellules des organes traversés avant la circulation systémique : effet de premier passage (EPP).

Le paramètre pharmacocinétique permettant d'évaluer l'absorption est appelé le coefficient de biodisponibilité (F). Il permet d'apprécier la fraction de dose administrée

atteignant la circulation systémique. La biodisponibilité est mise en regard de la vitesse à laquelle évolue cette absorption : ces paramètres PK sont la constante de vitesse (K_a), et le temps pour obtenir la concentration maximale dans le sang (T_{max}) [82], [84].

II.B. Mécanismes et influences de l'absorption per os

Toutes les voies d'administrations extravasculaires sont concernées par cette étape mais c'est la voie orale qui décrit le mieux les phénomènes de résorption et d'absorption des médicaments. Elle va nous servir de base pour la description de cette phase.

Une fois le médicament libéré de sa forme galénique initiale par dissolution, dans l'estomac le plus souvent, ou bien dans les intestins pour les formes gastro-résistantes, la résorption entre en jeu : le PA doit traverser une couche superficielle de protection (mucus) puis les couches cellulaires (muqueuse) avant d'atteindre la circulation sanguine.

Trois principaux mécanismes régissent la traversée de membrane : la diffusion passive répondant aux lois de Fick dans le sens du gradient de concentration (gradient électrochimique), et 2 mécanismes impliquant des transporteurs transmembranaires : la diffusion passive (facilitée) dans le sens du gradient de concentration et le transport actif contre le gradient grâce à un apport d'énergie [85].

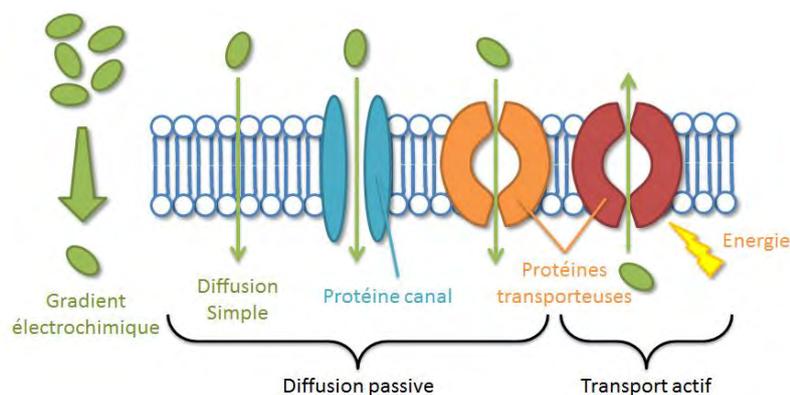


Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes de traversées de membranes cellulaires [86].

II.B.1. Facteurs intrinsèques du PA

La traversée de ces couches successives est soumise aux propriétés physico-chimiques du PA c'est-à-dire à l'état d'ionisation, à la masse moléculaire, au coefficient de partage (lipophilie), et à l'hydrosolubilité [84].

- l'état d'ionisation est un facteur majeur de la résorption. La forme ionisée, trop soluble dans le milieu aqueux, ne traversera pas les membranes lipidiques. Il faut alors que le milieu soit propice à déplacer le PA vers sa forme non ionisée. Le pH est la variable qui détermine les proportions de PA dans l'une ou l'autre de ses formes, il y a donc une forte dépendance au pH du milieu dans lequel se trouve le PA. Mathématiquement, ce phénomène est régit par l'équation de Henderson Hasselbalch [82] :

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]} = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad [82]$$

- le coefficient de partage permet de définir la lipophilie de la forme non ionisée et donc sa capacité à traverser les membranes : plus le coefficient est élevé, plus une molécule traversera une barrière lipidique facilement. Il reste néanmoins relativement indépendant de son milieu dans un organisme (car sensible à la température et à la pression) [87].

- la masse molaire et/ou la taille des particules sont corrélées à la gravité car celle-ci participe à homogénéiser la granulométrie et conditionne alors le passage des particules dans le pyllore. En apesanteur, la vidange est davantage soumise à l'énergie cinétique des particules en mouvement plutôt qu'à leur taille [88].

- l'hydrosolubilité est corrélée à l'état d'ionisation. En effet seuls les PA solubilisés pourront être absorbés : il faut se retrouver dans les conditions optimales de pH pour obtenir une forme non ionisée mais soluble. Elle varie aussi selon la taille des particules, les excipients, l'état chimique (sels, esters...) et l'état physique (forme cristalline ou amorphe) [82].

II.B.2. Facteurs de variabilité d'absorption des membranes

Outre ces propriétés physico-chimiques du médicament, l'absorption est influencée par l'état physiologique des membranes traversées. La surface d'échange, la perméabilité, la perfusion sanguine de l'organe, et les transporteurs dictent la quantité et la vitesse d'absorption. Les molécules résorbées par diffusion passive et facilitée sont plus sensibles au flux sanguin : quand le flux sanguin augmente en apesanteur, il crée plus de gradient et majore ainsi l'absorption pour les molécules aux passages passifs et facilités. La redistribution des fluides dans l'organisme suggère la présence d'œdèmes aux niveaux des membranes intestinales diminuant leurs perméabilités [19].

Parmi les transporteurs intestinaux nous retrouvons des protéines d'influx (monocarboxylate transporteur MCT1) et d'efflux (glycoprotéine P P-gp, multidrug resistance related proteins MRP, Breast cancer resistant protein BCRP). Ces derniers très représentés au pôle apical des entérocytes diminuent grandement la résorption digestive dès lors qu'un PA y est sensible car il empêche son entrée dans la cellule intestinale [82]. Ces transporteurs sont des protéines physiologiques dont la synthèse peut être influencée par l'environnement. Une étude in vivo sur les fonctions plaquettaires de rat en micro- et hyper-gravité montre bien l'influence de ces milieux sur l'expression de la protéine P-gp, celle-ci se trouvant diminuée en microgravité [89]. Il pourrait donc y avoir le même phénomène sur d'autres types cellulaires, comme les entérocytes ou les hépatocytes.

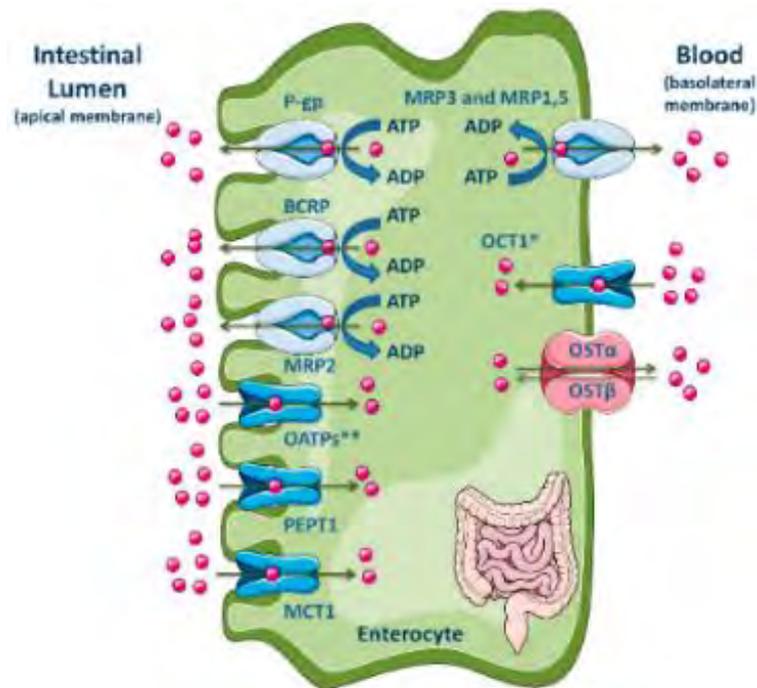


Figure 5 : Représentation de transporteurs d'influx et d'efflux au pôle apical et basal d'un entérocyte [90].

II.B.3. Vidange gastrique et motilité intestinale

Une vidange gastrique ralentie entraîne un temps de transit plus long des médicaments ingérés, donc un ralentissement de la résorption, autrement dit nous pourrions constater une Cmax diminuée et un Tmax augmenté, l'AUC ne changera pas. En revanche, une vidange accélérée provoquera les phénomènes contraires [82]. Les médicaments subissent dans la majorité des cas une absorption intestinale grâce à la durée de transit plus importante dans cet organe. Mais la vidange est multifactorielle : volume, calorie, exercice, taille, densité, température, viscosité, osmolarité, flux sanguin, position du corps, activité du système parasympathique, équilibre électrolytique. Une étude sur les forces agissant sur une particule se déplaçant dans un tube comme l'intestin montre que la gravité, la flottabilité et la traînée du bol alimentaire sont des points clés de la vidange gastrique et influencés par un état de microgravité [88].

L'étude de l'influence de la posture (position du corps) sur la vidange gastrique et la motilité intestinale a mis en évidence que la position allongée perturbe la cinétique de l'amoxicilline. Or cette position est utilisée pour mimer les effets de l'apesanteur sur Terre [91] car elle agit de manière semblable sur la perturbation des fluides.[92] Ce changement de posture a montré une tendance à la hausse, chez 8 sujets, du paramètre d'absorption Tmax (temps pour atteindre la concentration maximale) et une tendance à la baisse du Cmax. D'autres paramètres abordés dans les chapitres suivants sont significativement impactés : nous remarquons des augmentations de clairances et de volumes de distributions lorsque les sujets sont allongés [91].

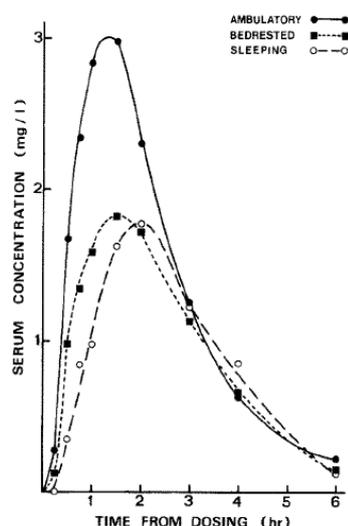


Figure 6 : Profil de concentration au cours du temps d'amoxicilline en ambulatoire (rond noir), allongé (carré noir) et pendant le sommeil (rond blanc) [91].

Parameter ^a	Ambulant	Bedrested	Sleeping
C _p (mg/l)	4.4 ± 0.5	2.7 ± 0.4	2.4 ± 0.5
t _p (min)	86 ± 16	106 ± 12	114 ± 14
t _l (min)	14 ± 5	25 ± 8	34 ± 8
t _{corr} (min)	72 ± 15	81 ± 12	80 ± 13

^aC_p – peak serum concentration of amoxicillin; t_p – time to C_p following administration of amoxicillin capsules; t_l – lag time; t_{corr} – time to reach peak serum amoxicillin concentration corrected for lag time

Figure 7 : Paramètres PK d'absorption d'amoxicilline VO debout, allongé et pendant le sommeil [91].

II.B.4. Effet de premier passage (EPP)

Le franchissement des membranes ne se fait pas systématiquement sans perte de PA. Avant de se trouver dans la circulation sanguine, le médicament subit déjà une métabolisation s'il est sensible aux cytochromes des organes traversés. En effet, il va rencontrer une multitude d'organes possédant des enzymes de métabolisation avant même de pouvoir se trouver dans le compartiment artériel qui lui permettra enfin d'être acheminé au niveau de son site d'action : la voie orale soumet un médicament au métabolisme digestif, hépatique, et pulmonaire qui participent chacun à un effet de premier passage. Les cellules de ces organes sont riches en enzymes de phase 1, les cytochromes P450 (CYP450) responsables d'oxydations, de réductions et d'hydrolyses, et en enzymes de phase 2, des transférases responsables de conjugaisons.

Une fraction de PA métabolisée peut devenir inactive et donc voir la concentration finale diminuer ou au contraire augmenter en devenant active (cas des pro-drogues).

Cette perte de PA sur Terre est connue et identifiée pour chaque médicament en développement. Les doses sont ainsi adaptées pour obtenir les valeurs cibles de concentrations sériques souhaitées. Mais en apesanteur, il est nécessaire de définir les contours de ces EPP pour réévaluer les doses et les ajuster en conséquence.

Par ailleurs, ces EPP sont soumis à l'induction et à l'inhibition de ces enzymes par les médicaments ou aliments. Parmi les médicaments présents dans l'ISS, nous pouvons citer la phénytoïne (anticonvulsivant) inducteur enzymatique et le fluconazole (antifongique) inhibiteur enzymatique. Certaines interactions ne sont toutefois pas délétères : au quotidien sur Terre, des patients sont traités avec des médicaments qui tirent partis de l'interaction à son avantage (par exemple lopinavir/ritonavir). Les enzymes de métabolisations pourraient aussi subir les effets de l'apesanteur sur leur nombre et/ou leur activité. Les perturbations de la phase métabolisation seront abordées plus loin dans ce chapitre [82], [93].

II.B.5. La galénique

Pour une même voie d'administration, le choix de la galénique est important à considérer pour contrôler la biodisponibilité, la solubilité ou la vitesse d'absorption pour ne citer que ces paramètres d'absorption. Mais c'est aussi un choix stratégique pour faciliter la prise de médicament. En apesanteur, une galénique prohibée est celle effervescente car très peu adaptée à l'environnement [94].



Image 4 : L'astronaute Terry Virts réalise une réaction d'un comprimé effervescent dans l'eau en apesanteur [94].

Moins évident que la forme effervescence, une étude sur l'administration de paracétamol dans les conditions de vol spatial a permis de mettre en avant des profils cinétiques significativement différents entre la forme comprimée et la forme gélule sur le Tmax (diminué), la demi-vie (augmentée), l'AUC (augmentée) et le volume de distribution (augmenté). Les auteurs concluent que l'utilisation de la forme gélule serait préférable dans le vol spatial pour l'absorption accélérée, le temps de transit majoré dans l'organisme et la plus faible variabilité intra-individuelle par rapport à la forme comprimé [95]. Nous ne pouvons pas à l'heure actuelle définir le même comportement pour tous les médicaments comprimés et gélules, mais cela ouvre la question pour de futures études à mettre en œuvre pour d'autres molécules.

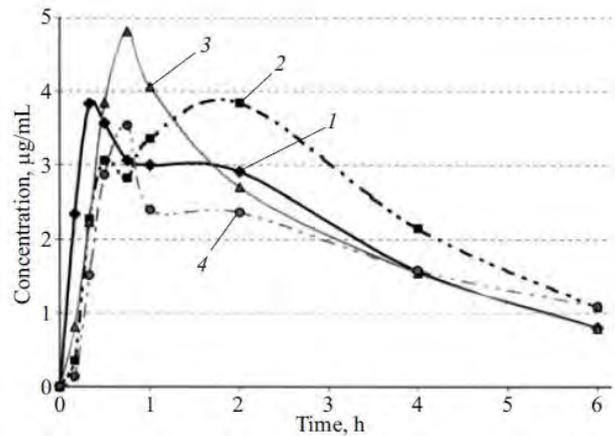


Figure 8 : Profil de concentration de paracétamol sur Terre en comprimé (courbe 1), en gélule (courbe 3), et en apesanteur en comprimé (courbe 2) et en gélule (courbe 4) [95].

II.B.6. Microbiote intestinal

Selon Shilov et al. dans leur étude sur le microbiote intestinal, les missions spatiales à long terme modifient la flore intestinale [96]. La transition va vers une simplification des espèces [97]. La flore intestinale a déjà démontré son rôle en tant que facteur de variabilité sur l'absorption [98]. L'influence de ce changement doit être mieux explorée pour comprendre l'implication ou non de ce facteur de variabilité dans la prise en charge pharmacologique en apesanteur.

II.B.7. Interactions médicament-médicament et médicament-aliment

Les interactions médicamenteuses ayant une incidence sur l'absorption sont à prendre en compte au même titre que celle rencontrées sur terre. Elles se surajoutent à ces nombreux facteurs de variabilités. Or il s'agit d'un domaine directement évitable dès lors que nous avons connaissance d'une telle interaction. Par exemple, une molécule anciennement utilisée et qui pourrait retrouver sa place prochainement est la scopolamine face aux vomissements induits par le mal des transports. La scopolamine est un inhibiteur des récepteurs à l'acétylcholine du

SN parasympathique, système qui participe à activer la digestion. La résultante est alors une diminution du transit. La prise concomitante de médicaments peut alors être impactée car il y a un risque de diminution de l'absorption.

Sur le plan des interactions avec les aliments, l'absorption peut être grandement diminuée lorsqu'un PA est sensible à un ou des aliments. Par exemple, dans le cas de la lévofloxacine, l'absorption concomitante d'aliment lacté apportant du calcium chélate le principe actif et empêche son absorption intestinale. De même il peut y avoir une interaction de ce type entre 2 médicaments (lévothyroxine et antiacide à base de sel d'aluminium).

II.C. Spécificité de voie d'administration

Le choix de la voie d'administration est primordial pour la prise en charge. La voie orale est la plus acceptée mais c'est aussi celle qui rencontre le plus de variabilité, elle sera la moins fiable en apesanteur. La voie IV n'est pas envisagée au quotidien car trop technique dans cet environnement, elle reste une voie exceptionnelle pour les urgences. La voie IM est la deuxième forme la plus utilisée ; la formation de l'équipage est aisée et les injections sont pratiques.

Les voies buccales et sublinguales évitent la métabolisation du premier passage hépatique car le principe actif arrive dans la veine cave plutôt que dans la veine porte. En apesanteur, cette voie est susceptible de varier par la sécheresse des muqueuses buccales et au déplacement des fluides vers la partie haute de l'organisme où se trouve cette voie d'absorption, le flux sanguin sera plus fort que sur Terre [99].

La voie rectale permet pharmacologiquement d'éviter une partie de la métabolisation de l'EPPH car les veines hémorroïdales inférieures et moyennes se jettent dans la veine cave. Mais la biodisponibilité reste tout de même sensible, dans une moindre mesure que la voie orale, à l'état de métabolisation hépatique en microgravité pour la fraction qui atteint le foie [93], [99].

La voie percutanée est difficile à prédire car la variation d'absorption par cette voie dépend du flux sanguin de la zone impliquée. Par ailleurs, la sécheresse cutanée due à l'atmosphère de l'habitacle peut être une source de variabilité. Cette voie évite toutefois l'EPPH [99].

Pour les voies pulmonaires et nasales, la microgravité peut influencer la dispersion moléculaire et ainsi le dépôt de particules médicamenteuses. S'ajoute aussi le flux sanguin modifié dans les poumons. Elle évite l'effet de premier passage hépatique mais est aussi un organe de métabolisation qui aura probablement les mêmes impacts de l'apesanteur que ceux du foie sur les enzymes de métabolisation. La voie nasale semble toutefois être une voie d'avenir pour l'administration de scopolamine contre le mal des transports car elle permet une administration rapide et moins variable par rapport au voie orale et transdermique [100].

Les autres voies sont généralement pour des traitements locaux comme, les voies oculaires, auriculaires, gynécologiques, permettant de traiter l'organe concerné par la voie d'administration.

Tout laisse penser, en théorie, que dès la première phase de médication, des astronautes pourraient subir les contraintes du milieu sur l'absorption et voir le profil cinétique du médicament perturbé.

II.D. Paramètre PK de la phase d'absorption

II.D.1. Présentation des paramètres

La pharmacocinétique de la phase d'absorption a pour objectif de caractériser la biodisponibilité du médicament. C'est à dire la quantité de PA atteignant le compartiment cible ainsi que la vitesse de son absorption. Il est admis par la communauté scientifique que le site

réel d'action est substituable par le compartiment sanguin systémique car le site d'action est dépendant de la concentration sanguine, que le prélèvement au site d'action réel est soit trop difficile techniquement soit inconnu.

La biodisponibilité s'évalue avec les paramètres suivants : le coefficient de biodisponibilité (F), la constante de vitesse d'absorption (Ka), le temps de latence (Tlag) et le temps d'absorption (TA). Par ailleurs, le temps maximal (Tmax) pour obtenir la concentration maximale (Cmax) est un bon reflet de la vitesse d'absorption. Il est très utilisé mais il est considéré comme un paramètre impur car dépendant de Ka [82].

II.D.1.a. Coefficient de biodisponibilité (F)

La fraction de dose, atteignant le site d'action, est comprise entre 0 (aucune absorption) et 1 (absorption totale). F se répartit, selon le point de vue étudié :

- en coefficient de biodisponibilité absolu (Fabs). Fabs est la comparaison de la biodisponibilité d'une voie extravasculaire (ou d'une forme administration) par rapport à la voie IV. Le coefficient est absolu car la voie IV, par définition, permet au PA d'accéder au compartiment sanguin directement, sans avoir à traverser de cellules, membranes ou organes. Son coefficient de biodisponibilité est total, $F = 100\% = 1$. Fabs est alors le reflet de la quantité non absorbée (1-F) du médicament par la voie d'administration considérée.

- en coefficient de biodisponibilité relatif (Frel) : en comparant 2 voies extravasculaires ou alors 2 formes galéniques différentes. L'information est relative car nous n'avons pas de quantité de PA dans la circulation sanguine, elle compare deux entités entre elles.

Pour déterminer F, nous utiliserons deux données, la dose administrée ainsi que l'aire sous la courbe (ASC ou surface sous la courbe SSC) des 2 voies d'administrations. L'étendue de l'absorption est quantifiée par l'AUC qui est proportionnelle à la fraction de la dose administrée

atteignant la circulation systémique. Elle est exprimée en mg.h/L car dépendante de la clairance : $CL = \frac{D}{AUC}$. Ce dernier paramètre nous explique aussi qu'il est nécessaire pour les études de F d'avoir des clairances identiques dans les 2 administrations pour maintenir des AUC comparables.

Les calculs se présentent comme suit :

$$F_{abs} = \frac{Div * AUC_{ev}}{Dev * AUC_{iv}} \qquad F_{rel} = \frac{D_{voie x} * AUC_{voie y}}{D_{voie y} * AUC_{voie x}}$$

Si $F_{abs} = 0,6$ alors 60% de PA est absorbé par la voie considérée par rapport à la voie IV.

Si $F_{rel} = 0,6$ alors 60% de PA d'une voie ou d'une forme d'administration sont absorbées par rapport à l'autre voie ou forme comparée.

Pour une voie extravasculaire, il est primordial de connaître F_{abs} pour pondérer tous les calculs pharmacocinétiques dépendants de la dose car la quantité d'actif sanguin est différente de la dose. La clairance, par exemple, devient : $CL = \frac{D * F}{AUC}$

II.D.1.b. Vitesse d'absorption

II.D.1.b.1. Constante de vitesse

La constante d'absorption est une constante de vitesse, elle correspond à la vitesse de transfert entre le compartiment extérieur et le compartiment sanguin. Il se calcule selon le temps de demi-vie d'absorption : $K_a = \frac{\ln 2}{t_{1/2abs}}$. Il correspond en quelque sorte à la demi-vie d'élimination de la molécule de son compartiment d'origine (par exemple le tube digestif).

II.D.1.b.2. Temps pour atteindre la concentration maximale

La vitesse d'arrivée du PA dans le sang est mesurée par le temps T_{max} où la concentration sanguine atteint son pic maximal (C_{max}). En comparant un même principe actif sous 2 galéniques différentes, tous les autres paramètres dont dépend T_{max} (les constantes d'éliminations) seront annulés et la comparaison des résultats permettra d'apprécier la vitesse d'arrivée.

II.D.1.b.3. Temps de latence

Lorsqu'il y a un délai entre l'administration et le début de l'absorption, il est pris en compte sous le terme de temps de latence (T_{lag}), le T_{max} se trouve alors majoré de T_{lag} . Il reflète le temps nécessaire aux différentes phases préliminaires (dissolutions, libérations etc...) avant l'arrivée du médicament dans le sang. Ne pas le prendre en considération est un risque d'erreur d'interprétation [101].

II.D.1.b.4. Temps d'absorption

La durée d'absorption d'une voie s'évalue en soustrayant la durée totale de l'exposition (MRT temps résidence moyen) au PA dans la voie administration extravasculaire à la durée totale d'exposition en administration IV (qui n'a pas de temps d'absorption par définition).

II.E. Conditions et limites expérimentales

Pour effectuer les mesures de ces paramètres PK, il est important de préciser que les essais cliniques d'un médicament demandant une autorisation de mise sur le marché (AMM)

sont très « protocolisés » pour assurer la fiabilité des résultats. La pharmacocinétique doit être linéaire, c'est-à-dire que les concentrations sont proportionnelles à la dose administrée, et les paramètres doivent être stationnaires c'est à dire constants au cours du temps. Une biodisponibilité est mesurée pour chaque patient qui recevra deux administrations consécutives (une pour chaque voie ou forme galénique) séparée par un wash-out suffisamment long (période d'élimination totale de médicament dans l'organisme et absence d'effet résiduel d'induction ou d'inhibition enzymatique), soit au minimum 10 demi-vies. Il est important qu'un médicament étudié soit administré deux fois chez le même patient pour empêcher les variables des autres phases de pharmacocinétiques. Les études sont randomisées croisées sur volontaires sains [82].

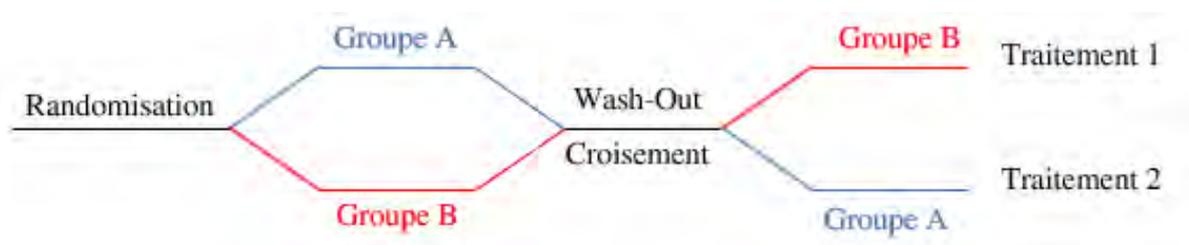


Figure 9 : Représentation de la chronologie des études randomisées croisées

Dans le cas des études sur les astronautes, les limites surviennent rapidement. Le peu de sujets étudiés complique les valeurs statistiques. La notion de volontaires sains comparables est à remettre en question car chaque astronaute peut subir une ou des modifications physiologiques qui lui sont propres. L'alimentation peut être un facteur limitant car les besoins énergétiques en apesanteur varient selon les missions qui sont confiées aux astronautes. Lorsqu'ils sont soumis à un essai pharmacologique, ils continuent de travailler dans la station à leurs tâches quotidiennes, mais cela varie selon les membres d'équipage et la comparaison des résultats peut en être faussée. Dans l'idéal, les repas doivent être standardisés en termes de volume, de viscosité, et d'apport en glucides, lipides, protéines. Toutefois, l'avantage d'étudier des astronautes sur le plan alimentaire est que toutes les denrées sont connues et des corrections sur les valeurs obtenues pourraient être appliquées. Il y a un grand enjeu à comprendre et à maîtriser

la biodisponibilité d'un médicament car il facilement modulable, sans avoir à modifier le PA, en jouant sur les modes d'administrations : l'heure de prise, l'alimentation, la forme galénique, la voie d'administration.

Les études en vol étant rares et avec peu de sujets, des études au sol ont été mises en place pour recréer les modifications physiologiques de l'organisme en apesanteur. La méthode d'inclinaison tête en bas de 6° est la plus comparable à ce jour à la réalité spatiale. Les prélèvements de salive et d'urine ont montré leurs équivalences par rapport aux données obtenues avec les mesures de concentrations plasmatiques [102].

II.F. Etudes expérimentales PK d'absorption

Quelques études sur l'absorption sont résumées dans le tableau suivant.

Auteurs et dates	Molécules	Sujets et Méthode	Observations
Putcha & Cintron 1991 [103]	Acétaminophène 650 mg VO	12 sujets sur 7 vols Vol spatial Prélèvements salivaires	Tmax augmenté Cmax diminué jour 1 puis augmenté => Absorption ralentie
Gandia et Al 2003 [104]	Paracétamol 1000mg VO	18 sujets au sol tête inclinée 6° 80 jours	Tmax diminué Cmax augmentée => absorption accélérée
Gandia et Al 2004 [105]	Paracétamol 100mg/kg en VO	36 rats Au sol	Ka augmenté => absorption accélérée

		Suspension par la queue 12h	
Schuck et Al 2005 [106]	Ciprofloxacine 250 mg VO	6 sujets au sol tête inclinée 6° 3 jours prélèvements plasmatiques et urinaires	Cmax, Tmax, Tlag inchangés => Absorption non modifiée
Kovacherich et Al 2009 [95]	Acétaminophène 500 mg VO	5 sujets pour comprimés 5 sujets pour gélules en vol	Absorption accélérée avec la forme gélule par rapport au comprimé (Tmax diminué, Cmax
Boyd et Al 2009 [107]	Prométhazine 25 ou 50 mg en IM ou VO ou voie rectale (VR)	9 sujets En vol 1 jour	Cmax diminué Tmax augmenté => Absorption ralentie
Idkaidek et Al 2011 [108]	Ibuprofène 600 mg VO	6 sujets au sol Alitement anti orthostatique 1 jour	Tmax diminué et Cmax inchangé, Ka inchangé => Absorption ralentie

Tableau 7 : Etudes sur l'absorption de principe actif in vivo en milieu d'apesanteur simulée ou réelle

Comme le montre la disparité des observations de ces études, il est difficile à ce jour de conclure à une modification précise de l'absorption. Soumise à de très nombreux facteurs de variabilités, comparer des individus dans une même étude et entre études similaires est complexe.

L'idéal serait probablement d'obtenir de très nombreuses données sur Terre à l'aide d'études tête en bas sur des points précis de pharmacocinétique et de comparer ces résultats à ceux obtenus en vol par les analyses d'échantillons salivaires et urinaires systématiquement après consommation d'un médicament ou lors de recherche précise. Sur terre les médicaments sont conçus avec une dose administrable qui permet d'obtenir des concentrations suffisamment importantes pour obtenir un effet thérapeutique mais pas assez pour avoir un effet toxique. C'est ce qui est qualifié de marge thérapeutique. Beaucoup de paramètres peuvent faire penser qu'obtenir les mêmes concentrations est impossible mais cette marge thérapeutique laisse une manœuvrabilité d'utilisation. La plage de concentrations cibles est large pour la plupart des médicaments. Pour certains, être en dessous de la concentration efficace n'aura que pour conséquence de ne pas traiter une pathologie bénigne (céphalée passagère). En revanche pour des pathologies plus graves comme un traitement par antibiotique en apesanteur, aux mêmes doses que sur Terre, risque de conduire à un échec thérapeutique et à la sélection de germes résistants à l'amoxicilline chez le sujet traité, transmissible aux autres membres d'équipage.

III. Distribution

III.A. Principe

En pharmacocinétique, la phase de distribution correspond au passage de principe actif du sang vers les autres tissus de l'organisme. Et inversement, c'est aussi le passage des tissus vers le sang pour être éliminé par le foie, les reins ou les autres organes participant à la

métabolisation et à l'excrétion. Le but étant d'obtenir un maximum de principe actif dans le tissu où se trouve la cible du médicament. Mais un médicament diffuse dans tous les tissus où il peut aller physiquement. Le tissu dans lequel le médicament trouve sa cible est appelé biophase. Les effets pharmacodynamiques dépendent donc de la concentration de médicament dans la biophase. Cette concentration dépend des concentrations plasmatiques et de la capacité à diffuser dans la biophase. La distribution dans les autres tissus influence la concentration plasmatique mais ne change pas l'exposition totale de l'organisme au médicament (AUC).

Hormis les médicaments qui ont une cible dans le compartiment sanguin (comme les héparines sur l'antithrombine III), tous doivent diffuser et quitter ce compartiment. Il est donc essentiel d'analyser cette phase pour être efficace en termes d'effets thérapeutiques et minimiser les effets secondaires.

La phase de distribution s'étudie au niveau des mécanismes de diffusion dans les tissus, composés de plusieurs catégories de facteurs de variabilités, c'est à dire les caractères physico-chimiques des molécules (lipophilie, fixations aux protéines plasmatiques ...), les compositions de membranes, et les données anatomophysiologiques de l'individu (débit perfusion, balance masse maigre - masse grasse...). Cette phase s'étudie aussi par rapport aux interactions des molécules avec les protéines du sang (fraction libre, types de protéines, caractéristiques de liaison...) car elles conditionnent la distribution [82]. Plusieurs de ces facteurs sont perturbés dans un organisme en apesanteur et modifient cette phase dans son cycle de vie.

III.B. Mécanismes et influences de la distribution

Pour sortir du compartiment vasculaire, les molécules doivent traverser les capillaires. Les mécanismes sont ceux vu précédemment pour l'absorption à savoir qu'une traversée de cellules peut se faire par diffusion passive intercellulaire, diffusion trans-cellulaire facilitée ou

active. Pour traverser, les molécules doivent être libres c'est à dire non liées à une protéine plasmatique, et non ionisées. La distribution exige la traversée de cellules endothéliales (constituant la membrane des capillaires) pour s'extraire du compartiment vasculaire vers le compartiment extracellulaire et exige aussi la traversée de ce compartiment extracellulaire vers l'intracellulaire.

III.B.1. Caractère physico-chimique

III.B.1.a. Coefficient de partage, masse molaire et ionisation

Comme nous l'avons abordé dans la phase d'absorption, le coefficient de partage permet d'apprécier la lipophilie d'une molécule, plus il est élevé, plus la molécule franchira les barrières lipidiques facilement. Le médicament diffusera aisément car il pourra traverser les membranes phospholipidiques des cellules. En revanche, il sera attiré par les tissus adipeux, qui peuvent alors séquestrer une partie du médicament (ce phénomène peut être utilisé comme dans un traitement par de la vitamine D, corps très lipophile, qui permet alors une diffusion lente et progressive du médicament sur plusieurs semaines/mois).

La masse molaire d'une molécule peut freiner son passage dans les différents milieux de l'organisme et donc sa diffusion.

Deux états d'ionisations sont possibles pour une molécule, ionisées ou non. Seules les formes non ionisées peuvent traverser une barrière sans transporteurs.

Ces 3 paramètres sont peu ou pas variables dans la pharmacologie d'un patient astronaute par rapport à un patient terrestre mais une molécule qui n'a pas un logP important et/ou une masse molaire élevée et/ou ionisée va être prise en charge par des transporteurs, spécifiques ou non. Ces transporteurs peuvent être membranaires et/ou plasmatiques, ces

derniers sont aussi appelés « protéines plasmatiques », peuvent être influencés par l'homéostasie d'un astronaute en apesanteur.

III.B.1.b. Fixation aux protéines plasmatiques

Les molécules sont chimiquement classées par leur capacité à libérer ou à capter des protons, ce que l'on appelle l'acidité et la basicité. Une molécule acide dans le plasma sera sous forme ionisée au pH sanguin (pH=7), elle se liera avec l'albumine principalement. C'est le cas des AINS par exemple (aspirine, ibuprofène que l'on retrouve dans l'ISS utilisés comme antalgiques) [24], [82]. Les molécules cationiques dans le sang seront captées par l'orosomucoïde (α -glycoprotéine), les globulines et gamma globuline, ainsi que les lipoprotéines. Les protéines plasmatiques, étant de haut poids moléculaire, ne traversent pas la barrière endothéliale des capillaires, il en est donc de même pour les molécules se fixant sur ces protéines [82]. Le rapport de taille entre la protéine de liaison et le principe actif est de l'ordre 100 à 1000 [99]. La liaison est caractérisée par la spécificité ou non d'un site de fixation, la saturabilité, et l'affinité. La liaison reste néanmoins réversible pour permettre aux fractions libres et liées d'être en équilibre.

Une hypo albuminémie aura tendance à augmenter la fraction libre des acides tandis qu'une inflammation faisant augmenter l'orosomucoïde impactera la fraction libre des bases [82].

De rares médicaments se fixent aussi sur des éléments figurés du sang comme les érythrocytes ou les plaquettes mais ces médicaments ne sont pour l'instant pas présents dans l'ISS car prescrit pour de lourdes pathologies qui contre indiquent très largement les voyages spatiaux (vinorelbine dans le cancer du poumon se fixent sur les plaquettes [109]). Il est toutefois à garder à l'esprit que les transporteurs sont variés et que le remaniement physiologique peut altérer la fixation et donc la distribution des médicaments.

Une hypothèse suggère que les concentrations ne devraient pas être impactées car l'hypovolémie provoque, de fait, une hémococoncentration qui augmente donc l'hémoglobinémie et les autres protéines sanguines. Ces effets diminuent alors la *fu* mais l'hémococoncentration augmente aussi les concentrations totales de principe actif. La finalité serait des taux inchangés sauf pour les médicaments très fortement liés [99].

Pour comprendre et visualiser ces modifications protéomiques, quelques équipes ont étudiées au sol et en vol l'effet de la microgravité sur la quantité de protéines plasmatiques et urinaires des astronautes. L'étude la plus complète à ce sujet [110] montre 19 protéines significativement perturbées en vol. L'albuminurie a été détectée plus basse que sur Terre [111]. Les mécanismes conduisant à ces diminutions sont assez incompris. Des hypothèses sont émises sur l'origine de ces modifications : charge d'albumine glomérulaire, perméabilité glomérulaire, pression artérielle et hydrostatique, réabsorption tubulaire [19]. Une autre hypothèse suggère que les protéines sont transférées dans les volumes interstitiels à cause des diffusions transcapillaires et à la diminution du retour lymphatique [39].

III.B.2. Données anatomo-physiologiques

III.B.2.a. Débit de perfusion

La diffusion des médicaments dans les divers tissus est inégale car il y a une différence de perfusion entre les organes de l'organisme. Un organe fortement perfusé par le compartiment vasculaire aura un important débit (volume de sang par minute), il aura alors d'avantage de diffusion de molécule. Un taux élevé de perfusion dans un organe engendre un équilibre rapide des concentrations de principe actif entre cet organe et la circulation sanguine. Les médicaments ne se propagent pas uniformément. Les organes les plus vascularisés et qui seront les plus imprégnés de molécules si celle-ci traverse les capillaires sont le foie (1,4L/mn), le poumon (5L/mn), les reins (1,1L/mn), le cerveau (0,7L/mn), les muscles (0,7L/mn) [19], [99].

Table 4. Local Blood Flow and Perfusion Rates of Various Tissues

<i>Organ/Tissue</i>	<i>Body Volume %</i>	<i>Blood Flow ml.min⁻¹</i>	<i>Perfusion Rate ml.min⁻¹.g⁻¹ of Tissue</i>
Adrenal glands	0.03	25	1.2
Bone	16	250	0.02
Brain	2	700	0.5
Fat tissues	10	200	0.03
Heart	0.5	200	0.6
Kidneys	0.4	1100	4
Liver	2.3	1350	0.8
Lungs	0.7	5000	10
Inactive Muscle	42	750	0.025
Skin	18	300	0.024
Thyroid gland	0.03	50	2.4
Total body	100	5000	0.071

Figure 10 : Perfusion par organe [99].

Tout changement physiologique de distribution des fluides (apesanteur, activité physique, apparition de pathologie, œdème) impactera la distribution des médicaments. Lors d'un vol spatial, les astronautes connaissent rapidement une perte de fluide par déshydratation, que ce soit volontaire par restriction hydrique avant le vol ou involontaire par vomissement et fuite transcapillaire, estimé à 1 litre par jambe. Par ailleurs, la pression artérielle n'est pas seulement le travail du cœur mais c'est aussi celui des artères et du système musculaire dans sa globalité. L'absence de contrainte physique diminue la pression sanguine sur les organes, or cette pression participe à la diffusion de molécules. Les organes dont le débit sanguin augmentera seront plus distribués en molécule et inversement pour les organes dont le débit diminuera. La décompensation cardiaque sur Terre a montré la diminution de volume de distribution de lidocaïne par exemple [99].

III.B.2.b. Volume tissulaire

Un homme standard de 70 kg est constitué de 40 litres d'eau soit environ 60 % du poids du corps. Le compartiment représentant la plus grande proportion (plus de la moitié de l'eau

corporelle) est le compartiment intracellulaire. L'eau extracellulaire se répartit en 2 compartiments : l'interstitiel et le plasmatique [19]. Suite au déplacement d'eau dans la partie supérieure du corps, l'organisme réagit en diminuant le volume du compartiment central par des mécanismes de diurèse, de diminution de la soif, et d'évaporations pulmonaires et cutanés [112].

Le volume plasmatique est diminué de 10 à 15% en apesanteur, accompagné de fait par une augmentation de l'hématocrite. Mais cet hématocrite augmenté est de courte durée car ce phénomène, couplé à l'hémoglobinémie augmentée, provoque une lyse érythrocytaire. La masse globulaire diminue de 10% en une semaine en apesanteur [39]. Le volume de ces compartiments étant remanié, la distribution des médicaments peut en être modifiée.

III.B.2.c. Balance masse maigre - masse grasse

Les médicaments se répartissent selon leur lipophilie et hydrophilie dans l'organisme. Cette balance sur terre est importante à prendre en compte car il y a une grande diversité d'organisme (de la cachexie à l'obésité). Cela va aussi impacter la PEC médicale des astronautes qui sont sujet à une perte potentielle de masse musculaire sur les longs voyages spatiaux. Le rapport du tissu adipeux et tissu musculaire est en faveur de la masse grasse au cours d'un vol spatial [16].

III.B.2.d. Exercice physique

Les astronautes utilisent au quotidien des contre-mesures physiques aux problèmes de santé dans l'espace (décompensation cardiaque, perte musculaire) [16]. L'activité physique augmente les flux sanguins de manière temporaire dans les zones mobilisées et les diminue ailleurs, les acides gras sont mobilisés pour fournir de l'énergie. Or, ils déplacent la liaison des médicaments

sur l'albumine [82], [99]. La distribution pourrait être impactée par ces exercices pourtant indispensables. Il sera d'autant plus difficile de contrôler la distribution dans les études en vol dans ces conditions dynamiques.

III.C. Interaction des molécules avec les protéines plasmatiques

III.C.1. Notion de fraction libre plasmatique

Seule la fraction qui n'est pas liée à une protéine plasmatique peut diffuser, c'est la fraction libre, noté *fu*. Elle se calcule simplement par le rapport de la concentration des molécules libres sur la concentration totale (liée + libre). Si la fraction libre est inférieure à 25%, la liaison est considérée comme importante et non négligeable : forte liaison aux protéines plasmatiques [113]. Cette *fu* influence le volume de distribution, mais aussi la métabolisation et l'élimination du médicament [82].

III.C 2. Caractéristique de liaison

La sélectivité des molécules à leurs transporteurs est très faible, il y a alors compétition entre les molécules qui utilisent les mêmes transporteurs. L'érythromycine, antibiotique présent dans les kits médicaux de la NASA, est liée à 84% aux protéines plasmatiques. La prométhazine, médicament très utilisé dans les nausées et vomissement dû au mal de transport de l'apesanteur, est liée à 80% aux protéines plasmatiques. Une co-administration de médicaments doit prendre en compte la LPP car ces liaisons peuvent déplacer les fractions libres et liées. Il faut d'autant plus considérer ce phénomène si les taux de ces protéines sont modifiés en apesanteur.

III.D. Paramètre PK de distribution

En pharmacocinétique, la distribution s'évalue par rapport à la capacité d'une molécule à traverser les barrières physiologiques, les tissus et les organes : c'est l'aspect qualitatif. Et du point de vue quantitatif, c'est la vitesse de distribution et surtout l'intensité qu'il est important d'évaluer, cet aspect contient le paramètre PK de distribution : le volume de distribution.

III.D.1. Volume de distribution

Ce volume, exprimé en litre, est calculé à partir du rapport entre la quantité totale de principe actif administré dans l'organisme et sa concentration plasmatique à l'équilibre. En pratique, la concentration initiale est utilisée et déterminée graphiquement par extrapolation de la courbe de décroissance des concentrations sur l'axe des ordonnées ou par calcul avec l'équation de décroissance.

Dans une PK linéaire, ce volume de distribution est constant au cours du temps et indépendant de la dose. Plus le V_d est grand, plus le médicament « s'échappe » du compartiment vasculaire et inversement. Si le médicament ne se distribue pas, son V_d correspond au volume du plasma dans lequel il se trouve, c'est-à-dire environ 3 litres (L). Le V_d n'a pas de valeur limite car il est fictif (44000 L pour l'hydroxychloroquine par exemple, ou 2000 L pour les antidépresseurs), il permet d'apprécier la différence de distribution entre 2 molécules ou comme dans notre cas une variation de V_d pour un même médicament dans un état physiologique différent de l'organisme [82].

La fraction de chacune des deux distributions dans l'organisme est quantifiable et déterminée par un paramètre :

- la fraction dans le compartiment sanguin est notée fu

- la fraction dans les tissus, il est notée f_{uT}

Ainsi le V_d peut s'exprimer sous la forme :

$$V_d = V_{sang} + \frac{f_u}{f_{uT}} * V_{tissu} \quad [114]$$

En apesanteur, les volumes et les liaisons cités précédemment peuvent être altérés. Il est délicat de généraliser la tendance de variation du V_d à ce stade des études en apesanteur.

Néanmoins, nous savons au travers de son action sur la clairance que la liaison sanguine est modifiée. Les concentrations en protéines sanguines sont modifiées [110]. ainsi que la masse globulaire [115]. La liaison tissulaire est impactée par la perte de tissu musculaire et la perte importante de protéine lors d'un séjour dans l'espace [116].

Le calcul du V_d sur Terre se fait après une administration IV : la quantité totale à l'instant 0 est égale à la dose, et la concentration initiale dans le compartiment sanguin est mesurée par extrapolation de la courbe de décroissance des concentrations (par calcul ou graphiquement).

Une autre méthode consiste à calculer le V_d à partir de la clairance et de la constante d'élimination :

$$V_d = \frac{D * F}{C_0} = \frac{CL}{k_e} \quad [117]$$

III.D.2. Relation du V_d avec les autres paramètres (CL, $T_{1/2}$)

Comme cité juste avant, le V_d se calcule avec la clairance du médicament et sa constante d'élimination. Il en découle qu'elle est alors liée avec la demi-vie du médicament car

$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2elim}}$. Si le V_d varie alors la demi-vie en est aussi impactée.

$$V_d = \frac{CL}{k_e} = \frac{CL * T_{1/2}}{\ln 2}$$

Si Vd augmente, t1/2 suivra la même tendance [82].

Le remaniement des fluides en apesanteur peut faire varier le Vd car celui-ci dépend très largement de l'état d'hydratation des compartiments, nous pouvons donc nous attendre à une modification de la demi-vie de certains médicaments. Il s'agit d'un élément très important à prendre en considération qui impactera directement la manière de traiter le patient. Un hypnotique, comme le zolpidem, très utilisé par les astronautes doit garder une demi-vie courte pour ne pas avoir d'effet au réveil. Un antibiotique doit avoir une concentration en équilibre entre la concentration minimale bactéricide et maximale toxique, une modification de sa distribution et de sa demi-vie peut avoir des conséquences sur l'efficacité du traitement.

III.E. Etudes expérimentales

Auteur principal et date de l'étude	Molécules	Sujets et Méthode	Observations
Kates 1980 [118]	Lidocaïne 100 mg et pénicilline 1MU en IV	12 Sujets allongés 7 jours	Pas de différence sur LPP ni Vd
Chowdhury et Al 1999 [119]	Nicotine 4 µCi IV	12 rats suspendus 2 semaines puis injectés	Distribution tissulaire diminuée dans œsophage, aorte, trachée, surrénales, rate et pancréas
Schuck et Al 2005 [106]	Ciprofloxacine 250 mg VO	6 sujets au sol	Pénétration tissulaire non significativement

		tête inclinée 6° 3 jours prélèvements plasmatiques et urinaires	modifiée mais pourrait être altéré en microgravité, à confirmer par autres études selon les auteurs
Kovacherich et Al 2009 [95]	Acétaminophène 500 mg VO	5 sujets pour comprimés 5 sujets pour gélules En vol	Vd diminué avec la forme comprimée Vd augmenté avec la forme gélule

Tableau 8 : Etudes sur la distribution de principe actif in vivo en milieu d'apesanteur simulée ou réelle.

IV. Métabolisation et Elimination

Ces 2 phases pharmacocinétiques, la métabolisation et l'élimination, sont intriquées et donc indissociables l'une de l'autre dans leur analyse, nous les traiterons sous le même chapitre. L'élimination d'un médicament, au sens littéral, est une combinaison de deux composantes : d'une part, la métabolisation, précédemment cité, qui est particulièrement importante dans le foie et, d'autre part, l'excrétion qui se réalise essentiellement dans le rein.

IV.A. Le métabolisme hépatique

IV.A.1. Principe

Un principe actif dans l'organisme ne reste pas longtemps dans le même état. Il est transformé en un ou plusieurs autres composés dans le but d'être éliminé. De la même manière

qu'un polluant ou qu'un composé alimentaire non utilisé, des enzymes font des réactions chimiques sur les molécules médicamenteuses. Ce phénomène se réalise car ces molécules sont considérées par l'organisme comme des xénobiotiques. Le but est alors de les rendre plus hydrophiles pour les excréter plus facilement dans les sécrétions aqueuses comme l'urine.

L'activité de la molécule peut être diminuée par rapport à l'actif initial, augmentée ou identique. Le plus souvent, ces réactions chimiques créent des métabolites inactifs. Mais quelques cas de métabolismes de médicaments engendrent des métabolites toxiques. Le plus connu est celui du paracétamol dont le métabolisme par les enzymes du cytochrome CYP2E1 aboutit au N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) qui se fixe sur les protéines hépatiques et conduit à la nécrose des hépatocytes (cytolyse hépatique). Le surdosage en métabolite peut alors avoir de lourdes conséquences sur l'organe incriminé.

L'intérêt de comprendre la métabolisation est de maîtriser l'exposition de l'organisme à la molécule active. Plus cette phase est dynamique, moins le patient est traité par le médicament. Et au contraire, si elle n'est pas assez importante, elle augmente le risque d'effets indésirables et de toxicité.

IV.A.2. Mécanisme et influence de la métabolisation

Les réactions de métabolisations se divisent en 2 phases.

Les réactions de phase I, « de fonctionnalisations », augmentent la polarité, l'hydrosolubilité et préparent la phase II par l'ajout de fonction alcoolique, carboxylique, amine, éther oxyde, thiol. Ces réactions biochimiques sont régies très largement par les cytochromes P450.

Les réactions de phase II, « de conjugaisons », accrochent un groupe hydrophile au métabolite par glucurono-, sulfo-, glyco- conjugaison etc... dans l'objectif d'une élimination biliaire ou rénale.

L'excrétion par le foie est présente mais très négligeable par rapport à ce que le rein peut excréter. Mais pour certains médicaments, comme les tétracyclines, elle doit être prise en compte car elle est importante, elle devient une voie d'élimination. Lorsqu'une molécule est éliminée par la bile, elle se retrouve dans le tube digestif en vue d'une élimination dans les fèces, mais elle peut aussi subir une hydrolyse enzymatique de la flore bactérienne et être (ré)absorbée par les muqueuses intestinales. Elle se retrouve alors à nouveau dans la circulation sanguine. C'est ce que l'on appelle un cycle entéro-hépatique. Le rebond de concentration qui est généré, 4 à 8 h après la phase d'absorption initiale, n'est pas négligeable pour certaines molécules. La mesure de l'AUC augmente et fausse la biodisponibilité par VO, qui est alors majorée du second pic. Ces médicaments seront éliminés de l'organisme plus lentement. C'est le cas des AINS, qui, par ailleurs, (ré)exercent au deuxième passage leurs toxicités digestives [120].

L'organe le plus important pour les réactions de métabolisations est le foie, mais nous les retrouvons aussi dans les muqueuses intestinales, pulmonaires et rénales. Comme nous l'avons vu précédemment dans la phase d'absorption, la métabolisation représente aussi l'effet de premier passage.

Cette métabolisation est complexe à étudier car beaucoup de facteurs de variabilités interviennent : polymorphisme génétique, âge, interactions médicamenteuses, états physio- et pathologiques, prise alimentaire... Nous allons aborder les points étudiés par la recherche dans le domaine du spatial.

IV.A.2.a. Activité enzymatique

Les processus enzymatiques peuvent être quantifiés, la cinétique des réactions est issue de la mesure de vitesse instantanée de la réaction à plusieurs instants pour en déterminer la

courbe d'évolution de vitesse. Il faut pour cela maîtriser les conditions initiales de la réaction pour comprendre les mécanismes mis en jeu. Le plus courant est l'étude d'enzyme dite michaelienne où un substrat se transforme en un produit par l'intermédiaire du complexe enzyme-substrat. Dès lors, une faible concentration en actif permet d'avoir une cinétique linéaire, en revanche, une grande quantité de réactif par rapport à la capacité de métabolisation provoque une saturation du système. Du point de vu pharmacologique, un excès de principe actif non métabolisé verra sa concentration plasmatique sous forme inchangée augmenter et donc potentiellement avoir un effet thérapeutique augmenté. La quantité de réactif peut être augmentée à cause des variations d'absorption et/ou de distribution mais cela peut aussi être dû à la diminution de l'activité enzymatique elle-même (activité intrinsèque diminuée ou quantité d'enzyme diminuée). La famille des enzymes CYP450 est particulièrement impliquée dans les processus de métabolisation des médicaments d'où leur très large représentation. Or l'activité des enzymes peut être affectée par l'état physiopathologique du corps [121]. Pour mieux comprendre l'influence de l'apesanteur sur la pharmacocinétique au travers des enzymes de métabolisation il faut étudier l'influence de l'apesanteur sur chaque enzyme (quantité synthétisée et activité), mais aussi l'influence de l'apesanteur sur les tissus contenant des enzymes (foie par exemple).

Il y a assez peu d'études traitant directement le sujet de l'activité enzymatique en apesanteur. Celles qui ont été effectuées, certaine d'il y a près de trente ans, sont faites sur des rats pour plus de facilité mais la problématique de la reproductibilité et des méthodes de test dans l'espace rend l'interprétation difficile. De nombreuses zones d'ombres techniques se révèlent dans ces études : mode de vie des animaux, lumière, rayonnement, temps de récupération au retour sur terre etc... Faut-il tester indépendamment chaque médicament ou cartographier les différentes altérations enzymatiques et extrapoler les données aux médicaments grâce aux connaissances actuelles ? Les réponses nous permettrons d'optimiser

les molécules emportées et les choix de traitements. Par exemple si l'oxydation est altérée mais que la conjugaison est préservée, l'utilisation d'oxazépam serait à privilégier à la place du diazépam. En effet le métabolite inactif de l'oxazépam est directement un dérivé glycoconjugué tandis que celui du diazépam passe par une première étape d'oxydation par des cytochromes P450.

Auteurs et date	Sujets et méthodes	Observations
Hargrove JL et Jones DP 1985 [19]	Rats 7 jours en vol	Phase I : diminution activité enzymatique totale du P450 Phase II : aucun changement sur glutathion S-transférase
Merrill et al. 1987 [122]	Rats 7 jours en vol	Diminution quantité 50% des enzymes P450, pas de perturbation sur GST ni ASAT
Merrill et al. 1990 [123]	Rats 14 jours en vol	Diminution quantité de 15% des enzymes P450
Merrill et al. 1992 [124]	Rats 14 jours en vol	Aucun changement des enzymes P450
Racine RN et Cormier SM 1992 [125]	Rats 14 jours en vol	Hépatocytes plus volumineux mais sans hépatomégalie
Hollander et al. 1998 [126]	Rats 8 jours en vol	Réduction de la quantité des enzymes hépatiques catalase et glutathion réductase et sulfurtransférase

Moskaleva et al. 2015 [127]	Rats 30 jours en vol	Augmentation quantité cytochromes CYP2C29, CYP2E1 et CYP1A2
Huayan Liu et al. 2020 [128]	Rats en suspension par la queue 14 jours au sol	Expression CYP1A2, CYP2D1, CYP3A2, ADH diminuée GSTM5 augmenté CYP2E1 non modifié

Tableau 9 : Etudes sur l'activité enzymatique en milieu d'apesanteur simulée ou réelle.

IV.A.2.b. Poly-médication et interactions

Les poly-médications dans l'espace sont présentes, surtout en début de missions lorsque les premiers symptômes de l'adaptation physiologique apparaissent : congestion nasale, maux de tête, nausées, insomnies etc... Les prises de médicaments de pathologies courantes dans l'espace sont peu surveillées par un médecin ou un pharmacien. Dans l'espace, comme sur Terre, il est délicat de mesurer l'impact des interactions médicamenteuses. Deux médicaments peuvent interagir physiquement par liaison et limiter leur absorption respective. Ils peuvent aussi interagir sur le site action, par compétition par exemple. La poly-médication peut être problématique par la répétition d'activité de principe actif ou bien au contraire provoquer une annulation des effets (hypnotiques et stimulants). Les effets indésirables peuvent être majorés (effets anticholinergiques de certains antihistaminiques par exemple). D'autre part, des médicaments inhibent ou induisent le métabolisme enzymatique. La famille des antifongiques azolés inhibent le CYP P450 et diminuent ainsi le métabolisme du zolpidem. Au contraire la phénytoïne (DILANTIN®), molécule anticonvulsivante de l'ISS, est un inducteur enzymatique.

IV.A.2.c. Polymorphisme génétique

Une autre variation possible du métabolisme est d'origine génétique. Certains cytochromes sont plus ou moins actifs selon les origines ethniques, cette variation doit être prise en compte pour adapter la posologie. Des métaboliseurs rapides sont moins exposés à un médicament et inversement des métaboliseurs lents le seront davantage. En vol spatial, la codéine, doit faire appel à cette notion pour traiter au mieux un astronaute car elle est métabolisée par le cytochrome 2D6 à polymorphisme important. Ce cytochrome est impliqué dans le métabolisme d'un quart des médicaments. Ce domaine est très complexe par la diversité des systèmes métaboliques. Tous ne réagiront pas de la même manière au vol spatial. Mais avoir connaissance des enzymes impliqués dans le métabolisme d'un médicament permet de prédire si le composé peut provoquer des interactions médicamenteuses ou être sensible à une variabilité interindividuelle due au polymorphisme génétique. Comme le suggère des auteurs, l'avenir serait la mise en place de tests omiques personnalisés à partir de biopsies liquides pour mesurer l'expression des enzymes hépatiques, des transporteurs, des méthylations de l'ADN, du génome microfloral etc...[19], [129]

IV.B. Elimination rénale

IV.B.1. Principe

L'élimination rénale d'un médicament est l'excrétion de celui-ci sous sa forme inchangée. C'est la plus grande partie de l'excrétion d'un médicament. Les voies intestinales, salivaires, cutanées, pulmonaires sont des voies très secondaires. Seule la voie pulmonaire doit être grandement prise en compte pour les médicaments anesthésiants volatiles.

Le rôle du rein est de maintenir l'homéostasie en contrôlant la sortie d'eau, d'électrolytes et de produits métaboliques. Si une trop forte concentration d'un élément est présente, il est alors excrété et inversement si la concentration est trop faible, le composé est réabsorbé.

Le flux sanguin rénal est de 1,2 L/min, il détermine le débit de filtration glomérulaire qui est alors proche de 120 ml/min. Les glomérules ne filtrent que la forme non ionisée et libre des médicaments comme les différentes étapes vu précédemment. La liaison aux protéines plasmatiques a donc un intérêt d'étude dans le domaine de l'excrétion tout autant que dans la phase de distribution. Cette filtration dépend de l'intégrité des néphrons. Pour des astronautes en bonne santé, il faut considérer leur fonction rénale comme normale. Un médicament ne subit pas seulement une filtration qui se déroule dans la capsule de Bowman comme pour les électrolytes, les médicaments peuvent aussi subir une sécrétion dans le tube contourné proximal et une réabsorption dans le tube contourné distal.

IV.B.2. Mécanismes et influences de l'élimination rénale

IV.B.2.a. Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire d'un médicament est représentée par la clairance de filtration glomérulaire (CL_{FG}). La clairance étant dépendante du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la fraction libre, la relation mathématique qui en découle est :

$$CL_{FG} = fu \times DFG$$

En apesanteur, la clairance d'un médicament sera directement impactée si la fraction libre est modifiée, et si le débit sanguin dans le rein est diminué. Dans les études au sol, les résistances vasculaires ont été identifiées comme diminuées dans le rein en simulation de microgravité [130]. Cette composante peut alors diminuer le taux de filtration d'un médicament.

Un facteur de risque de diminution de la filtration glomérulaire est le développement de lithiases rénales à cause de l'accumulation de cristaux de calcium issu de la déminéralisation osseuse. Ces lithiases favorisent les infections urinaires, le pH rénal peut alors augmenter et modifier la réabsorption du médicament.

IV.B.2.b. Sécrétion tubulaire

La sécrétion permet au rein d'excréter activement une molécule depuis les capillaires sanguins tubulaires. Les transporteurs impliqués sont ceux de la famille ABC c'est-à-dire des protéines d'efflux (OAT, OCT, P-gp). Il y a peu de sélectivité pour ces transporteurs et le mécanisme est saturable, le phénomène de compétition apparaît dans une co-administration de médicament mais aussi avec des molécules endogènes. Par exemple, la pénicilline est un acide sécrété dans l'urine qui emprunte la même voie d'élimination que l'acide urique plasmatique. De plus, de la même manière que pour le métabolisme, un polymorphisme fait varier cette voie d'élimination entre individu [19], [82].

IV.B.2.c. Réabsorption tubulaire

Contrairement aux deux précédents mécanismes, la réabsorption tubulaire n'oriente pas positivement l'élimination du médicament. Il influe sur son élimination car il ralentit le phénomène : il permet au médicament de revenir dans le plasma grâce au gradient de concentration entre la pré-urine et le plasma si la molécule est suffisamment lipophile, et non ionisée à ce pH, pour traverser passivement les membranes de cellules tubulaires. Le pH peut être variable selon l'alimentation et l'hydratation des astronautes et peut varier pendant une infection. Un pH rénal qui augmente favorise la réabsorption des médicaments acides faibles et augmente l'élimination des bases faibles. L'état d'hydratation d'un astronaute peut influencer

ce phénomène de réabsorption. En effet, en début de vol, la diurèse est augmentée pour diminuer la pression sanguine. Le gradient de concentration étant moins important, la réabsorption sera plus faible. En revanche, plus tardivement dans le vol, les astronautes peuvent être considérés comme déshydratés, la réabsorption est susceptible d'augmenter.

IV.C. Paramètre PK de Métabolisation / Excrétion / Elimination

IV.C.1. Principe de clairance

Le principe de clairance doit être compris comme le volume de plasma débarrassé d'une substance par unité de temps. La clairance d'un organe représente alors sa capacité à éliminer un médicament, exprimé en L/min. Elle est dépendante du flux sanguin qui traverse l'organe et du coefficient d'extraction de celui-ci.

$$CL = Q \times E$$

(Avec Q : débit et E : coefficient d'extraction)

Ce taux d'extraction prend en considération la fraction libre qui est la forme captée par l'organe.

$$CL = \frac{fu * CL_{int} * Q}{fu * CL_{int} + Q}$$

Cette clairance implique chaque organe participant à l'élimination. Les plus importants sont l'élimination rénale, et hépatique.

$$CL_{totale} = CL_{rénale} + CL_{non\ rénale} = CL_{rénale} + CL_{hépatique}$$

Enfin, un calcul simplifié nous permet de calculer la clairance à partir de la dose disponible et de l'exposition au médicament sur toute la durée du traitement. Ainsi :

$$CL = \frac{D * F}{AUC}$$

La relation qui les lie permet de dire que si la clairance augmente, l'exposition diminue et inversement si la clairance diminue, l'AUC augmente.

IV.C.1.a. Clairance hépatique

Parmi tous les facteurs impliqués dans ces équations de clairance, nombre d'entre eux ont montré des variabilités lors d'un séjour dans l'espace. La clairance intrinsèque hépatique dépend de l'activité enzymatique du foie. Celle-ci est altérée chez les bactéries [114], les rats [123], et chez certains astronautes [131]. La liaison aux protéines plasmatiques a un effet direct sur la PK, en particulier pour les médicaments à faible extraction car la fraction libre est directement proportionnelle à la clairance totale. Le sujet en apesanteur n'a pas été profondément étudié mais le retour d'astronautes de 3 mois de vol a montré des concentrations de protéines totales augmentées et des taux d'albumine diminués [114]. D'autre part, l'atrophie musculaire et tissulaire suggère une diminution des taux plasmatiques de protéines [116]. Le flux sanguin hépatique influence directement les médicaments fortement extraits par le foie car le débit sanguin est directement proportionnel à la clairance. Le volume sanguin est diminué en vol mais les débits hépatiques semblent être maintenus. Après 9 mois de vol, il a été retenu une légère hépatomégalie [114].

Pour résumer, la clairance peut être perturbée par le débit sanguin pour les médicaments à forte extraction hépatique. Et elle sera perturbée par la clairance intrinsèque et la fraction libre pour les médicaments à faible extraction hépatique. Ces trois variables sont susceptibles d'être déséquilibrées dans un voyage spatial par rapport à ce que l'on connaît sur Terre, elles doivent donc être suivies de près lors de futures études pour comprendre leur impact sur la pharmacocinétique spatiale.

IV.C.1.b. Clairance rénale

La clairance rénale est plus simple à explorer contrairement aux autres voies car des prélèvements urinaires nous informent des concentrations et des quantités éliminées. Une fois la CL rénale obtenue par la même équation que la clairance totale, nous pouvons comprendre les mécanismes d'élimination mis en jeu dans la fonction rénale car :

$$CL\ rénale = CL\ filtration + CL\ sécrétion - CL\ réabsorption$$

Il est ainsi possible de déterminer si un médicament est plus ou moins sécrété et réabsorbé. Pour une prise en apesanteur, ces valeurs sont à déterminer et à comparer avec celles obtenues sur terre pour observer les changements ou non dans l'élimination rénale.

Un recueil d'urine est déjà en place dans la station spatiale pour récupérer l'eau par le système Urine Processing Assembly (UPA) [132]. Un dosage systématique des molécules pourrait permettre d'obtenir de très nombreuses données sur tous les paramètres cinétiques souhaité grâce à cette voie d'élimination. Sur l'étude de prise d'amoxicilline en position allongée, la clairance rénale est significativement augmentée, ce qui diminue de fait l'exposition à l'antibiotique pour une même dose [91]. Pour un médicament dont l'exposition est la clé du traitement, comme les antibiotiques, une variation de la clairance d'un médicament doit être connue pour adapter le traitement. De même, dans une étude tête en bas utilisant la lidocaïne, des augmentations de la clairance du médicament et du débit sanguin rénal ont été observées. Une diminution significative de la concentration plasmatique s'est produite sur toute la période d'inclinaison [133].

IV.C.2. Demi-vie plasmatique

La demi-vie est le temps nécessaire pour diminuer de moitié la concentration initiale. La demi-vie est le reflet du temps passé par le médicament dans l'organisme. Nous pouvons

considérer un organisme comme totalement épuré du médicament après sept demi-vies. Si la demi-vie augmente, le temps passé dans l'organisme l'est aussi : la première interprétation est de considérer qu'un temps d'élimination est rallongé. Mais la demi-vie est un paramètre cinétique secondaire qui dépend du volume de distribution et de la clairance [82].

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times Vd}{CL}$$

D'apparence simple à comprendre, ce paramètre a une interprétation plus complexe : sa variation est difficile à prédire tant les 2 paramètres auquel il est soumis sont fondamentaux. Une modification peut résulter de chacun de ces paramètres séparément ou ensemble. Il est possible que la variation des paramètres compense le rapport et ne modifie pas la demi-vie. Comme nous l'avons vu précédemment, le volume de distribution et la clairance varie selon nombre de facteurs.

Pour une molécule à forte extraction hépatique, la demi-vie sera sensible à la fraction libre plasmatique et tissulaire ainsi qu'au débit sanguin.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times (Vb + \frac{fu}{fut} \times Vt)}{Q}$$

Et pour une molécule à faible extraction, la CL intrinsèque et les fractions libres seront les variables à prendre en compte.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times Vb}{fu \times CL_{int}} + \frac{\ln 2 \times Vt}{fut \times CL_{int}}$$

La demi-vie est apparue augmentée dans les études sur le paracétamol en comprimé et en gélule [95] ainsi que l'étude avec prométhazine [107]. Une autre étude sur le paracétamol a présenté des résultats d'une demi-vie inchangée avec un tendance à la diminution [105].

V. Relation pharmacocinétique / pharmacodynamie PK/PD

Les astronautes ont déclaré avoir ressenti moins d'effets de médicaments lors de certaines missions, notamment avec la prise d'hypnotique. Ce fait est probablement dû à des altérations PK car impactées par les nombreuses sources de variations comme nous venons de le voir. Mais pour une même concentration de principe actif dans la biophase, les perturbations peuvent être d'origine pharmacodynamique. En effet, l'efficacité du médicament dépend de mécanismes très précis sur le site d'action. Au travers d'études, des altérations d'interactions entre un médicament et son récepteur en situation d'hypovolémie chez le rat [134], une diminution d'ouverture de canaux ionique en apesanteur [135] voire des diminutions d'effet antihypertenseur et diurétique en microgravité [130] ont été détectés. Mais malheureusement, trop peu de données nous permettent de comprendre les perturbations pharmacodynamiques pures dans un milieu sans gravité car très complexe à étudier. Néanmoins, un modèle scientifique consiste à rapprocher la pharmacocinétique de la pharmacodynamie pour recueillir des informations sur l'évolution des effets d'un médicament au cours du temps.

Il s'agit du modèle PK/PD, très répandu dans le développement d'un médicament car il permet de définir les notions d'efficacité et de puissance basées, non pas sur la dose administrée, mais sur la concentration d'actif. Les expérimentations spatiales peuvent bénéficier de ce système d'étude pour définir si un médicament pris dans le cadre d'une microgravité est plus ou moins efficace selon qu'il y ait des variations de concentrations dans les compartiments ou bien une variation d'activité intrinsèque du médicament. Par exemple, pour une même concentration d'actif sur le site d'action, la réponse associée peut être différente au sol et dans l'espace à cause d'une variation du nombre de récepteur, ou de la durée d'ouverture de canaux ioniques et affecter ainsi la réponse clinique [114].

Pour utiliser un tel outil, il convient d'utiliser des biomarqueurs pour suivre l'effet thérapeutique de la molécule. Ces critères pertinents sont chimiques, métaboliques, d'imageries ou autres. Dans le cadre des astronautes qui s'appuient sur des hypnotiques pour lutter contre les insomnies, nous pouvons utiliser des données issues d'électroencéphalogrammes et/ou des données cliniques (durée d'endormissement, nombre de réveil...).

Les expérimentations au sol sur l'effet d'un antibiotique, la ciprofloxacine, sur deux souches bactériennes (*Escherichia coli* et *Streptococcus pneumoniae*) montrent que pour des concentrations plasmatiques identiques entre le groupe en gravité normale et le groupe alité tête en bas pendant 3 jours, la réponse antibiotique est différente selon la souche : pour *Escherichia coli*, l'effet est plus faible en simulation de microgravité tandis que pour *Streptococcus pneumoniae*, l'effet n'est pas significativement différent entre les 2 groupes. Nous ne pouvons pas généraliser les conséquences de la microgravité sur la seule base de la pharmacocinétique. Celle-ci doit être couplée à l'effet pour en comprendre toutes les adaptations et les optimisations de traitement en apesanteur [106], [137].

VI. Vers un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie

VI. A. Le modèle empirique

Le modèle scientifique actuellement utilisé pour étudier la pharmacocinétique est basé sur des données extraites de volontaires ayant reçu une dose de médicament. Par exemple, à partir des mesures de concentrations sanguines, des paramètres PK caractéristiques des phases ADME sont calculés. Les représentations du corps utilisées sont généralement compartimentales où un compartiment vasculaire est relié à des compartiments périphériques. Mathématiquement, les relations sont décrites par des équations différentielles linéaires qui traduisent le transfert de molécule d'un compartiment à un autre [82]. Mais la limite de ce

modèle réside dans le nombre de compartiment accessible pour les mesures de concentration et le nombre de prélèvement chez le même individu. Cette interaction entre tous les facteurs impliqués est très complexe à étudier avec la méthode traditionnelle, cela prend des années dans les meilleures conditions de travail sur Terre. Refaire des études sur chacun des points de pharmacocinétique est primordial pour espérer adapter la dose avec le modèle classique. La rareté des vols spatiaux, les contraintes opérationnelles et les difficultés d'évaluations pharmacocinétiques sont un frein aux études à grande échelle en apesanteur. Il est très difficile d'étudier séparément et individuellement toute la gamme de médicament disponible pour les vols spatiaux [138].

VI. B. Le modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PKBP)

Une autre approche consiste à recueillir les données brutes d'un organisme et d'une molécule puis de les intégrer dans une simulation informatique. Les algorithmes mathématiques permettent de prédire la cinétique de concentration dans les organes, ils sont construits à partir de données collectées dans des études au sol et en vol. Ce modèle décrit l'organisme de façon mécanistique. Les paramètres initiaux utilisés en PKBP sont réels et caractéristiques de l'objet d'étude : pour une molécule, nous pouvons ajouter des données de masse molaire, de taille, de solubilité, de pKa etc... ; et pour un organe, nous incluons le volume, le flux sanguin, la composition masse grasse, masse maigre, le pH, les enzymes métaboliques et leurs activités intrinsèques. Les caractéristiques des médicaments sont constantes et connues et celles de l'organisme en apesanteur sont étudiées depuis de nombreuses années et le sont encore aujourd'hui [138].

Ce système d'étude pourrait nous donner les tendances de variations d'un médicament pris par un astronaute avec ses nouvelles physiologies et nous permettre d'élaborer des plans

stratégiques d'études en apesanteur pour comprendre les différences pharmacocinétiques dans ce milieu par rapport à une prise de médicament sur Terre. Ce modèle pourrait, à terme, permettre de recalculer une dose optimale en cours de vol pour les très longs voyages.

Il est évident que la PKBP ne répond pas encore à la problématique d'une compréhension cinétique et dynamique de la pharmacologie dans l'espace car aucune donnée d'astronaute ne figure sur une base de données de simulation. Il ne l'est pas non plus entièrement pour le moment pour les médicaments développés sur Terre. A titre d'exemple, ce modèle PKPB est utilisé pour s'affranchir d'étude non éthique sur l'homme ou sur l'animal, comme dans le domaine de la toxicologie, ou sur des populations d'enfants ou de femmes enceintes. Utilisé aussi pour prédire la biodisponibilité de principe actif pris à jeun, pendant ou après un repas en adaptant la physiologie du tractus intestinal [82], [139]. Ce modèle reste jeune et au début de son développement mais a un potentiel important dans les prochaines décennies pour l'étude de la pharmacologie spatiale. Il ne sera pleinement exploitable et puissant qu'avec une base de données très riche et fournie par l'expérimentation classique. Les 2 méthodes doivent travailler de concert pour obtenir des résultats satisfaisants dans le domaine d'étude spatial. Nous pourrions même envisager à l'avenir l'utilisation de systèmes microphysiologiques (MPS), aussi nommé organes sur puce, encouragé par le National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering NIBIB et le National Center for Advancing Translational Sciences NCATS pour récupérer une multitude de données complexes à étudier sur un animal ou sur l'Homme au travers d'études traditionnelles. Un système MPS consiste à créer des modèles in vitro de tissus humains pour modéliser la physiologie humaine [140]. Cela permettrait de récupérer de nombreuses caractéristiques techniques physiologiques sur l'organisme à implémenter par la suite dans une simulation. Récemment, l'ISS a embarqué un MPS pour récupérer des données sur la force de contractilité des cellules cardiaques [141]. Nous pourrions par exemple utiliser

ce système pour comprendre les perturbations des cytochromes intestinaux et hépatiques et leurs implications dans le métabolisme des médicaments en apesanteur.

PARTIE III

HISTOIRE ET DEFIS DE LA PHARMACIE SPATIALE

I. Evolution des kits médicaux de la NASA

Depuis plus de 50 ans, les astronautes expérimentent les effets de l'apesanteur sur l'organisme et les conditions difficiles de l'environnement comme l'isolement, les repères circadiens perturbés et autres. Dès les premiers vols spatiaux et au fil des missions, s'est mise en place une pharmacie à bord des modules de voyage, de plus en plus complète et précise, fournie par la pharmacie de la NASA au Centre Spatial Johnson, Houston.

I.A. Missions Mercury (Vols habités de Mai 1961 à Mai 1963)

Avant les premières missions, les équipes médicales n'avaient pas connaissance des pathologies à traiter en apesanteur et donc quels médicaments emporter. Sur la base des vols aériens, le risque le plus important était l'apparition d'un mal de transport. Les kits médicaux de ces missions étaient composés d'auto-injecteurs pour des administrations IM délivrant une dose de médicament prédéfinie. Les médicaments concernés par ce système étaient aux nombres de trois : le Tigan® (triméthobenzamide) contre le mal des transports, le Démérol® (mépéridine) en tant qu'antalgique et un médicament contre le choc à base d'épinéphrine (adrénaline). Plus tard, des médicaments pour d'autres indications (insomnie, congestion...) ont été emportés comme des comprimés contenant de la dextroamphétamine pour ses propriétés stimulantes et vasoconstrictrices [7], [142].



Image 5 : Auto-injecteur IM des missions mercury [143].



Image 6 : Kit médical Mercury [144].

Lors de ces missions, généralement courtes (4 à 9h), les premiers monitoring cardiovasculaires et d'autres systèmes physiologiques sont effectués.

La mission Mercury 9 a pu mettre en évidence l'intolérance orthostatique avec un vol de plus d'un jour le 15 Mai 1963 [7]. Gordon Cooper fût le premier astronaute à prendre un médicament pour évaluer l'effet de ce dernier lors d'un vol (dextroamphétamine avant la réentrée atmosphérique) [142], [145]. Il n'y a pas d'écrits disponible stipulant le degrés d'efficacité ressenti par l'astronaute.

I.B. Missions Gemini (Vols habités de Mars 1965 à Novembre 1966)

Le but de ces missions était de mieux comprendre et de découvrir les problèmes médicaux de séjours plus longs dans l'espace (la mission la plus longue Gemini VII a duré 14 jours). Les scientifiques y découvrent plus en détail les déconditionnements vasculaires, la déminéralisation osseuse, le déséquilibre de calcium, les cycles de sommeil, les anomalies vestibulaires etc... Une dizaine de molécules constituent les kits médicaux : la cyclizine 50 mg contre le mal de transport, la dextroamphétamine 5 mg en stimulant, l'aspirine et la mépéridine 100 mg contre la douleur, la tripolidine 2.5 mg et pseudoéphédrine 60 mg contre la congestion, le diphénoxylate 2.5 mg contre les diarrhées, la tétracycline 250 mg en antibiotique, et un collyre ophtalmique à base de méthylcellulose contre la sécheresse oculaire [146]. Un kit supplémentaire de survie accompagnait les capsules de retour pour une utilisation après l'atterrissage au cas où la récupération des astronautes était retardée. Le kit de survie comprenait un stimulant, des médicaments oraux et injectables contre le mal des transports, des antalgiques oraux et injectables ainsi qu'un antibiotique [15].

Des essais pharmacologiques ont été menés sur les astronautes : un médicament de la trousse a été administré à chacun pendant le vol pour identifier de potentielles réactions [142]. A

l'époque, les médecins ont émis l'hypothèse que les médicaments seraient efficaces comme sur Terre et pouvaient donc contribuer à des contre-mesures lors du retour sur Terre. Ainsi pendant les dernières missions Gemini, les astronautes ont pris, avant le retour de la capsule au sol, de la dextroamphétamine, un antidiarrhéique (diphénoxylate) et un décongestionnant [142]. De la même manière que pour la mission Mercury 9, il n'y a pas de documents relevant les effets de ces médicaments pendant le vol.

I.C. Missions Apollo (Vols habités de Janvier 1968 à Décembre 1972)

En vue d'un voyage plus long et beaucoup plus complexe que le vol suborbital, l'objectif d'amener des Hommes sur la Lune a demandé de définir les besoins médicaux et de prévenir les risques d'une annulation de mission pour cause médicale. Une formation médicale avant le vol permet à l'équipage d'identifier une pathologie et une adaptation physiologique. Les kits ont évolué après chaque mission, ils étaient emmenés à la fois dans la pharmacie du module de commande et dans le module lunaire. Les médicaments les plus utilisés ont été le paracétamol contre la douleur, du sécobarbital contre les insomnies, du diphénoxylate contre les diarrhées, de l'oxymétazoline en spray nasal contre la congestion, des collyres, des auto-injecteurs contre le mal de transport et la douleur [142].



Image 7 : Kit médical du module de commande des missions Apollo [148].



Image 8 : Kit médical du module lunaire Apollo [147].

La liste des médicaments présents dans les kits médicaux du module de commande et du module lunaire sont listés dans le tableau suivant [15], [149] :

Module de commande		Module lunaire	
Médicament	Classe thérapeutique	Médicament	Classe thérapeutique
- Actifed® (triprolidine/pseudoéphédrine)	- Décongestionnant	- Actifed® (triprolidine/pseudoéphédrine)	- Décongestionnant
- Afrin® (oxymétazoline)	- Décongestionnant	- Afrin® (oxymétazoline)	- Décongestionnant
- Ampicilline	- Antibiotique	- Aspirine	- Antalgique
- Aspirine	- Antalgique	- Atropine	- Antiarythmique
- Atropine	- Antiarythmique	- Darvon® (propoxyphène)	- Antalgique
- Bacitracine	- Antibiotique	- Demerol® (mépéridine)	- Antalgique
- Benadryl® (diphénhydramine)	- Antihistaminique	- Dexedrine® (d- amphétamine)	- Stimulant
- Darvon® (propoxyphène)	- Antalgique	- Lidocaïne	- Antiarythmique
- Demerol® (mépéridine)	- Antalgique	- Lomotil® (diphénoxylate)	- Antidiarrhéique
- Dexedrine® (d- amphétamine)	- Stimulant	- Méthylcellulose collyre	- Hydratant oculaire
- Lidocaïne	- Antiarythmique	- Neosporin® (polymyxine B)	- Antibiotique
- Lomotil® (diphénoxylate)	- Antidiarrhéique	- Pronestyl® (procaïnamide)	- Antiarythmique
- Marezine® (cyclizine)	- Antihistaminique	- Seconal® (sécarbital)	- Hypnotique
- Méthylcellulose collyre	- Hydratant oculaire		
- Mylanta® (siméticone)	- Antiflatulent		
- Neosporin® (polymyxine B)	- Antibiotique		
- Ophthaine® (proparacaïne)	- Anesthésiant local		
- Pronestyl® (procaïnamide)	- Antiarythmique		
- Scopolamine	- Antinaupathique		
- Seconal® (sécarbital)	- Hypnotique		
- Tétracycline	- Antibiotique		
- Tétrahydrozoline	- Vasoconstricteur		
- Tylenol® (paracétamol)	- Antalgique		

Tableau 10 : Contenu des packs médicaux du module de commande et du module lunaire des missions Apollo [15], [149].

I.D. Missions Skylab (Vol habités de Mai 1973 à Février 1974)

Les missions Skylab n'ont eu que 3 missions mais de durées suffisamment longues (28, 59, et 84 jours) pour explorer en profondeur les modifications hydro-électrolytiques, les intolérances orthostatiques, les déshydratations, et recueillir de multiples données pour mettre en place des contres mesures médicales aux anomalies physiques [7]. A bord de Skylab 2 est présent Joseph Kerwin, le premier médecin sélectionné pour la formation d'astronaute et premier médecin à voler dans l'espace. Il a pu pratiquer son exercice à l'aide de l'Inflight Medical Support System (INMSS), un équipement complet d'une cinquantaine de kilogrammes contenant près de 1300 unités différentes ainsi qu'un kit dentaire. Ce système présent dans Skylab comprend des manuels, des radiographies de chaque astronaute, et des procédures de diagnostics pour permettre un prise en charge approfondie [143].

Pour ces trois missions Skylab, deux référents médicaux (crew medical officer CMO) ont été formés dans chaque équipage. Ils ont reçu une formation médicale de 80 heures allant de l'examen physique au prélèvement sanguin [15].



Image 9 : Le médecin J. Kerwin effectue un examen dentaire au commandant P. Conrad durant la mission Skylab 2 [143].

I.E. Missions des Navettes Spatiales (Vols habités d'Avril 1981 à Février - 2001)

L'histoire des navettes spatiales est longue et l'évolution des kits médicaux pendant cette période fut importante. Tout le système médical d'une navette est contenu dans le Shuttle Orbiter Medical System (SOMS). Initialement le SOMS permettait d'apporter des soins pour un équipage de 7 astronautes pendant 20 jours. Séparé en 2 kits, l'un de couleur bleu pour les médicaments et bandages (MBK) et l'autre de couleur bleu avec velcro rouge pour l'urgence (EMK). Un peu plus tard un kit spécial contre le mal des transports a été développé et embarqué pour en faciliter la prise en charge. Ce kit était rangé dans une poche du MBK et comprenait tout le matériel nécessaire pour une injection IM de prométhazine. L'EMK contient le pack A pour les médicaments injectables, le pack B pour du matériel de chirurgie, le pack C pour le matériel diagnostic et le pack G pour effectuer des tests microbiologiques. Le MBK contient les packs D, E et F : pour les médicaments sous formes comprimés, gélules et suppositoires (D), les bandages (E) et les médicaments topiques (F) [150].

Après réévaluation en 1986, d'autres articles ont fait leurs apparitions, le kit d'accessoire médicaux MAK, le kit de protection et de nettoyage de contamination CCK, des dispositifs de réanimation, et un kit d'accessoire médicaux pour voie respiratoire AMAK [15].

En 1992, une révision approfondie a permis la mise au point du MEDOP, un pack plus complet qui rajoute du matériel et des médicaments pour une prise en charge de plus longue durée.

Après l'accident de la navette Columbia en 2003, le SOMS a été élargie pour fournir suffisamment de matériel médical pour une durée de 2 mois au cas où une navette endommagée resterait bloquée en orbite. D'autre part, des médicaments étaient mis à disposition en cabine et dans les combinaisons de décollage et d'atterrissage de chaque membre d'équipage [15].

La liste des produits pharmaceutiques du SOMS est représentée dans les tableaux suivants [15], [146] :

Pack A <i>Injectables</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> - Amikin (amikacine) 250 mg/cc - Aramine (métaraminol) 10 mg/cc - Atropine 1 et 0,4 mg/cc - Benadryl (diphénhydramine) 50 mg/cc - Compazine (prochlorpérazine) 5 mg/cc - Décadron (dexaméthasone) 4 et 10 mg/cc - Démérol (mépéridine) 50 et 25 mg/cc - Haldol (halopéridol) 5 mg/cc - Isoptine (vérapamil) 2.5 mg/cc - Marcaïne (bupivacaïne) 0.5% - Morphine sulfate 10 mg/cc - Narcan (naloxone) 0.4 mg/cc - Phénergan (prométhazine) 25 mg/cc - Pronestyl (procaïnamide) 500 mg/cc - Valium (diazépam) 5 mg/cc, - Vistaril (hydroxyzine) 50 mg/cc - Xylocaïne 2% (Lidocaïne) avec et sans Epinephrine (Adrénaline) 1% 	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotique aminoside - Antihypotenseur - Réanimation cardiopulmonaire Antibradycardisant - Antihistaminique antinaupathique - Antiémétique - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Analgésique opioïde pallier 3 - Neuroleptique - Inhibiteur calcique Antihypertenseur Antiarythmique - Anesthésiant local - Analgésique opioïde pallier 3 - Antidote Antagoniste des morphiniques - Antihistaminique Anticholinergique Antiémétique (Hypnotique) - Antiarythmique - Anxiolytique, Hypnotique - Anthistaminique Anxiolytique, Antiémétique, Sédatif - Analgésique, Anesthésiant Antiinflammatoire Antiarythmique avec et sans stimulant cardiaque adrénérique

Tableau 11 : Contenu du pack médical A des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques [15], [146].

Pack D <i>Comprimés, Gélules, Suppositoires</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> - Actifed® (paracétamol, pseudoéphédrine, tripolidine) cps - Ambien® (zolpidem) 10 mg cps - Aminophylline® (théophylline) 500 mg suppositoires - Amoxil® (amoxicilline) 500 mg cps - Ampicillin® (ampicilline) 250 mg gélules - Anusol HC® (hydrocortisone, zinc) suppositoires - Ascriptin® (aspirine) 325 mg cps - Bactrim DS® (sulfaméthoxazole, triméthoprime) cps 	<ul style="list-style-type: none"> - Décongestionnant - Hypnotique apparenté aux benzodiazépines - Antiasthmatique bronchodilatateur - Antibiotique pénicilline - Antibiotique pénicilline - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Antalgique Antipyrétique Antiinflammatoire non stéroïdien - Antibiotique sulfamide Antifolique + Antifolinique

<ul style="list-style-type: none"> - Benadryl® (diphénhydramine) 25 mg gélules - Cepacol® pastilles à sucer - Cipro® (ciprofloxacine) 500 mg cps - Claritin® (loratadine) 10 mg cps - Compazine® (prochlorpérazine) 25 mg suppositoires - Dalmane® (flurazépam) 15 mg gélules - Dexedrine® (dextroamphétamine) 5 mg cps - Diamox® (acétazolamide) 250 mg cps - Digoxin® (digoxine) 0,25 mg cps - Donnatal® (phénobarbital, atropine, scopolamine) cps - Dulcolax® (bisacodyl) 5 mg cps et 10 mg suppo - Duricef® (cefadroxil) 500 mg cps - Flagyl® (métronidazole) 250 mg cps - Imodium® (lopéramide) 2 mg cps - Keflex® (céfalexine) 250 mg gélules - Lomotil® (diphénoxylate, atropine) cps - Motrin® (ibuprofène) 400 mg cps - Mycelex-7® (clotrimazole) 100 mg suppositoires - Nitrostat® (nitroglycérine) 0.4 mg cps - Ovral-21® (norgestrel, éthinyloestradiol) cps - Parafon Forte® (chlorzoxazone) cps - Pen VK® (pénicilline) 250 mg cps - Pepto Bismol® (bismuth) cps - Periacetine® (Cyproheptadine) 4 mg cps - Phazyme-125® (siméthicone) cps - Phenergan® (prométhazine) 25 mg cps et suppo - Phenergan/Dexedrine® (prométhazine, dextroamphétamine) 25/5 mg cps - Pyridium® (phénazopyridine) 200 mg gélules - Restoril® (témozépam) 15 mg cps - Rimantadine 100 mg cps - Scopolamine/Dexedrine® (scopolamine, dextroamphétamine) 0,4/5 mg gélules - Sudafed® (pseudoéphédrine) 30 mg cps - Tylenol #3® (paracétamol, codéïne) 300/30 mg cps - Tylenol® (paracétamol) 325 mg cps - Valium® (diazépam) 5 mg cps - Zithromax® (azithromycine) 250 mg cps 	<ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique antinaupathique - Antalgique - Antibiotique fluoroquinolone - Antihistaminique - Antiémétique - Hypnotique benzodiazépine - Psychostimulant - Antinaupathique - Antiarythmique - Sédatif Anticholinergique Antispasmodique - Laxatif stimulant - Antibiotique céphalosporine - Antibiotique Antiparasitaire nitrohétérocycle - Antidiarrhérique ralentisseur motilité intestinale - Antibiotique céphalosporine - Antidiarrhérique ralentisseur motilité intestinale Anticholinergique - Antiinflammatoire non stéroïdien - Antifongique imidazolé - Vasodilatateur Antiangineux dérivé nitré - Contraception orale hormonale - Décontractant musculaire - Antibiotique pénicilline - Antiacide, antinauséux, antiulcéreux - Antihistaminique - Adsorbant - Antihistaminique Anticholinergique Antiémétique - Antihistaminique Anticholinergique Antiémétique Psychostimulant - Antalgique urinaire - Benzodiazépine hypnotique - Antiviral - Anticholinergique Antispasmodique Psychostimulant - Décongestionnant - Antalgique pallier 2 - Antalgique pallier 1 - Anxiolytique, Hypnotique - Antibiotique macrolide
--	--

Tableau 12 : Contenu du pack médical D des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques [15], [146].

Pack F <i>Topiques</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> - Afrin® (oxymétazoline) spray nasal - Alcaïne® (proparacaïne) 0.5% collyre - Bacitracine crème - Blistex stick lèvre - Ciloxan® (ciprofloxacine) 0.3% crème - Cortisporin® (hydrocortisone, néomycine, polymyxine B) solution auriculaire - Cyclogyl® (cyclopentolate) 1% collyre - Eugenol gouttes - Genoptic® (gentamicine) crème ophtalmique - Kenalog® (triamcinolone) 0,1 % crème - Lidocaïne crème - Lotrimine® (clotrimazole) crème - Methylcellulose collyre - Mycolog® (triamcinolone, néomycine, nystatine, gramicidine) crème - Neocortef® (hydrocortisone, néomycine) - Neosporine® (polymyxine B) - Nitroglycérine 15 mg patch transdermique - Polysporine® (polymyxine B, bacitracine, gramicidine) crème - Pontocaïne® (tétracaïne) 0.5% collyre - Povidone-Iodine pommade - Refresh collyre® - Silvadene® (sulfadiazine) crème - Sulfacétamide 10 % crème - VIRA-A® (vidarabine) 3% pom. ophtalmique 	<ul style="list-style-type: none"> - Décongestionnant - Anesthésiant - Antibiotique polypeptide - Hydratant - Antibiotique fluoroquinolone - Antiinflammatoire glucocorticoïde, antibiotique aminoside antibiotique polypeptide - Mydriatique - Antiseptique antalgique - Antibiotique aminoside - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Anesthésiant - Antifongique imidazolé - Substitut lacrymal - Antiinflammatoire glucocorticoïde, antibiotique aminoside, antifongique, antibiotique polypeptide - Antiinflammatoire glucocorticoïde, antibiotique aminoside - Antibiotique polypeptide - Vasodilatateur Antiangineux dérivé nitré - Antibiotique polypeptide, antibiotique polypeptide - Anesthésiant - Antiseptique - Substitut lacrymal - Antibiotique - Antibiotique - Antiherpétique

Tableau 13 : Contenu du pack médical F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques [15], [146].

<i>Aérosol</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
Proventil® (albutérol)	- Bronchodilatateur

Tableau 14 : Contenu des packs médicaux A, D et F des navettes spatiales contenant les produits pharmaceutiques [15], [146].

Malheureusement, il n'y a pas de support témoignant des réelles prises de médicaments dans l'espace pendant ces missions car il n'y a pas eu de suivi écrit des différentes administrations. Les enregistrements des vols Gemini et Mercury ont été perdus ou détruits. Les missions de navettes spatiales ont néanmoins pu bénéficier d'un débriefing de l'équipage sur l'utilisation de médicament. Il en ressort que l'utilisation est courante, et qu'elle est augmentée grâce aux formes galéniques comprimés plus accessibles que les autos-injecteurs. 83% des membres équipages ont eu recours à des médicaments (plus de 500 doses individuelles) durant les 30 premières missions des navettes pour des symptômes non graves tel que le mal des transport (47%), l'insomnie (45%), la congestion, les maux de tête etc.. [102], [142] Tous les membres ont reçu une formation entre 8 et 11 heures pour comprendre la physiologie du corps dans l'espace, l'exposition aux toxiques (CO₂ par exemple), les traitements d'automédications et les premiers secours. Les CMO ont reçu une formation supplémentaire de 7 à 10 heures en diagnostic et thérapeutique. La formation utilisait des mannequins proches de la réalité pour les injections, les gestes des voies respiratoires, et le soin des plaies. Le but de ces formations était aussi de maîtriser les procédures médicales et d'obtenir les observations pertinentes pour une meilleure consultation au sol [15].

Pour les missions Shuttle-Mir qui consistaient à assembler l'ISS, la durée de la formation a été augmentée à l'arrivée du défibrillateur Mir et du matériel médical apporté par la Russie. Les membres d'équipage Mir ont reçu une formation de 21 heures pour utiliser le Mir Supplemental Medical Kit (MSMK) [15].

I.F. Mission à bord de la Station Spatiale Internationale (1998 à

Aujourd'hui)

Les agences spatiales russes et américaines fournissent chacune du matériel médical à l'ISS. Ce système de soins de santé de l'équipage (Crew Health Care System CHeCS) intègre 3 unités distinctes :

« Le système de contre-mesures », (countermeasures System CMS), est composé de matériels d'exercices comme un tapis roulant et un vélo, et du matériel de surveillance comme un électrocardiogramme.

« Le système de santé environnemental », (environmental health system EHS), permet de surveiller l'eau et l'atmosphère de la cabine par des kits de microbiologie et des dosimètres par exemple.

« Le système de maintenance de santé (health maintenance system HMS) est conçu pour une prise en charge médicale de six astronautes pendant 180 jours environ. Des procédures, qui font suites aux missions Skylab, sont présentes et consultables par tous les membres d'équipage. Des communications directes sont possibles avec un médecin ou chirurgien au sol. L'astronaute référent en santé est formé pour les premiers secours ainsi que pour recoudre ou administrer des injections. Tous les astronautes sont formés à la réanimation d'urgence [15].

Les documents relatifs aux procédures médicales et à la pharmacie à bord de l'ISS (selon le dernier document publique du 21 Mars 2016) [24] se répartit comme suit en 3 parties : la première est relative au traitement médical d'urgence et répond aux cas suivants : réaction allergique sévère, assistance réanimation par défibrillateur externe automatique, insertion de matériel intra osseux, difficulté à respirer ou étouffement, exposition à un toxique, fracture, convulsions.

La seconde partie, plus spécifique à la sphère bucco-dentaire décrit l'anatomie de la bouche et des dents ainsi, les examens à effectuer et les procédures des cas suivants : bloc nerveux, obturation dentaire temporaire, remplacement couronne dentaire, traitement douleur dentaire, traitement perte de dent : contre hémorragie et douleur, traitement dent cassée avec pulpe exposée.

Enfin la troisième partie est composée de tables pour le matériel et les médicaments comprenant un tableau avec une entrée pour les médicaments à gauche et une répartition de ces médicaments selon l'indication (ex. Anesthésiant) et le site d'administration (ex. Dentaire). La deuxième entrée du tableau en haut est composée de 8 colonnes, comprend de gauche à droite : le produit, le volume, la voie d'administration, la quantité, la forme galénique, les EI possibles, des commentaires si besoin (par exemple « retirer lentilles de contact avant administration d'un collyre »), et enfin la localisation dans le kit (ex. A2) [24].

3.001 MEDICAL KIT- CONTENTS AND REFERENCE
(MED CL/SpX-6 - ALL/FIN/T) Page 2 of 27 pages

Table 1. Convenience Medication Pack (White)

Item	Strength, Volume	Route of Use	Qty in Pack	Unit	Possible Side Effects	Comments	Location
Antibiotic							
Bacitracin	500 units/gm, 0.9 gm	Topical	30	unit dose pack	No significant side effects		Spine
Antidiarrheal							
Loperamide (Imodium)	2 mg	Oral	40	tablet	Abdominal discomfort, nausea, vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, dry mouth	Use for nonbloody diarrhea. No more than 8 tablets every 24 hours.	B2
Antihistamine							
Fexofenadine (Allegra)	180 mg	Oral	100	tablet	Headache, vomiting, fatigue, somnolence, dizziness, fever, pain, drowsiness, diarrhea, nausea, upset stomach, muscle aches, back pain, pain in extremities	Do not use with other antihistamines. Do not drink grapefruit juice 1 hour before or 2 hours after taking the medication.	B2
Loratadine (Claritin)	10 mg	Oral	375	tablet	Headache, drowsiness, dizziness, fatigue, dry mouth		A2
Olopatadine (Pataday)	0.2 %, 2.5 mL	Eye	6	bottle	Blurred vision, eye pain, stinging, burning, headache	Remove contact lenses before use. After instilling drops, wait at least 10 minutes before inserting contact lenses.	A3

Image 10 : Exemple d'un tableau de médicament contenu dans le manuel médical de l'ISS [24].

Les médicaments et matériels sont distribués en plusieurs packs pour être facilement stockés, accessible pour l'équipage et remplaçables rapidement. La répartition s'organise en 11 tables différentes, avec un code couleur, permettant de rassembler les fournitures similaires [24] : Les

packs sont tous bleus à l'exception des packs d'urgence en rouge. Le code couleur est situé sur l'étiquette du pack.

Table 1 : Blanche : Médicament de commodité	Table 7 : Rose : Matériel médical simple
Table 2 : Rouge : Matériel médical d'urgence	Table 8 : Violette : Médicament par VO
Table 3 : Rouge : Autre Matériel médical d'urgence	Table 9 : Jaune : Matériel médical avancé
Table 4 : Gris : Matériel pour Voie IV	Table 10 : Marron : Topiques et Injectables
Table 5 : Bleue : Equipement diagnostic	Table 11 : Marron : Autres Topiques et
Table 6 : Verte : Fourniture médicale	Injectables

Tableau 15 : liste des 11 tables répartissant le matériel médical de l'ISS [24].



Image 11 : Photographie de Thomas Pesquet présentant deux kits médicaux de l'ISS et le défibrillateur (table marron n°10 à gauche, table rouge n°2 à droite, défibrillateur en bas) [151].

La NASA permet aux astronautes d'avoir une formation médicale à tous les membres d'équipage sur l'équipement CHeCS. Deux ou trois membres sont formés comme CMO avec une formation approfondie sur le HMS et les procédures médicales associés. Ces CMO reçoivent une formation en classe de 20 h et une formation clinique en salle d'urgence, en salle d'opération, dans une ambulance et dans un laboratoire animalier pendant 50 heures. Ils ont aussi accès à un entraînement en réalité virtuelle pour l'accès à la voie IV [15].

Dans les tableaux suivants, la liste des médicaments disponibles sur l'ISS dans les tables 1, 3, 8 et 10 ainsi que la liste des produits pharmaceutiques du kit médical russe [24].

Table 1 : Blanche <i>Médicaments de commodité</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
- Bacitracine crème 500 U/g crème	- Antibiotique polypeptide
- Imodium® (loperamide) 2 mg cps	- Antidiarrhéique ralentisseur motilité intestinale
- Allegra® (féxofénadine) 180 mg cps	- Antihistaminique
- Claritin® (loratadine) 10 mg cps	- Antihistaminique
- Pataday® (olopatadine) 0.2 % collyre	- Antihistaminique
- Afrin® (oxymétazoline) 0.05 % pulvérisation nasale	- Décongestionnant
- Sufaded® (pseudoéphédrine) 120 mg cps	- Décongestionnant
- Refresh Plus® (carboxyméthylcellulose) 0.5 % collyre	- Lubrifiant oculaire
- Nature's Tears® (hypromellose) 0.4 % collyre	- Lubrifiant oculaire
- Refresh PM® (huile minérale et vaseline 42.5 %, 57.3 % pommade paupière	- Lubrifiant oculaire
- AYR Saline (chlorure de sodium) 0.9 % pulvérisation nasale	- Lavage nasal
- Tylenol® (paracétamol) 325 mg cps	- Antalgique pallier 1
- Aspirine 325 mg cps	- Antalgique Antipyrétique Antiinflammatoire non stéroïdien
- Motrin® (ibuprofène) 400 mg cps	- Antiinflammatoire non stéroïdien
- Melatonine 3 mg cps	- Régulateur cycle du sommeil
- Sonata® (zaleplon) 10 mg cps	- Hypnotique apparenté aux benzodiazépines
- Ambien® (zolpidem) 10 mg cps	- Hypnotique apparenté aux benzodiazépines
- Hydrocortisone 1 % crème	- Antiinflammatoire glucocorticoïde
- Nasonex® (mométasone) 50 microgrammes pulvérisation nasale	- Décongestionnant Antiinflammatoire glucocorticoïde
- Vivarin® (caféine) 200 mg cps	- Psychostimulant
- Provigil® (modafinil) 200 mg cps	- Psychostimulant
- Dulcolax® (bisacodyl) 5 mg cps	- Laxatif stimulant

Tableau 16 : Table 1 contenant les médicaments de commodité de l'ISS [24].

Table 2 : Rouge <i>Médicaments de l'urgence</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
- Atropine 0.1 mg/ml injectable - Epinephrine (adrénaline) 0.1 mg/mL injectable - Lidocaïne 20 mg/mL injectable - EpiPen® (adrénaline) 0.3 mg injection IM	- Réanimation cardiopulmonaire Antibradycardisant - Stimulant cardiaque adrénergique et dopaminergique - Analgésique, Anesthésiant Antiinflammatoire Antiarythmique - Stimulant cardiaque adrénergique et dopaminergique

Tableau 17 : Table 2 contenant les médicaments de l'urgence de l'ISS [24].

Table 8 : Violette <i>Médicaments par voie orale</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
- Diamox® (acétazolamide) 250 mg - Amoxil® (amoxicilline) 500 mg - Zitromax® (azithromycine) 250 mg - Cleocin® (clindamycine) 300 mg - Vibramycine® (doxycycline) 100 mg - Levaquin® (levofloxacin) 500 mg - Flagyl® (métronidazole) 500 mg - Bactrim DS® (sulfaméthoxazole, triméthoprime) 800/160 mg - Diflucan® (fluconazole) 150 mg - Benadryl® (diphényldramine) 25 mg - Allegra® (fexofénadine) 180 mg - Dilantin® (phénytoïne) 300 mg - Valtrex® (valacyclovir) 1 g - Abilify® (aripiprazole) 5 mg - Ativan® (lorazépam) 1 mg - Zoloft® (sertraline) 75 mg - Effexor® (venlafaxine) 75 mg - Zestril® (lisinopril) 10 mg - Toprol® (métoprolol) 50 mg - Nitrostat® (nitroglycérine) 0.4 mg - Sudafed® (pseudoéphédrine) 30 mg - Provera® (médroxyprogestérone) 10 mg - Ogestrel® (norgestrel, éthinyloestradiol) 0.5 / 0.05 mg - Vicodin® (hydrocodone, paracétamol) - Antivert® (méclizine) 25 mg	- Antinaupathique - Antibiotique pénicilline - Antibiotique macrolide - Antibiotique lincosamide - Antibiotique tétracycline - Antibiotique fluoroquinolone - Antibiotique nitrohétérocycle - Antibiotique sulfamide Antifolique + Antifolinique - Antifongique triazolé - Antihistaminique antinaupathique - Antihistaminique - Antiépileptique - Antiviral antiherpétique - Neuroleptique 2 ^{ème} génération - Anxiolytique benzodiazépine - Antidépresseur inhibiteur sélectif recapture sérotonine - Antidépresseur inhibiteur recapture sérotonine et noradrénaline - Antihypertenseur inhibiteur enzyme de conversion - Antihypertenseur Antiarythmique bêta bloquant - Vasodilatateur Antiangineux dérivé nitré - Décongestionnant - Contraceptif hormonal progestatif - Contraceptif hormonal progestatif et oestrogénique - Antalgique pallier 2 - Antihistaminique Antinaupathique

- Zofran® (ondansetron) 8 mg	- Antiémétique
- Phenergan® (prométhazine) 25 mg	- Antihistaminique Anticholinergique Antiémétique
- Medrol® (methylprednisolone) 4 mg	- Antiinflammatoire glucocorticoïde
- Deltasone® (prednisone) 20 mg	- Antiinflammatoire glucocorticoïde
- Provigil® (modafinil) 200 mg	- Psychostimulant
- Pepto Bismol® (sels de bismuth) 262 mg	- Antiacide, anti-nauséeux, anti-ulcéreux
- Prilosec® (oméprazole) 20 mg	- Antiacide, anti-ulcéreux inhibiteur pompe à protons
- Zantac® (ranitidine) 150 mg	- Antiacide antihistaminique H2
- Flomax® (tamsulosine) 0.4 mg	- Alpha-bloquant contre hypertrophie bénigne de la prostate

Tableau 18 : Table 8 contenant les médicaments pris par voie orale de l'ISS [24].

Table 10 : Marron	
<i>Médicament topiques et injectables</i>	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
- Benzocaïne Swabstick® 20% écouvillon dentaire	- Antalgique
- Tetracaïne® 0.5% collyre	- Antalgique
- Xylocaïne / Epinephrine (Lidocaïne, Adrénaline) 2% / 1 :100 000 sous cutané (SC)	- Analgésique, Anesthésiant Antiinflammatoire Antiarythmique Stimulant cardiaque adrénergique et dopaminergique
- Xylocaïne® (Lidocaïne) 1% SC	- Analgésique, Anesthésiant Antiinflammatoire Antiarythmique
- Lidocaïne Jelly 2% gel	- Antalgique
- Bacitracin® 500 U/g crème	- Antibiotique polypeptide
- Rocephin® (Ceftriaxone) 1g IM	- Antibiotique céphalosporine
- Ciprodex® (Ciprofloxacine and Dexaméthasone) 0.3/0.1% goutte auriculaire	- Antibiotique fluoroquinolone et antiinflammatoire glucocorticoïde
- Invanz® (Ertapenème) 1g IM	- Antibiotique carbapénème
- Erythromycine® 0.5% collyre	- Antibiotique macrolide
- Vigamox® (Moxifloxacine) 0.5% collyre	- Antibiotique fluoroquinolone
- Bactroban® (Mupirocine) 2% crème	- Antibiotique
- Tobradex® (Tobramycine and Dexaméthasone) 0.3/0.1% collyre	- Antibiotique aminoside et antiinflammatoire glucocorticoïde
- Lotrimin® (Clotrimazole) 1% crème	- Antifongique imidazolé
- Nasalcrom® (Cromoglycate de sodium) 5.2 mg spray nasal	- Antiallergique
- Benadryl® (Diphenhydramine) 50 mg/mL IM	- Antihistaminique antinaupathique
- Abilify® (Aripiprazole) 7.5 mg/mL IM	- Neuroleptique 2 ^{ème} génération
- Valium® (Diazépam) 5 mg/mL IM	- Anxiolytique benzodiazépine
- Proventil HFA® (Albutérol) 90 µg inhalé	- Antiasthmatique bronchodilatateur
- Flovent HFA® (Fluticasone) 220 µg inhalé	- Antiasthmatique antiinflammatoire glucocorticoïde

<ul style="list-style-type: none"> - Serevent® (Salmétérol) 50 µg inhalé - Eugenol solution - Debrox® (Carbamide Peroxide) 6.5% gouttes auriculaire - Cyclogyl® (Cyclopentolate) 2% collyre - Fluorescein Strip 1 mg bandes - Mydriacyl® (Tropicamide) 1% collyre - Robinul® (Glycopyrrolate) 0.2 mg/mL IM - Ketalar® (Kétamine) 50 mg/mL IM - Dilaudid® (Hydromorphone) 2 mg/mL IM - Toradol® (Ketorolac) 30 mg/mL IM - Phenergan® (Prométhazine) 25 mg/mL IM - Decadron (Dexaméthasone) 10 mg/mL IM - Lidex (Fluocinonide) 0.05 % crème - Silver Nitrate Applicators (Nitrate d'argent, Nitrate de potassium) 75% 25% Bâtonnets - Dermabond (Cyanoacrylate) colle 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiasthmatique bronchodilatateur - Antiseptique Antalgique - Cerumenolytique - Mydriatique Cycloplégique anticholinergique - Agent de diagnostic oculaire - Mydriatique anticholinergique - Préanesthésiant Antisécrétoire anticholinergique - Anesthésiant - Analgésique opioïde pallier 3 - Analgésique antiinflammatoire non stéroïdien - Antihistaminique Anticholinergique Antiémétique - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Cicatrisant - Colle cutanée
--	---

Tableau 19 : Table 10 contenant les médicaments topiques et injectables de l'ISS [24].

Médicaments du système médical russe	
Médicaments, (principe actif), dosage	Indication ou classe pharmacologique
- Anginine® (nitroglycérine) 0.0005 g cp	- Antiangineux dérivé nitré
- Atropine 0.1 g seringues	- Réanimation cardiopulmonaire Antibradycardisant
- Isoptin® (vérapamil) 40 mg cp	- Antiarythmique
- Validol® (Isovalérate de menthyle) 0.06g cp	- Anxiolytique
- Anaprilin® (propranolol) 0.04 g cp	- Bradycardisant antihypertenseur bêta-bloquant
- Adrénaline 0.1% ampoule	- Stimulant cardiaque adrénergique et dopaminergique
- Ethacizin® (aethacizinum) 0.05 g cp	- Antiarythmique
- Etmozin® (aetmozinum) cp	- Antiarythmique
- Aténolol	- Bradycardisant antihypertenseur bêta-bloquant
- Enapren® (énalapril) 0.01g/0.02 g	- Antihypertenseur inhibiteur enzyme de conversion
- Liquaemin® (héparine)	- Anticoagulant
- Kardiket® (isosorbide)	- Vasodilatateur périphérique
- Sustac® forte (nitroglycerine) 6.4 mg cp	- Antiangineux vasodilatateur
- Triampur® (triamterene)	- Antihypertenseur diurétique
- Trinitrolong® (nitroglycerin) 0.001-0.002 g patch	- Antiangineux vasodilatateur
- Vicasol® (vitamine K) 1% ampoules	- Antihémorragique
- Inosie-F® (riboxine = inosine) 0.2 g cp	- Agent métabolique
- Dioron® (orotate de potassium) 0.5 g cp	- Anabolisant

- Cordiamine® (acide nicotinique) ampoule	- Analeptique
- Sulfocamphocainum® (acide sulfocamphorique, procaïne) 10 % ampoule	- Analeptique
- Halazolin® (Xylometazoline) 0.05%	- Décongestionnant vasoconstricteur
- Diazoline® (lozenges)	- Antiallergique antihistaminique
- Suprastin® (chloropyramine) 2%	- Antiallergique antihistaminique
- Tavegil® (clemastine fumarate, suprastine, chloropyramine) cp	- Antiallergique antihistaminique
- Tusuprex® (oxeladin, libexin, prenoxdiazine) 0.1 g	- Antitussif
- Caféine ampoule	- Psychostimulant
- Encephabol® (pyritinol) 0.1g cp	- Psychostimulant
- Fenibut® [acide gamma-aminobutyrique] 0.25g cp	- Anxiolytique benzodiazépine
- Grandaxin® (tolfisopam) 50 mg cp	- Anxiolytique benzodiazépine
- Nootropil® (piracétam) 0.4g gélules	- Psychostimulant
- Pantogam® (acide hopanténique) 0.25g cp	- Psychostimulant
- Phénazépam® 0.001 g cp	- Anxiolytique benzodiazépine
- Radedorm® (nitrazépam) 0.01 g ou 0.005 g cp	- Hypnotique benzodiazépine
- Rudotel® (médazepam)	- Anxiolytique benzodiazépine
- Spirit of ammonia® (ammonium hydroxide) 10%	- Antihypotenseur
- Sydnocarb® (mésocarbe) cp	- Psychostimulant
- Xanax® (alprazolam)	- Anxiolytique benzodiazépine
- Relanium® (diazépam) 0.5% ampoule	- Anxiolytique benzodiazépine
- Analgin® (noramidopyrine) 0.5 g cp et 50% ampoules	- Analgésiques non opioïdes
- Promedol® (triméperidine) injectable	- Analgésique opioïde
- Falimint® cp	- Anesthésiant local
- Finalgon® pommade (nonivamide, nicoboxil)	- Antalgique
- Aspirin® (acide acétylsalicyclique)	- Antalgique, antipyrétique, antiinflammatoire, antiagrégant plaquettaire
- Artrotek® (diclofénac, misoprostol) cp	- Antiinflammatoire non stéroïdien et prostaglandine protecteur gastrique
- Cametonum® (chlorobutanol) aérosol	- Antiseptique antiinflammatoire nasal
- Cefeconum® (Naproxene, cafeine, salicylamide) suppositoire	- Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire
- Dacortin® (dexaméthasone/prednisolone) ampoule	- Antiinflammatoire glucocorticoïde

<ul style="list-style-type: none"> - Iodine solution 5% - Kelestoderm® (bétaméthasone) crème - Lidocaine 10% ampoule et 2% - Voltaren® (diclofénac) - Ampiox® (ampicilline, oxacilline) 0.25g gélules - Camphomen® (nitrofurazone) inhalé - Decaris® (lévamisole) 150 mg cp - Levomycetin® (chloramphénicol) 0.25g cp - Madribon® (sulfadiméthoxine) 0.5 g cp - Oletetrin® (oléandomycine, tétracycline) cp - Permanganate de Potassium poudre - Tétracycline pastilles et pommade - Pharyngosept® (ambazone) 0.1g cp - Flutsinar® (néomycine + acétonide de fluocinolone) pommade 0.025% - Viride nitens® solution 1% - Bisseptolum® (=Bactrim (sulfaméthoxazole, triméthoprime)) cp - Dibazolom® (bendazole) 1% ampoule - Ercefuril® (nifuroxazide) gélules - Erythromycin® (érythromycine) cp 0.1 g - Garamycin® (Gentamicine) solution - Lincomycine/erythromycine pommade - Lorinden® (clioquinol, fluméthasone) pommade - Nibiol® (nitroxoline) 0.05g cp - Nystatine cp - Olasol® (chloramphenicol, boric acid, ethyl aminobenzoate, sea buckthorn oil) aérosol - Rimantadine® cp - Sofradex® (neomycin B, gramicidine, dexaméthasone) goutte auriculaire - Sulfacetamide 20% gouttes oculaire - Madribon® (sulfadiméthoxine) 0.5g cp - Tarivid® (ofloxacin) cp - Tsiprolet® (ciprofloxacine) - Vibramycin® (doxycycline) 0.5g gélules 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiseptique - Antiinflammatoire glucocorticoïde - Analgésique, Anesthésiant, Antiinflammatoire, Antiarythmique - Antiinflammatoire non stéroïdien - Antibiotique pénicilline - Antiseptique - Antiparasitaire - Antibiotique phénicolé - Antibiotique sulfamidé - Antibiotique macrolide et tétracycline - Antiseptique local - Antibiotique tétracycline - Antiseptique - Antibiotique aminoside et antiinflammatoire corticostéroïde - Antiseptique - Antibiotique sulfamide Antifolique + Antifolinique - Anthelminthique - Antiseptique intestinal - Antibiotique macrolide - Antibiotique aminoside - Antibiotique lincosamide et macrolide - Antiinfectieux et anti-inflammatoire corticostéroïde - Antibiotique - Antifongique - Antiseptique - Antiviral antigrippal - Antiinfectieux et antiinflammatoire corticoïde - Antibiotique sulfamide - Antibiotique sulfamide - Antibiotique fluoroquinolone - Antibiotique fluoroquinolone - Antibiotique tétracycline
--	---

- Zovirax® (pommade ophtalmique) et crème	- Antiviral antiherpétique
- Lasix® (furosémide) cp et ampoule	- Diurétique
- Papazol® (papavérine, bendazole) cp	- Antispasmodique
- Senadexin® (sénadexine)	- Laxatif
- Bisolvon® (bromhexine) 0.008 g ou 0.004 g cp	- Mucolytique expectorant
- Nospa® (drofaverine) 2% ampoules	- Antiinfectieux
- Platyphyllin® (papaverin) 0.2%	- Antispasmodique
- Pantocid® (pantoprazole) cp	- Antiacide gastrique inhibiteur de pompe à protons
- Imodium® (loperamide) gélule	- Antidiarrhéique
- Baralgin® cp et ampoule	- Antispasmodique
- Méthyluracil®	- Pommade cicatrisante
- Panangin® (magnésium, potassium)	- Minéraux
- Pepper plaster	- Patch chauffant
- Vectoron® (vitamines A, E, C)	- Vitamine
- Vitrum® (multivitamines ADEK, BC + oligoéléments Cu, Zn, Si, Mn, Ni, Cr, Fe, Br, Ca, Se, Mo + bêta-carotène)	- Vitamine et oligoélément
- Acide ascorbique cp	- Vitamine
- Carbolen® (charbon activé) 0.25g	- Adsorbant intestinal
- Soda 0.5g (bicarbonate de sodium)	- Agent acidobasique
- Solcoseryl® pommade	- Pommade cicatrisante
- Venoruton® (troxerutin) 2% gel	- Veinotonique

Tableau 20 : Médicaments apportés par le kit médical russe de l'ISS [24].

II. La stabilité des médicaments dans l'espace

Outre les perturbations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui peuvent apparaître lors d'un séjour dans l'espace, il existe une source potentielle de variabilité en lien avec la stabilité des médicaments [137]. Les médicaments ne sont pas conservés de la même manière qu'ils le sont sur Terre : les conditions environnementales de conservation sont différentes ainsi que les conditionnements dans lesquels ils sont maintenus. Les manipulations de médicaments après leur fabrication et les contraintes environnementales peuvent altérer l'intégrité physico-chimique des médicaments.

II.A. Durée de conservation

Les laboratoires et les industriels qui proposent un produit pharmaceutique déterminent à l'aide d'étude de stabilité (hygroscopie, déshydratation, dégradation physicochimique, photosensibilité, interaction avec les produits d'emballages, etc...) la date d'expiration qui est de l'ordre, le plus souvent, de 1 à 2 ans dans l'emballage d'origine et dans les bonnes conditions de stockage.

La très grande majorité des médicaments à bord de l'ISS ont une durée limite d'utilisation inférieure à 2 ans [152]. Il est possible à l'heure actuelle de pallier au problème de la durée de conservation des médicaments grâce à la fréquence et la régularité des vols spatiaux permettant d'approvisionner l'ISS, quatre vols par an en moyenne. Mais pour un voyage plus long et plus loin, la conservation et la consommation peut devenir une problématique sérieuse. Un voyage vers Mars nécessitera au minimum une pharmacie permettant de subvenir à 3 ans de voyage.

II.B. Conditions de conservation lors d'un vol spatial

Lors d'un vol en apesanteur, les multiples sources de dégradations physiques sont les rayonnements, les vibrations, l'absence de gravité, l'environnement riche en CO₂, l'humidité, la température, la pression et la méthode de conservation. De plus, pour ces vols, les médicaments sont déconditionnés de leur emballage d'origines y compris des plaquettes thermoformées et emballés de manière plus compacte. Initialement ils étaient reconditionnés dans des flacons sur mesure en polypropylène [152]. Mais des sacs en plastiques type Ziploc® sont utilisés désormais dans un souci de gain de place et de poids de l'équipement. Les étiquettes fabricants sont retirées et les packs de médicaments sont préparés 1 à 2 mois avant le départ selon les exigences du vol en terme de besoin, de masse et de volume [102].



Image 12 : Flacons contenant les médicaments dans un kit médical de l'ISS [152].

Image 13 : Reconditionnement de médicament dans des sachets Ziploc® [15].

Lors d'une mission Apollo, la pression dans les emballages de certains médicaments était trop importante, l'équipage a dû perforer chaque emballage à l'aide d'une aiguille, la pression fut rétablie mais les médicaments ont alors été exposés à l'air ambiant [143].

Dans le musée de conservation National Air and Space à Washington, nous pouvons trouver le kit médical du module de commande Columbia d'Apollo 11. L'étude du kit nous apprend que les médicaments sont protégés dans un sac conteneur composé de plusieurs couches de matériaux, avec, à l'extérieur, un tissu en fibre de verre revêtu de téflon, cinq couches alternées

de film de polyester revêtu d'une fine couche d'aluminium, et un tissu synthétique appelé Nomex® utilisé dans les conditions extrêmes car non combustible et thermostable. Certaines couches sont imprégnées d'un matériau inconnu permettant de rigidifier les tissus [153].



Image 14 : Vue des multiples couches textiles du kit médical d'Apollo 11 [153].

La méthode de couches successives a pour but de limiter les dommages liés à la température, à l'humidité, et aux rayonnements ionisants. Malgré les précautions prises, le kit montre la présence d'une fuite d'un médicament (émollient nasal iodé) [153].



Image 15 : Photographie de la fuite d'un émollient dans le kit médical d'Apollo 11 [153].

II.C. Risques de l'instabilité

L'instabilité d'un médicament peut conduire à des remaniements de structures moléculaires par cassures ou réarrangements de liaisons chimiques. Le principe actif peut diminuer en quantité, mais peut aussi avoir son activité intrinsèque perturbée, le médicament sera alors moins efficace. D'autre part, il y a un risque de création de nouvelles molécules potentiellement toxiques [154].

II.D. Evaluation de la stabilité

Quelques études actuelles abordent le domaine de la stabilité des médicaments en vol spatial et apportent des données sur l'intégrité des médicaments. A terme, ces études permettront de réévaluer la pertinence d'emporter certaines classes pharmacologiques à bord de la pharmacie spatiale et/ou de redéfinir pour un médicament sa durée de conservation dans ces conditions environnementales.

L'étude de *DU et al. 2011* [152] sur 35 médicaments stockés pendant 28 mois sur l'ISS a retenu après analyses physico-chimiques et après analyses de dissolutions, adaptées selon les formulations galéniques, de multiples anomalies.

II.D 1. Anomalies physiques

Quatre retours d'échantillons ont été menés. Le premier s'est effectué 13 jours après le lancement, le second 11 mois, le troisième 19 mois et le quatrième 28 mois après le lancement.

Les critères physiques étudiés recouvrent le poids, l'apparence, la couleur, l'odeur, la texture, la dureté, la friabilité, l'agglomération, l'agglutination, le séchage, le craquage, la liquéfaction, le séchage, la séparation de phase, la présence particule, et la contamination microbienne.

Selon les analyses, les perturbations physiques étaient de l'ordre de décolorations (en particulier des comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique). Ont été relevé aussi, des liquéfactions de pommade ophtalmique à base de ciprofloxacine (mais dont la date de validité d'utilisation était dépassée) et des séparations de phases des crèmes à base de clotrimazole et mupirocine.

II.D 2. Anomalies chimiques

Par rapport au groupe contrôle sur Terre, il y a eu davantage de produits non conformes aux données exigées par la pharmacopée en vol, et le nombre augmente parallèlement avec le temps de vol. Moins de la moitié des médicaments était conforme après 596 jours et 27% après 880 jours.

DU et al. la prométhazine se dégrade plus rapidement en vol, et sa puissance devient non conforme avant d'arriver à la date limite d'utilisation. Le même schéma se retrouve chez certains antibiotiques comme la lévofloxacine, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole.

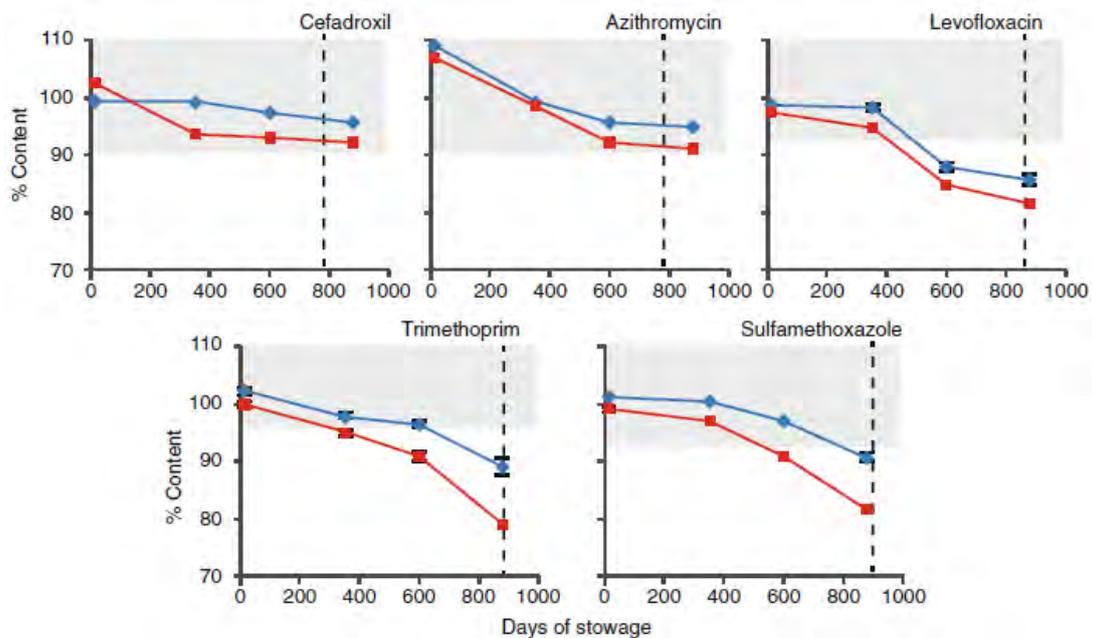


Figure 11 : Courbes de dégradation d'antibiotiques stockés dans l'ISS (en bleu, groupe contrôle sur Terre, en rouge groupe dans l'ISS) En abscisse le nombre de jour et en ordonnée le pourcentage d'actif. La ligne pointillée est la DLU et la zone sombre correspond au pourcentage d'actif nécessaire à l'efficacité prévue par le fabricant [152].

II.D 3. Impact de l'exposition aux RI

L'étude a recueillie les données au sol et en vol des conditions dans lesquelles étaient stockés les médicaments. La température et l'humidité sont similaires et ne présentent pas de source de variabilité apparente dans l'espace. En revanche, la dose de rayonnement ionisant (RI) cumulée varie très largement. Sur Terre, après 28 mois de stockage, les médicaments ont reçu une dose cumulée de radiation de 5.45 mGy contre 110.70 mGy pour ceux stockés dans l'ISS. Les doses de rayonnements relevées dans ces deux environnements sont nominales et attendues mais une dose 20.3 fois plus élevée sur un médicament doit faire l'objet d'une surveillance accrue pour déterminer le risque de dégradation.

Pour les auteurs, l'exposition aux RI, ajouté au reconditionnement, peut nuire à la stabilité car des formulations ont eu moins de puissance, moins de PA, voire une quantité non conforme sans avoir dépassé la date limite d'utilisation (DLU) comparée au contrôle sur terre.

II.D 4. Analyse des composés toxiques

Outre la perturbation sur le principe actif du médicament, les dommages induit sur le produit peuvent créer des produits de dégradation dont les structures et les activités doivent être déterminées pour établir des limites de toxicité dans une formulation et préciser la balance bénéfique / risque de leur utilisation [102]. Une étude de *Wotring et al. 2016* [154] montre que 8 médicaments sur 9 étudiés (2 hypnotiques mélatonine et zolpidem ; 2 antihistaminiques/décongestionnant loratadine et pseudoéphédrine ; 3 antalgiques aspirine, paracétamol, ibuprofène ; 1 antidiarrhéique loperamide ; 1 stimulant modafinil) ayant passé 550 jours dans l'ISS n'ont pas eu de perturbations chimiques créant des produits de dégradations ou une diminution de puissance sur l'activité intrinsèque du PA. Mieux encore, les résultats obtenus sont rassurant, un médicament était conforme 5 mois après la DLU, 4 conformes 8

mois après. En revanche, certains médicaments perdent leur conformité seulement avec ces nouvelles contraintes d'environnement et de stockage. Parmi les plus fragiles, nous pouvons citer : l'amoxicilline/acide clavulanique, la lévofloxacine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, le furosémide et le lévothyrox.

II.D 5. Stabilité des probiotiques

La prise de probiotique en apesanteur pourrait à l'avenir être une contre mesure préventive contre l'apparition de pathologie des systèmes de l'organisme (immunologique, gastro-intestinal, SNC, endocrinien). Ces produits sont des microorganismes revivifiables s'ils sont bien conservés. Un voyage spatial pourrait endommager les souches fragiles et les rendre inactives. Une étude japonaise récente complète a évalué la stabilité d'une souche de *Lactobacillus casei* après 1 mois de stockage sur l'ISS. Le nombre de colonie et l'activité des souches au retour sur Terre étaient comparable au groupe contrôle resté au sol [155].

II.E. Perspectives

De la même manière que des médicaments sont formulés pour résister au pH acide de l'estomac (comprimé gastro résistant d'oméprazole par exemple), les médicaments pourraient à l'avenir être encapsulé par une fine couche protéique de soie pour créer un bouclier protecteur contre les RI.[156], [157].

Une autre solution envisagée est de fabriquer directement dans le module de voyage spatial les médicaments à administrer. La fabrication est étudiée selon deux approches principalement.

La première consiste à « l'impression 3D » de médicaments par couches successive de matières premières.[157], [158]. Cette méthode bénéficierait par ailleurs d'une potentielle amélioration

de pureté de certain composé grâce à l'absence de gravité [157], [159]. La seconde explore le domaine de la biologie synthétique où des sources vivantes, comme des cellules génétiquement modifiées, synthétisent un composé voulu. Par exemple, le cas de laitue (*Lactuca sativa*) synthétisant l'hormone parathyroïdienne a été mené dans un laboratoire de recherche avec succès [160].

III. La recherche pharmacologique

III.A. Modèle animal

L'expérimentation humaine est la plupart du temps précédée par les animaux pour évaluer les risques encourus par des conditions extrêmes. Dans son histoire, le vol spatial a utilisé les animaux pour vérifier l'innocuité d'un vol. Plus tard, les animaux ont fait l'objet de nombreux vols pour de multiples espèces pour la recherche fondamentale. Le but est aussi de comprendre quels sont les risques encourus, et les contre-mesures applicables, par un astronaute dans son voyage spatial [161].

Les premiers animaux choisis pour évaluer les accélérations, les radiations et la microgravité sont des espèces mammifères pour se rapprocher le plus possible de l'homme. Les premières fusées américaines post-guerre emportent des singes, et des souris sans atteindre l'espace. Mais les tirs soviétiques emportant des chiens permettent au premier être vivant, une chienne du nom de Laïka, de séjourner en orbite. En France, les vols d'animaux sont réalisés avec des rats, des chats et des singes. De très nombreuses espèces différentes interviennent dans l'histoire des vols spatiaux, protozoaires, cnidaires (méduse), insectes (abeille, drosophile), crustacés, arachnides, oiseaux, amphibiens...En pharmacologie, l'espèce animale la plus largement étudiée est le rat [161].

Elle présente un avantage sur le coût des études, les moyens techniques peu important et la quantité de données sur ces animaux en terme physiologique sur Terre mais aussi dans l'espace. Plusieurs méthodes de simulation d'apesanteur ont été établies sur les rats : l'immobilisation, la déshydratation, la centrifugation et la suspension du rat par la queue, ou corps entier par un harnais. La suspension du rat avec une inclinaison de 30 à 35° est la méthode qui mime au mieux les effets de l'apesanteur car elle provoque les déplacements de fluide à l'origine de nombreux changements physiologiques et donc pharmacocinétiques [162].



Image 16 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un rat suspendu par la queue selon le modèle de Morey-Holton [105].

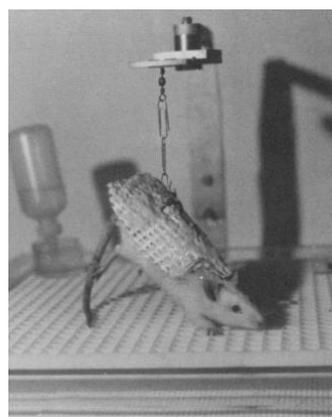


Image 17 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un rat suspendu par un harnais selon le modèle de Musacchia [163].

Il y a toutefois des limites à l'utilisation de ces méthodes car elles peuvent provoquer des lésions cutanées, l'apparition d'abcès, de diminution de la thermorégulation (par la queue), des rétractations testiculaires qui perturbent les sécrétions hormonales et donc les résultats extraient de ces études. La méthode du harnais évite ces pathologies mais provoque une compression des organes qui perturbe la pharmacocinétique, de plus le harnais doit être changé à mesure que le rat maigrit ou grossit donc il subit une anesthésie et un retrait du système de suspension pouvant altérer la simulation. Par ailleurs, une limite bien plus problématique apparaît avec la seule fixation sans inclinaison qui provoque d'emblée une augmentation de la diurèse, de la natriurèse

et kaliurèse qui est donc à prendre en considération pour tout résultat obtenu avec cette méthode [162].

III.B. Modèle humain

De la même manière que pour les modèles animaux, les scientifiques ont cherché à mettre au point un système simulant l'absence de gravité. Parmi les premières expérimentations, les individus étaient plongés dans un liquide pour créer une flottaison adaptée et retirer la pression exercée par la gravité sur les parties basses du corps. Ce système met en contact l'eau et la peau ce qui limite la durée de l'expérimentation. Au maximum, les études seront de 24h pour éviter la macération cutanée. Mais ce système a évolué en une version permettant d'éviter ce contact en faisant une « immersion sèche ». Le sujet est toujours en suspension dans le fluide mais il est dans un tissu en caoutchouc permettant de l'isoler du liquide. Ces études sont bien plus longues avec des expérimentations qui peuvent durer plusieurs semaines [39], [162]. Il existe une autre méthode moins contraignante et tout aussi reproductible de l'adaptation physiologique du corps humain dans l'espace, il s'agit du protocole d'alitement, horizontal ou inclinée tête en bas de 6° environ.



Image 18 : Simulation des effets de l'apesanteur sur un Homme alité avec une inclinaison tête en bas de 6° [164].

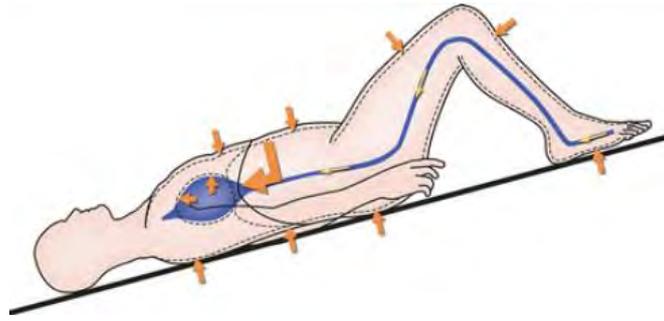


Figure 12 : Représentation schématisique de la position tête en bas avec les flèches orange pour la pression due à la gravité et en jaune les déplacements de fluide vers le cœur [26].

Ces études font apparaître très rapidement les premiers symptômes de l'absence de gravité comme la congestion de la tête et les déplacements de fluides. Les durées des expériences permettent d'observer le déconditionnement de nombreux systèmes physiologiques : cardiaque, musculaire, osseux.... Cette méthode étant peu coûteuse, et très reproductible, permet d'obtenir de nombreuses données exploitables [39], [162]. Aujourd'hui, ces expérimentations par alitement anti orthostatique tête en bas sont les études utilisées pour repérer les variations pharmacocinétiques d'une prise de médicament dans l'espace. L'idéal est de récupérer des données au sol grâce aux études d'alitement et de vérifier lors des missions spatiales leurs confirmations ou non en situation réelle. Dans l'espace, les prélèvements sanguins sont évités car la technique en apesanteur est plus complexe à mettre en œuvre. Ainsi, les prélèvements salivaires et urinaires sont à privilégier. Les relations entre les cinétiques de concentrations sanguines et salivaires doivent être confirmées pour chaque molécule pour que ces prélèvements soient pertinents.

IV. Protection des RI par un traitement pharmacologique

Il n'y a pas à ce jour d'étude directe sur des médicaments susceptible d'être pris par des astronautes. Mais, sur Terre, la protection pharmacologique contre les RI est couramment utilisée pour lutter contre les effets indésirables des radiothérapies dans les traitements anticancéreux comme l'amifostine (Ethyol®). Cette molécule limite la présence de radicaux libres et diminue l'apoptose de cellules saines. Plusieurs molécules sont en cours d'essai pour compléter des thérapies anticancéreuses, par exemple ExRad® agissant sur les voies de signalisation intracellulaire de réparation des dommages de l'ADN, entolimod agissant comme agoniste de récepteur d'immunité innée inhibiteur de l'apoptose et piègeur de radicaux libres, etc... [102], [165], [166]

Nous pourrions voir à l'avenir ce type de médicaments présent dans les kits médicaux de module de voyage pour des expéditions lointaines et de longue durée où les doses de RI cumulées seront plus importante que sur Terre ou qu'en orbite basse. Cela aurait potentiellement l'intérêt de limiter l'apparition de cellule tumorale à court et long terme pour les astronautes.

V. Prévention des infections

La microgravité, l'accumulation de stress et les radiations participent à altérer la fonction immune des organismes en apesanteur. Ce système immunitaire est très sensible aux paramètres environnementaux et au fonctionnement des autres systèmes de l'organisme [19].

Un module de voyage spatial est considéré comme un espace clos et confiné. Sans gravité, il y a persistance de particules aérosols dans l'air ambiant après expulsion, par éternuement ou par simple toux malgré les dispositifs de filtration de l'air. De plus le système de survie par la

culture de plante à bord complexifie la population microbienne dans cet environnement clos [102]. L'ensemble de ces facteurs peut alors conduire l'équipage à réactiver des pathogènes latents et à acquérir de nouvelles infections par transmission de germes entre les membres d'équipage.

Par ailleurs, la microgravité majore la virulence et la croissance des pathogènes. Il a été observé des réactivations de virus de l'herpès, de varicelle-zona, de cytomégalovirus, une diminution de germes anaérobies de la flore intestinale et une augmentation des germes aérobies (*Pseudomonas*, *Staphylocoque aureus*) [167]. Au travers d'une étude au sol à l'aide d'un modèle de recherche imitant le vol spatial pour des cultures cellulaires (bioréacteur rotatif à faible cisaillement), il a été mis en évidence une nette augmentation de virulence de *Salmonelle* (taux de mortalité à 100% atteint en 11 jours contre 21 jours chez des souris inoculées) [168]. D'autres études ont testées l'efficacité d'antibiotiques, la sensibilité n'évolue pas franchement de la même manière pour tous les antibiotiques, la gentamicine testée n'a pas eu d'évolution tandis qu'il a fallu des concentrations plus élevées de colistine, ou d'érythromycine par exemple dans une autre étude [19]. La sensibilité de divers germes à 12 antibiotiques après un vol spatial de longue durée (4 mois), a montré que *S.aureus* était plus résistant à plusieurs antibiotiques, mais les autres organismes testés étaient plus sensibles [19], [169]. Aucun modèle prédictif n'est possible à ce stade des recherche mais il a été mis en évidence de façon certaine une influence sur la sensibilité des bactéries lors d'un séjour spatial.

Afin d'apporter tout le contenu pharmacologique nécessaire à bord d'un module de voyage, il est important d'étayer les données microbiologiques des germes rencontrés et leurs sensibilités aux antibiotiques. En prévention, les astronautes sont vaccinés contre plusieurs pathogènes et pathologies : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, pneumocoque, méningocoque, rougeole, oreillon, rubéole, grippe, hépatite A et hépatite B, varicelle-zona et fièvre typhoïde (*Salmonella typhi*). Par sécurité, il y a un dépistage et un traitement éventuel des pathologies

suivantes : tuberculose, infection à *Staphylocoque aureus*, infection au virus de l'immunodéficience humaine VIH, infection à *Salmonella*, strongyloïdiose, candidose, infection à *Staphylocoque épidermidis*. Pour limiter le nombre et le risque d'émergence d'agents infectieux au sein de l'ISS, les animaux embarqués ont recours aux mêmes types de traitements et dépistages pour détecter et prévenir des zoonoses [167].

Parmi les contre-mesures pharmacologiques, sont mis en place des traitements locaux et généraux antiinfectieux, des antiseptiques cutanés et de surface, une supplémentation en vitamine D, des bains de bouche quotidien à la chlorhexidine et une complémentation en probiotique [167].

Les médicaments antiinfectieux antibiotiques présents dans l'ISS sont listés ci-contre [24] :

Voie systémique			
Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antibiotique Pénicilline	Amoxil® 500 mg VO	Amoxicilline	Inhibition de la synthèse des peptidoglycanes de la paroi bactérienne
Antibiotique Céphalosporine	Rocephin® 1 g IM	Ceftriaxone	
Antibiotique Carbapénème	Invanz® 1 g IM	Ertapénème	
Antibiotique Tétracycline	Vibramycin® 100 mg VO	Doxycycline	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 30 S du ribosome
Antibiotique Macrolide	Zithromax® 250 mg VO	Azithromycine	Inhibition de la synthèse des

Antibiotique Lincosamide	Cleocin® 300 mg VO	Clindamycine	protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome
Antibiotique Fluoroquinolone	Levaquin® 500 mg VO	Lévofloxacine	Inhibition des topoisomérases II et IV bactériennes
Antibiotique Nitrohétérocyle	Flagyl® 500 mg VO	Métronidazole	Production d'espèces réactives toxiques altérant l'ADN
Antibiotique Sulfamide	Bactrim DS® 800/160 mg VO	Sulfaméthoxazole et Triméthoprim	Inhibition de la dihydroptéroate synthétase (sulfaméthoxazole) + Inhibition dihydrofolate réductase (triméthoprim)
Antiviral antiherpétique	Valtrex® 1 g VO	Valacyclovir	Inhibition de l'ADN- polymérase virale
Antifongique triazolé	Diflucan® 150 mg VO	Fluconazole	Inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol de la paroi fongique

Tableau 21 : Liste des anti-infectieux à visée systémique de l'ISS [24].

Voie oculaire			
Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antibiotique Macrolide	Erythromycin® 0.5%	Erythromycine	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se

			liant à la partie 50 S du ribosome
Antibiotique Fluoroquinolone	Vigamox® 0.5%	Moxifloxacine	Inhibition des topoisomérases II et IV bactériennes
Antibiotique Aminoside et antiinflammatoire	Tobradex® 0.3%/0.1%	Tobramycine et Dexaméthasone	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 30 S du ribosome (tobramycine) et corticoïde antiinflammatoire (dexaméthasone)

Tableau 22 : Liste des antiinfectieux à visée oculaire de l'ISS [24].

Voie auriculaire			
Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antibiotique Fluoroquinolone et antiinflammatoire Dexaméthasone	Ciprodex® 0.3%/0.1%	Ciprofloxacine et Dexaméthasone	Inhibition des topoisomérases II et IV bactériennes (ciprofloxacine) et corticoïde antiinflammatoire (dexaméthasone)

Tableau 23 : Liste des antiinfectieux à visée auriculaire de l'ISS [24].

Voie topique			
Classe thérapeutique	Médicament	Principe actif	Mécanisme d'action
Antibiotique local	Bacitracin® 500 U/g	Bacitracine	Inhibition synthèse paroi bactérienne
Antibiotique local	Bactroban® 2%	Mupirocine	Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes
Antibiotique local	Lotrimin® 1%	Clotrimazole	Inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol de la paroi fongique

Tableau 24 : Liste des antiinfectieux à visée topique de l'ISS [24].

Nous pouvons construire un tableau représentant le spectre d'activité de l'ensemble des antibiotiques à visée systémique sur les germes pathogènes les plus courants pour visualiser l'arsenal thérapeutique à disposition dans l'ISS. Le choix de la pharmacie de la NASA est de répertorier une molécule de chaque classe pharmacologique pour agir sur l'ensemble des germes avec efficacité.

	Action sur la paroi bactérienne		Action sur la synthèse protéique			Action sur l'ADN		
	Pénicilline : Amoxicilline	Céphalosporine : Ceftriaxone	Carbapénème : Ertapénème	Macrolide : Azithromycine	Tétracycline : Doxycycline	Lincosamide : Clindamycine	Fluoroquinolone : Lévofoxacine	Sulfamide : Sulfaméthoxazole
GRAM +								
Streptococcus								
Streptococcus pneumoniae								
Enterococcus faecalis								
Enterococcus faecium								
Staphylococcus aureus sensible à la pénicilline MSSA								
Staphylococcus aureus résistant à la pénicilline MRSA								
Listeria								
SPIROCHETE								
GRAM -								
Neisseria gonorrhoeae								
Neisseria meningitidis								
Moraxellaceae catarralis								
Hemophilus influenzae								
Groupe 1 sans bêta lactamase : Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella								
Groupe 2 avec pénicillinase bas niveau : Klebsiella, Citrobacter Koseri								
Groupe 3 avec céphalosporinase haut niveau : Enterobacter, Serratia, Morganella, Providencia, Escherichia coli, Proteus								
Groupe 4 avec pénicilline et céphalosporinase : Yersinia Pseudomonas aeruginosa								
INTRACELLULAIRES								
Chlamydia								
Legionella								
Mycoplasma								
AMÉROBIES								
Bactéroïde								
Peptostreptocoque								
Clostridium								
Clostridium difficile								

Tableau 25 : Spectre d'activité des antibiotiques à visée systémique de l'ISS, en vert la souche, ou le groupe de souche, est sensible à l'antibiotique et en orange la souche est résistante.

VI. Description d'une prise en charge pharmacothérapeutique récente à bord de l'ISS

Un cas récent de prise de médicament en milieu spatial est intéressant à décrire pour comprendre les problématiques de traitements médicaux lors d'un voyage spatial. Au cours d'une étude sur le flux sanguin veineux jugulaire des astronautes, une thrombose veineuse de la jugulaire interne a été observée [170]. Après confirmation du diagnostic par deux radiologues sur Terre à l'aide d'échographies en télémédecine, le patient astronaute a débuté un traitement moins de 24 heures plus tard par un anticoagulant, l'énoxaparine, présent dans la pharmacie à bord de l'ISS. L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont l'action permet de diminuer le risque d'embolie et d'extension de la thrombose. L'avantage d'utiliser une HBPM est le plus faible impact sur les plaquettes que les héparines non fractionnées. Les HBPM restent toutefois des médicaments contraignants à administrer en apesanteur car sous forme injectable. De plus, les perturbations des autres éléments figurés du sang et le risque de complication hémorragique sont à surveiller de près. Sont disponibles à bord 20 flacons de 300 mg d'énoxaparine, seul anticoagulant disponible. Il n'y a pas, à bord, de médicament à base de sulfate de protamine, antidote des anticoagulants héparines. Ici le traitement prescrit et administré consiste à 1.5 mg/kg 1 fois par jour pendant 33 jours puis 1 mg/kg 1 fois par jour jusqu'à l'arrivée par ravitaillement d'apixaban en prise orale (10 jours à 1 mg/kg). L'apixaban appartient à la classe des anticoagulants oraux direct (AOD) dont l'avantage est l'absence d'action sur les plaquettes, il n'y a pas à craindre ni à surveiller la thrombocytopénie comme avec les héparines. Son autre avantage est sa prise par voie orale. Le ravitaillement a permis d'apporter à l'ISS de la protamine et des complexes prothrombiques pour inverser le processus d'anticoagulation si besoin. La prise d'apixaban s'est faite à une dose de 5 mg 2 fois par jour à partir du 43^{ème} jour après le diagnostic. Ce traitement a été poursuivi jusqu'au jour 90 puis la dose a été diminuée à 2.5 mg 2 fois par jour pendant le reste du vol jusqu'à 4 jour avant le retour

sur Terre. Aucun traitement n'a été poursuivi après le retour. Au bout de 90 jours de traitement par anticoagulation, le flux n'était toujours pas présent dans la veine jugulaire atteinte. Dix jours après le retour sur Terre, le thrombus était entièrement résorbé sans traitement supplémentaire [171].

Ce traitement par anticoagulant est intéressant à étudier. Dans le cadre d'une prise de médicament en apesanteur, la forme injectable est une contrainte pour le patient. La technique de l'injection est plus complexe à réaliser et le prélèvement de liquide dans le flacon est plus compliqué à cause des effets de tension superficielle. Par ailleurs, la station spatiale n'a pas une pharmacie suffisamment importante pour faire un traitement injectable sur le long terme : les seringues sont en nombre limitée et le nombre de dose de médicament aussi. La décision médicale mise en œuvre a nécessité l'intervention de plusieurs agences spatiales pour minimiser le risque de cette pathologie (embolie pulmonaire et décès). Pour un voyage plus long, vers Mars par exemple, où le ravitaillement sera inenvisageable et où les temps de communications seront allongés, le défis sera d'autant plus difficile.

CONCLUSION

La pharmacie d'un module de voyage spatial doit pouvoir être aussi complète, efficace, stable, et personnalisée que possible.

Complète, car au fil de l'histoire des vols spatiaux les astronautes ont expérimenté les pathologies aiguës de début de vol : mal de transport, congestion, insomnie, ainsi que les pathologies issues des déconditionnements de systèmes physiologiques : cardio-vasculaires, digestifs, musculo-squelettiques etc. Ces derniers sont particulièrement impactant au retour d'un vol où l'influence gravitationnelle peut conduire à l'impossibilité de se tenir debout. Le recours aux médicaments est à la fois familier pour les pathologies aiguës mais encore expérimenté pour devenir des contre-mesures de déconditionnements physiopathologiques.

Efficace, car la fiabilité d'un médicament est la clé d'un bon traitement. Les études préliminaires et les perturbations théoriques corroborent les témoignages d'astronautes ayant eu moins d'efficacité qu'attendu. En cause, la perturbation pharmacocinétique d'un médicament en apesanteur. Plus précisément, les transferts de fluides dans l'organisme, en réponse aux changements de pressions hydrostatiques capillaires, impactent chaque étape de vie du médicament.

Stable, car ces nouvelles conditions environnementales de conservation pourraient altérer l'intégrité physico-chimique des molécules. De plus, la réorganisation du stockage des médicaments imposée par les restrictions de volume et de masse doit assurer la bonne conformité du produit à long terme.

Et personnalisée, en fonction de l'équipage et des défis auxquels les astronautes sont soumis. Un vol long d'exploration spatiale nécessite plus de besoins qu'une mission courte en orbite basse. Les multiples défis qui attendent les astronautes sans réapprovisionnements, en

exposition prolongée aux rayonnements ionisants, en l'absence de rapatriements possibles, et en gestion microbiologique de l'habitat doivent être anticipés au maximum.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. N. Harari et P.-E. Dauzat, *Sapiens: une brève histoire de l'humanité*. Paris: Albin Michel, 2018.
- [2] « SpaceX », *SpaceX*. <http://www.spacex.com> (consulté le sept. 07, 2020).
- [3] « The Global Exploration Strategy »:, p. 25.
- [4] « Les accélérations +Gz de longue durée », p. 43.
- [5] *Fundamentals of Space Medicine avec 1 Cédérom - Gilles Clément*. .
- [6] O. Fain, « Carence en vitamine C et scorbut », *Médecine Thérapeutique*, vol. 19, n° 3, p. 179-188, juill. 2013, doi: 10.1684/met.2013.0414.
- [7] « History of Space Life Sciences-NeuroLab-JSC.pdf ». Consulté le: sept. 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://history.nasa.gov/History%20of%20Space%20Life%20Sciences-NeuroLab-JSC.pdf>.
- [8] « HRR - Introduction ». <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/intro/> (consulté le sept. 07, 2020).
- [9] « NASA Technical Reports Server (NTRS) ». <https://ntrs.nasa.gov/citations/19920024965> (consulté le sept. 07, 2020).
- [10] « HRR - Risk - Risk of Ineffective or Toxic Medications During Long-Duration Exploration Spaceflight ». <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/Risks/risk.aspx?i=177> (consulté le févr. 01, 2021).
- [11] S. Eyal et H. Derendorf, « Medications in Space: In Search of a Pharmacologist's Guide to the Galaxy », *Pharm. Res.*, vol. 36, n° 10, p. 148, août 2019, doi: 10.1007/s11095-019-2679-3.
- [12] J. Colin et Y. Houdas, *Physiologie du cosmonaute*. FeniXX, 1965.
- [13] « Yuri Gagarin Images et photos - Getty Images ». <https://www.gettyimages.fr/photos/yuri-gagarin> (consulté le févr. 22, 2021).
- [14] A. R. Hargens et S. Richardson, « Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight », *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 169, p. S30-S33, oct. 2009, doi: 10.1016/j.resp.2009.07.005.
- [15] M. R. Barratt et S. L. Pool, Éd., *Principles of Clinical Medicine for Space Flight*. New York: Springer-Verlag, 2008.
- [16] G. Clément, *Fundamentals of Space Medicine*, 2^e éd. New York: Springer-Verlag, 2011.
- [17] D. E. Watenpaugh, « Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance », *J. Exp. Biol.*, vol. 204, n° Pt 18, p. 3209-3215, sept. 2001.
- [18] M. A. Perhonen *et al.*, « Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 91, n° 2, p. 645-653, août 2001, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.645.
- [19] V. E. Wotring, *Space Pharmacology*. New York: Springer-Verlag, 2012.
- [20] « EvidenceBook.pdf ». Consulté le: févr. 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/EvidenceBook.pdf>.
- [21] T. Anzai, M. A. Frey, et A. Nogami, « Cardiac arrhythmias during long-duration spaceflights », *J. Arrhythmia*, vol. 30, n° 3, p. 139-149, juin 2014, doi: 10.1016/j.joa.2013.07.009.
- [22] D. S. D'Aunno, A. H. Dougherty, H. F. DeBlock, et J. V. Meck, « Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts », *Am. J. Cardiol.*, vol. 91, n° 4, p. 494-497, févr. 2003, doi: 10.1016/S0002-9149(02)03259-9.
- [23] M. Li et L. G. Ramos, « Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes », *Pharm. Ther.*, vol. 42, n° 7, p. 473-477, juill. 2017.
- [24] « National Aeronautics and Space Administration (NASA) Emergency Medical Procedures Manual for the International Space Station (ISS) [partial], 2016 », p. 65.
- [25] C. P. Alfrey, M. M. Udden, C. Leach-Huntoon, T. Driscoll, et M. H. Pickett, « Control of red blood cell mass in spaceflight », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 81, n° 1, p. 98-104, juill. 1996, doi: 10.1152/jappl.1996.81.1.98.

- [26] H.-C. Gunga, V. W. von Ahlefeld, H.-J. Appell Coriolano, A. Werner, et U. Hoffmann, « The Cardiovascular System in Space », in *Cardiovascular System, Red Blood Cells, and Oxygen Transport in Microgravity*, H.-C. Gunga, V. W. von Ahlefeld, H.-J. Appell Coriolano, A. Werner, et U. Hoffmann, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2016, p. 11-34.
- [27] J. Vernikos et V. A. Convertino, « Advantages and disadvantages of fludrocortisone or saline load in preventing post-spaceflight orthostatic hypotension », *Acta Astronaut.*, vol. 33, p. 259-266, 1994, doi: 10.1016/0094-5765(94)90133-3.
- [28] C. D. Ramsdell *et al.*, « Midodrine prevents orthostatic intolerance associated with simulated spaceflight », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 90, n° 6, p. 2245-2248, juin 2001, doi: 10.1152/jappl.2001.90.6.2245.
- [29] V. A. Convertino, « Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures », *Gravitational Space Biol. Bull. Publ. Am. Soc. Gravitational Space Biol.*, vol. 18, n° 2, p. 59-69, juin 2005.
- [30] J. Vernikos, M. F. Dallman, G. Van Loon, et L. C. Keil, « Drug effects on orthostatic intolerance induced by bedrest », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 10, p. 974-984, oct. 1991, doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03659.x.
- [31] M. Kermorgant *et al.*, « Effects of Resistance Exercise and Nutritional Supplementation on Dynamic Cerebral Autoregulation in Head-Down Bed Rest », *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 1114, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.01114.
- [32] O. D. Anashkin et S. M. Beliaev, « [Effect of sidcarb during 7-day water immersion on the cardiorespiratory system under physical load] », *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.*, vol. 16, n° 6, p. 28-31, déc. 1982.
- [33] S.-J. Shi, S. H. Platts, M. G. Ziegler, et J. V. Meck, « Effects of promethazine and midodrine on orthostatic tolerance », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 82, n° 1, p. 9-12, janv. 2011, doi: 10.3357/asem.2888.2011.
- [34] S.-J. Shi, D. A. South, et J. V. Meck, « Fludrocortisone does not prevent orthostatic hypotension in astronauts after spaceflight », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 75, n° 3, p. 235-239, mars 2004.
- [35] G. K. Prisk, « Microgravity and the lung », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 89, n° 1, p. 385-396, juill. 2000, doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.385.
- [36] A. M. Genin et V. A. Galichii, « [Features of external respiration and pulmonary hyperemia in man during immersion] », *Aviakosmicheskaja Ekol. Meditsina Aerosp. Environ. Med.*, vol. 29, n° 4, p. 28-32, 1995.
- [37] G. K. Prisk, H. J. Guy, A. R. Elliott, R. A. Deutschman, et J. B. West, « Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume, and cardiac output during sustained microgravity », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 75, n° 1, p. 15-26, juill. 1993, doi: 10.1152/jappl.1993.75.1.15.
- [38] J. B. West, A. R. Elliott, H. J. B. Guy, et G. K. Prisk, « Pulmonary Function in Space », *JAMA*, vol. 277, n° 24, p. 1957-1961, juin 1997, doi: 10.1001/jama.1997.03540480057039.
- [39] B. Brizard, « U1253 - Adaptation cardiovasculaire de l'astronaute : en confinement et en microgravité réelle et simulée / Romain Provost ; sous la direction de Philippe Arbeille », *U1253*. <https://ibrain.univ-tours.fr/version-francaise/actualites/etudiants/theses-parues/adaptation-cardiovasculaire-de-lastronaute-en-confinement-et-en-microgravite-reelle-et-simulee-romain-provost-sous-la-direction-de-philippe-arbeille> (consulté le nov. 17, 2020).
- [40] C. Darquenne, « Aerosol Deposition in the Human Lung in Reduced Gravity », *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, vol. 27, n° 3, p. 170-177, juin 2014, doi: 10.1089/jamp.2013.1079.
- [41] « Chapter 9. Digestion and Absorption | Library of Flight ». <https://arc.aiaa.org/doi/abs/10.2514/59781624104671.0211.0230> (consulté le janv. 28, 2021).
- [42] T. Russomano, M. da Rosa, et M. A. Dos Santos, « Space motion sickness: A common neurovestibular dysfunction in microgravity », *Neurol. India*, vol. 67, n° Supplement, p. S214-S218, juin 2019, doi: 10.4103/0028-3886.259127.

- [43] J. R. Davis, J. M. Vanderploeg, P. A. Santy, R. T. Jennings, et D. F. Stewart, « Space motion sickness during 24 flights of the space shuttle », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 59, n° 12, p. 1185-1189, déc. 1988.
- [44] H. J. Ortega et D. L. Harm, « Space and Entry Motion Sickness », in *Principles of Clinical Medicine for Space Flight*, M. R. Barratt et S. L. Pool, Éd. New York, NY: Springer, 2008, p. 211-222.
- [45] M. F. Reschke, S. J. Wood, et G. R. Clément, « A Case Study of Severe Space Motion Sickness », *Aerosp. Med. Hum. Perform.*, vol. 89, n° 8, p. 749-753, août 2018, doi: 10.3357/AMHP.5071.2018.
- [46] M. Heer et W. H. Paloski, « Space motion sickness: incidence, etiology, and countermeasures », *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 129, n° 1-2, p. 77-79, oct. 2006, doi: 10.1016/j.autneu.2006.07.014.
- [47] Z. Nachum, A. Shupak, et C. R. Gordon, « Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness : clinical pharmacokinetics and therapeutic applications », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 45, n° 6, p. 543-566, 2006, doi: 10.2165/00003088-200645060-00001.
- [48] R. Rajguru, « Space Motion Sickness », mars 2018.
- [49] L. C. Shackelford, « Musculoskeletal Response to Space Flight », in *Principles of Clinical Medicine for Space Flight*, M. R. Barratt et S. L. Pool, Éd. New York, NY: Springer, 2008, p. 293-306.
- [50] S. M. Smith, M. A. Heer, L. C. Shackelford, J. D. Sibonga, L. Ploutz-Snyder, et S. R. Zwart, « Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: Evidence from biochemistry and densitometry », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, n° 9, p. 1896-1906, 2012, doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1647>.
- [51] A. Rogers (Wired.com), « MARSTECHCARE NECESSARY BIOMEDICAL TECHNOLOGIES FOR CREW HEALTH... » <https://www.documentcloud.org/documents/3900622-MARSTECHCARE-FINAL-REPORT-2.html> (consulté le févr. 24, 2021).
- [52] D. Desplanches, « Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness », *Int. J. Sports Med.*, vol. 18 Suppl 4, p. S259-264, oct. 1997, doi: 10.1055/s-2007-972722.
- [53] A. Leblanc *et al.*, « Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight », *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 24, n° 7, p. 2105-2114, juill. 2013, doi: 10.1007/s00198-012-2243-z.
- [54] W. S. Siu *et al.*, « Effect of anti-osteoporotic agents on the prevention of bone loss in unloaded bone », *Mol. Med. Rep.*, vol. 8, n° 4, p. 1188-1194, oct. 2013, doi: 10.3892/mmr.2013.1647.
- [55] M. Heer, « Nutritional interventions related to bone turnover in European space missions and simulation models », *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.*, vol. 18, n° 10, p. 853-856, oct. 2002, doi: 10.1016/s0899-9007(02)00905-x.
- [56] I. Tekeoğlu, B. Adak, M. Budancamanak, A. Demirel, et L. Ediz, « Comparison of cyclic and continuous calcitonin regimens in the treatment of postmenopausal osteoporosis », *Rheumatol. Int.*, vol. 26, n° 2, p. 157-161, déc. 2005, doi: 10.1007/s00296-004-0549-7.
- [57] M. Ikegame *et al.*, « Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight », *J. Pineal Res.*, vol. 67, n° 3, p. e12594, oct. 2019, doi: 10.1111/jpi.12594.
- [58] R. Tamma *et al.*, « Oxytocin is an anabolic bone hormone », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, n° 17, p. 7149-7154, avr. 2009, doi: 10.1073/pnas.0901890106.
- [59] P. R. Cavanagh, A. A. Licata, et A. J. Rice, « Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight », *Gravitational Space Biol. Bull. Publ. Am. Soc. Gravitational Space Biol.*, vol. 18, n° 2, p. 39-58, juin 2005.
- [60] J. J. Zachwieja, S. R. Smith, J. C. Lovejoy, J. C. Rood, M. M. Windhauser, et G. A. Bray, « Testosterone administration preserves protein balance but not muscle strength during 28 days of bed rest », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, n° 1, p. 207-212, janv. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.1.5420.

- [61] Y. Mounier, V. Tiffreau, V. Montel, B. Bastide, et L. Stevens, « Phenotypical transitions and Ca²⁺ activation properties in human muscle fibers: effects of a 60-day bed rest and countermeasures », *J. Appl. Physiol.*, vol. 106, n° 4, p. 1086-1099, avr. 2009, doi: 10.1152/jappphysiol.90695.2008.
- [62] L. Putcha, K. L. Berens, T. H. Marshburn, H. J. Ortega, et R. D. Billica, « Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 70, n° 7, p. 705-708, juill. 1999.
- [63] « Le sommeil dans l'espace », août 18, 2006. <https://www.asc-csa.gc.ca/fra/astronautes/vivre-dans-l-espace/sommeil-dans-l-espace.asp> (consulté le janv. 12, 2021).
- [64] S. Banks et D. F. Dinges, « Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 3, n° 5, p. 519-528, août 2007.
- [65] I. Stoilova, T. Zdravev, et T. Yanev, « Evaluation of sleep in space flight », *Comptes Rendus Acad. Bulg. Sci. Sci. Math. Nat.*, vol. 53, n° 6, p. 59-62, 2000.
- [66] D.-J. Dijk *et al.*, « Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights », *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 281, p. R1647-64, déc. 2001, doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1647.
- [67] L. K. Barger *et al.*, « Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study », *Lancet Neurol.*, vol. 13, n° 9, p. 904-912, sept. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70122-X.
- [68] S.-J. Shi, K. M. Garcia, et J. V. Meck, « Temazepam, but not zolpidem, causes orthostatic hypotension in astronauts after spaceflight », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 41, n° 1, p. 31-39, janv. 2003, doi: 10.1097/00005344-200301000-00005.
- [69] K. Petrie, A. G. Dawson, L. Thompson, et R. Brook, « A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew », *Biol. Psychiatry*, vol. 33, n° 7, p. 526-530, avr. 1993, doi: 10.1016/0006-3223(93)90007-z.
- [70] A. Descamps *et al.*, « Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin_{2C} receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 205, n° 1, p. 93-106, juill. 2009, doi: 10.1007/s00213-009-1519-2.
- [71] V. Mattay *et al.*, « Effects of Dextroamphetamine on Cognitive Performance and Cortical Activation », *NeuroImage*, vol. 12, p. 268-275, sept. 2000, doi: 10.1006/nimg.2000.0610.
- [72] I. Hindmarch, U. Rigney, N. Stanley, P. Quinlan, J. Rycroft, et J. Lane, « A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 149, n° 3, p. 203-216, avr. 2000, doi: 10.1007/s002130000383.
- [73] H. P. Van Dongen, N. J. Price, J. M. Mullington, M. P. Szuba, S. C. Kapoor, et D. F. Dinges, « Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia », *Sleep*, vol. 24, n° 7, p. 813-819, nov. 2001, doi: 10.1093/sleep/24.7.813.
- [74] W. D. S. Killgore, T. L. Rupp, N. L. Grugle, R. M. Reichardt, E. L. Lipizzi, et T. J. Balkin, « Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness », *J. Sleep Res.*, vol. 17, n° 3, p. 309-321, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00654.x>.
- [75] « Résumé des caractéristiques du produit - MODAFINIL EG 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69346054&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le janv. 04, 2021).
- [76] W. D. S. Killgore *et al.*, « Restoration of risk-propensity during sleep deprivation: caffeine, dextroamphetamine, and modafinil », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 79, n° 9, p. 867-874, sept. 2008, doi: 10.3357/asem.2259.2008.
- [77] N. Kanas, « Psychiatric issues affecting long duration space missions », *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 69, n° 12, p. 1211-1216, déc. 1998.

- [78] D. L. Collins, « Psychological Issues Relevant to Astronaut Selection for Long-Duration Space Flight: A Review of the Literature », Consulté le: févr. 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/10241227?utm_source=linkout.
- [79] *Soviet space programs: 1981-87 : piloted space activities, launch vehicles, launch sites, and tracking support*. U.S. Government Printing Office, 1988.
- [80] A. I. Grigoriev, O. P. Kozerenko, V. I. Myasnikov, et A. D. Egorov, « Ethical problems of interaction between ground-based personnel and orbital station crewmembers », *Acta Astronaut.*, vol. 17, n° 2, p. 213-215, févr. 1988, doi: 10.1016/0094-5765(88)90026-4.
- [81] E. Friedman et B. Bui, « A Psychiatric Formulary for Long-Duration Spaceflight », *Aerosp. Med. Hum. Perform.*, vol. 88, n° 11, p. 1024-1033, nov. 2017, doi: 10.3357/AMHP.4901.2017.
- [82] Groupe des Enseignants de Pharmacocinétique et E. Chatelut, *Pharmacocinétique: les fondamentaux*. 2018.
- [83] R. S. Blue *et al.*, « Supplying a pharmacy for NASA exploration spaceflight: challenges and current understanding », *Npj Microgravity*, vol. 5, n° 1, Art. n° 1, juin 2019, doi: 10.1038/s41526-019-0075-2.
- [84] J. Fan et I. A. M. de Lannoy, « Pharmacokinetics », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 87, n° 1, p. 93-120, janv. 2014, doi: 10.1016/j.bcp.2013.09.007.
- [85] « Absorption des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le nov. 15, 2020).
- [86] « Transports membranaires ». <http://steevespaces.free.fr/DATA/Transport%20passif,%20facilit%E9%20et%20actif,%20mobilit%E9s%20ioniques,%20canaux%20ioniques.html> (consulté le janv. 11, 2021).
- [87] « Etapes du devenir du médicament ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (consulté le nov. 15, 2020).
- [88] G. L. Amidon, G. A. DeBrincat, et N. Najib, « Effects of Gravity on Gastric Emptying, Intestinal Transit, and Drug Absorption », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 10, p. 968-973, 1991, doi: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03658.x>.
- [89] K. Dai *et al.*, « Effects of microgravity and hypergravity on platelet functions », *Thromb. Haemost.*, vol. 101, n° 5, p. 902-910, mai 2009.
- [90] M. Gameiro *et al.*, « Cellular Models and In Vitro Assays for the Screening of modulators of P-gp, MRP1 and BCRP », *Molecules*, vol. 22, n° 4, Art. n° 4, avr. 2017, doi: 10.3390/molecules22040600.
- [91] M. S. Roberts et M. J. Denton, « Effect of posture and sleep on pharmacokinetics. I. Amoxycillin », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 18, n° 2, p. 175-183, août 1980, doi: 10.1007/BF00561587.
- [92] P. D. Jost, « Simulating human space physiology with bed rest », *Hippokratia*, vol. 12, n° Suppl 1, p. 37-40, août 2008.
- [93] « Absorption ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption> (consulté le déc. 28, 2020).
- [94] K. Rainey, « RED Epic Dragon Camera Captures Riveting Images on Space Station », *NASA*, juill. 27, 2015. http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/news/red_epic_dragon_camera (consulté le déc. 27, 2020).
- [95] I. V. Kovachevich, S. N. Kondratenko, A. K. Starodubtsev, et L. G. Repenkova, « Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions », *Pharm. Chem. J.*, vol. 43, n° 3, p. 130-133, mars 2009, doi: 10.1007/s11094-009-0255-6.
- [96] V. M. Shilov, N. N. Lizko, O. K. Borisova, et V. Y. Prokhorov, « Changes in the microflora of man during long-term confinement », *Life Sci. Space Res.*, vol. 9, p. 43-49, 1971.

- [97] P. W. Taylor, « Impact of space flight on bacterial virulence and antibiotic susceptibility », *Infect. Drug Resist.*, vol. 8, p. 249-262, juill. 2015, doi: 10.2147/IDR.S67275.
- [98] D. Fleisher, C. Li, Y. Zhou, L.-H. Pao, et A. Karim, « Drug, Meal and Formulation Interactions Influencing Drug Absorption After Oral Administration », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, n° 3, p. 233-254, mars 1999, doi: 10.2165/00003088-199936030-00004.
- [99] S. Saivin, A. P.-L. Traon, C. Soulez-LaRivière, A. Güell, et G. Houin, « Chapter 5 Pharmacology in Space: Pharmacokinetics », in *Advances in Space Biology and Medicine*, vol. 6, S. L. Bonting, Éd. Elsevier, 1997, p. 107-121.
- [100] L. Wu, J. Boyd, V. Daniels, Z. Wang, D. Chow, et L. Putcha, « Dose Escalation Pharmacokinetics of Intranasal Scopolamine Gel Formulation », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 55, sept. 2014, doi: 10.1002/jcph.391.
- [101] N. Nerella, L. Block, et P. Noonan, « The Impact of Lag Time on the Estimation of Pharmacokinetic Parameters. I. One-Compartment Open Model », *Pharm. Res.*, vol. 10, p. 1031-6, août 1993, doi: 10.1023/A:1018970924508.
- [102] L. Putcha, P. W. Taylor, et J. L. Boyd, « Biopharmaceutical challenges of therapeutics in space: formulation and packaging considerations », *Ther. Deliv.*, vol. 2, n° 11, p. 1373-1376, nov. 2011, doi: 10.4155/tde.11.115.
- [103] L. Putcha et N. M. Cintrón, « Pharmacokinetic Consequences of Spaceflight », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 618, n° 1, p. 615-618, 1991, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb27292.x>.
- [104] P. Gandia *et al.*, « Influence of simulated weightlessness on the oral pharmacokinetics of acetaminophen as a gastric emptying probe in man: a plasma and a saliva study », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 43, n° 11, p. 1235-1243, nov. 2003, doi: 10.1177/0091270003257229.
- [105] P. Gandia, S. Saivin, M. Lavit, et G. Houin, « Influence of simulated weightlessness on the pharmacokinetics of acetaminophen administered by the oral route: a study in the rat », *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 18, n° 1, p. 57-64, 2004, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00220.x>.
- [106] E. L. Schuck, M. Grant, et H. Derendorf, « Effect of simulated microgravity on the disposition and tissue penetration of ciprofloxacin in healthy volunteers », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 45, n° 7, p. 822-831, juill. 2005, doi: 10.1177/0091270005276620.
- [107] « NASA Technical Reports Server (NTRS) ». <https://ntrs.nasa.gov/citations/20090001322> (consulté le janv. 09, 2021).
- [108] N. Idkaidek et T. Arafat, « Effect of Microgravity on the Pharmacokinetics of Ibuprofen in Humans », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 51, n° 12, p. 1685-1689, 2011, doi: <https://doi.org/10.1177/0091270010388652>.
- [109] « Résumé des caractéristiques du produit - NAVELBINE 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64503288&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le nov. 17, 2020).
- [110] A. G. Brzhozovskiy *et al.*, « The Effects of Spaceflight Factors on the Human Plasma Proteome, Including Both Real Space Missions and Ground-Based Experiments », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 13, juin 2019, doi: 10.3390/ijms20133194.
- [111] M. Cirillo *et al.*, « Low urinary albumin excretion in astronauts during space missions », *Nephron Physiol.*, vol. 93, n° 4, p. p102-105, 2003, doi: 10.1159/000070243.
- [112] J. B. Charles et C. M. Lathers, « Cardiovascular adaptation to spaceflight », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 10, p. 1010-1023, oct. 1991, doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03665.x.
- [113] « Distribution ». <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution> (consulté le déc. 29, 2020).
- [114] H. Derendorf, « Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Consequences of Space Flight », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 34, n° 6, p. 684-691, 1994, doi: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb02024.x>.

- [115] C. S. Leach et P. C. Johnson, « Influence of spaceflight on erythrokinetics in man », *Science*, vol. 225, n° 4658, p. 216-218, juill. 1984, doi: 10.1126/science.6729477.
- [116] J. I. Leonard, C. S. Leach, et P. C. Rambaut, « Quantitation of tissue loss during prolonged space flight », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 38, n° 5, p. 667-679, nov. 1983, doi: 10.1093/ajcn/38.5.667.
- [117] « Paramètres pharmacocinétiques ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques> (consulté le nov. 17, 2020).
- [118] R. E. Kates, S. R. Harapat, D. L. Keefe, D. Goldwater, et D. C. Harrison, « Influence of prolonged recumbency on drug disposition », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, n° 5, p. 624-628, nov. 1980, doi: 10.1038/clpt.1980.213.
- [119] P. Chowdhury, M. E. Soulsby, et J. N. Pasley, « Distribution of 3H-nicotine in rat tissues under the influence of simulated microgravity », *Biomed. Environ. Sci. BES*, vol. 12, n° 2, p. 103-109, juin 1999.
- [120] « Toxicité intestinale des AINS », *FMC-HGE*, nov. 22, 2004. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/> (consulté le nov. 02, 2020).
- [121] S. E. Leucuta et L. Vlase, « Pharmacokinetics and metabolic drug interactions », *Curr. Clin. Pharmacol.*, vol. 1, n° 1, p. 5-20, janv. 2006, doi: 10.2174/157488406775268183.
- [122] A. H. Merrill, E. Wang, D. P. Jones, et J. L. Hargrove, « Hepatic function in rats after spaceflight: effects on lipids, glycogen, and enzymes », *Am. J. Physiol.*, vol. 252, n° 2 Pt 2, p. R222-226, févr. 1987, doi: 10.1152/ajpregu.1987.252.2.R222.
- [123] A. H. Merrill *et al.*, « Altered carbohydrate, lipid, and xenobiotic metabolism by liver from rats flown on Cosmos 1887 », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 4, n° 1, p. 95-100, janv. 1990, doi: 10.1096/fasebj.4.1.2295381.
- [124] A. H. Merrill *et al.*, « Differences in glycogen, lipids, and enzymes in livers from rats flown on COSMOS 2044 », *J. Appl. Physiol.*, vol. 73, n° 2, p. S142-S147, août 1992, doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.S142.
- [125] R. N. Racine et S. M. Cormier, « Effect of spaceflight on rat hepatocytes: a morphometric study », *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, vol. 73, n° 2 Suppl, p. 136S-141S, août 1992, doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.S136.
- [126] J. Hollander *et al.*, « Spaceflight downregulates antioxidant defense systems in rat liver », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 24, n° 2, p. 385-390, janv. 1998, doi: 10.1016/s0891-5849(97)00278-5.
- [127] N. Moskaleva, A. Moysa, S. Novikova, O. Tikhonova, V. Zgoda, et A. Archakov, « Spaceflight Effects on Cytochrome P450 Content in Mouse Liver », *PloS One*, vol. 10, n° 11, p. e0142374, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0142374.
- [128] H. Liu *et al.*, « Investigation on Intestinal Proteins and Drug Metabolizing Enzymes in Simulated Microgravity Rats by a Proteomics Method », *Molecules*, vol. 25, n° 19, sept. 2020, doi: 10.3390/molecules25194391.
- [129] S. Iosim, M. MacKay, C. Westover, et C. E. Mason, « Translating current biomedical therapies for long duration, deep space missions », *Precis. Clin. Med.*, vol. 2, n° 4, p. 259-269, déc. 2019, doi: 10.1093/pcmedi/pbz022.
- [130] P. Norsk *et al.*, « Vasorelaxation in space », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 47, n° 1, p. 69-73, janv. 2006, doi: 10.1161/01.HYP.0000194332.98674.57.
- [131] C. S. Leach, « Metabolism and biochemistry in hypogravity », *Acta Astronaut.*, vol. 23, p. 105-108, janv. 1991, doi: 10.1016/0094-5765(91)90105-E.
- [132] « Serveur de rapports techniques de la NASA (NTRS) ». <https://ntrs.nasa.gov/citations/20140003730> (consulté le sept. 07, 2020).
- [133] S. Saivin, A. Pavy-Le Traon, A. Cornac, A. Güell, et G. Houin, « Impact of a four-day head-down tilt (-6 degrees) on lidocaine pharmacokinetics used as probe to evaluate hepatic blood flow », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 35, n° 7, p. 697-704, juill. 1995, doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04110.x.

- [134] P. M. Klockowski et G. Levy, « Kinetics of drug action in disease states. XXV. Effect of experimental hypovolemia on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of desmethyldiazepam », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 245, n° 2, p. 508-512, mai 1988.
- [135] M. Goldermann et W. Hanke, « Ion channel are sensitive to gravity changes », *Microgravity Sci. Technol.*, vol. 13, n° 1, p. 35-38, 2001, doi: 10.1007/BF02873330.
- [136] A. Graebe, E. L. Schuck, P. Lensing, L. Putcha, et H. Derendorf, « Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 44, n° 8, p. 837-853, août 2004, doi: 10.1177/0091270004267193.
- [137] J. Kast, Y. Yu, C. N. Seubert, V. E. Wotring, et H. Derendorf, « Drugs in space: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 109S, p. S2-S8, nov. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.025.
- [138] R. S. Srinivasan, D. W. A. Bourne, et L. Putcha, « Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Assessing Drug Disposition in Space », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 34, n° 6, p. 692-698, 1994, doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb02025.x.
- [139] E. Chasseloup, « Évaluation de logiciels de PBPK : revue des options de modélisation et évaluation des prédiction PBPK pour PK-Sim[®], SimCYP[®] et GastroPlus[™] », p. 109, sept. 2017.
- [140] L. A. Low et M. A. Giulianotti, « Tissue Chips in Space: Modeling Human Diseases in Microgravity », *Pharm. Res.*, vol. 37, n° 1, p. 8, déc. 2019, doi: 10.1007/s11095-019-2742-0.
- [141] « 2018 Tissue Chips in Space Projects », *National Center for Advancing Translational Sciences*, oct. 22, 2018. <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/space2018> (consulté le janv. 19, 2021).
- [142] « Clinical Pharmacology of Spaceflight », *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/735035> (consulté le déc. 15, 2020).
- [143] « Evolution of NASA Medical Kits: From Mercury to ISS – ». <http://www.spacesafetymagazine.com/spaceflight/space-medicine/evolution-medical-kits-mercury-iss/> (consulté le févr. 09, 2021).
- [144] « MERCURY MEDICAL KIT », *DVIDS*. <http://www.dvidshub.net/image/682711/mercury-medical-kit> (consulté le déc. 15, 2020).
- [145] D. H. Robinson et M. M. Link, « Space Medicine in Project Mercury », *Technol. Cult.*, vol. 7, n° 3, p. 446, 1966, doi: 10.2307/3101962.
- [146] A. E. Nicogossian, *Space Physiology and Medicine*. National Aeronautics and Space Administration Scientific and Technical Information Branch, 1982.
- [147] « Apollo Lunar Module Medical Kits », *National Air and Space Museum*. <https://airandspace.si.edu/multimedia-gallery/5152hjpg> (consulté le févr. 09, 2021).
- [148] « Apollo Command Module Medical Kit », *National Air and Space Museum*. <https://airandspace.si.edu/multimedia-gallery/5153hjpg> (consulté le déc. 15, 2020).
- [149] « Apollo Medical Kits ». https://history.nasa.gov/SP-4029/Apollo_18-42_Apollo_Medical_Kits.htm (consulté le févr. 15, 2021).
- [150] « HSF - The Shuttle ». <https://spaceflight.nasa.gov/shuttle/reference/shutref/crew/medical.html> (consulté le févr. 09, 2021).
- [151] N. Johnson, <https://www.flickr.com/photos/nasa2explore/albums/72157663732728630/with/32422117355/>. 2016.
- [152] B. Du, V. R. Daniels, Z. Vaksman, J. L. Boyd, C. Crady, et L. Putcha, « Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals flown on space missions », *AAPS J.*, vol. 13, n° 2, p. 299-308, juin 2011, doi: 10.1208/s12248-011-9270-0.
- [153] « Conserving Artifacts from Command Module Columbia », *National Air and Space Museum*, mars 22, 2018. <https://airandspace.si.edu/stories/editorial/conserving-artifacts-command-module-columbia> (consulté le nov. 24, 2020).

- [154] V. E. Wotring, « Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station », *AAPS J.*, vol. 18, n° 1, p. 210-216, janv. 2016, doi: 10.1208/s12248-015-9834-5.
- [155] T. Sakai *et al.*, « Probiotics into outer space: feasibility assessments of encapsulated freeze-dried probiotics during 1 month's storage on the International Space Station », *Sci. Rep.*, vol. 8, juill. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29094-2.
- [156] « tpdf.pdf ». Consulté le: nov. 24, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://taskbook.nasaprs.com/tbp/tpdf.cfm?id=12183>.
- [157] T. P. J. 9 J. 2020 P. M. T. M. T. correspondant Megan T. est une rédactrice indépendante en santé et science basée en Malaisie, « Drugs in space: the pharmacy orbiting the Earth », *Pharmaceutical Journal*. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/drugs-in-space-the-pharmacy-orbiting-the-earth/20208033.article> (consulté le nov. 24, 2020).
- [158] C. Arnold, « Who shrank the drug factory? Briefcase-sized labs could transform medicine », *Nature*, vol. 575, n° 7782, Art. n° 7782, nov. 2019, doi: 10.1038/d41586-019-03455-x.
- [159] « Astronauts aboard the ISS will grow crystals for drug development », *ZME Science*, avr. 04, 2017. <https://www.zmescience.com/science/space-crystals-03042017/> (consulté le nov. 24, 2020).
- [160] M. Pierce, « https://www.researchgate.net/publication/339213794_Plant_Factories », janv. 2020.
- [161] C. DOURNON et A. BAUTZ, « Animals in space. From the manned spaceflight preparation to a gravitational biological research. The experiences TORCOL - IBIS and FERTILE », 1995. <http://hdl.handle.net/2042/32476>.
- [162] P. Gandia, S. Saivin, et G. Houin, « The influence of weightlessness on pharmacokinetics », *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 19, n° 6, p. 625-636, déc. 2005, doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00374.x.
- [163] E. R. Morey, « Spaceflight and Bone Turnover: Correlation with a New Rat Model of Weightlessness », *BioScience*, vol. 29, n° 3, p. 168-172, 1979, doi: 10.2307/1307797.
- [164] mbrenat, « Etude d'alitement "Cocktail" », avr. 07, 2020. <http://www.medes.fr/fr/clinique-spatiale/exemples-d-etudes/etude-d-alitement-cocktail-2017.html> (consulté le févr. 21, 2021).
- [165] V. K. Singh et T. M. Seed, « Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome », *Drug Discov. Today*, oct. 2020, doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.003.
- [166] V. K. Singh, V. L. Newman, P. L. Romaine, S. Y. Wise, et T. M. Seed, « Radiation countermeasure agents: an update (2011 – 2014) », *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 24, n° 11, p. 1229-1255, nov. 2014, doi: 10.1517/13543776.2014.964684.
- [167] L. A. Mermel, « Infection prevention and control during prolonged human space travel », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 56, n° 1, p. 123-130, janv. 2013, doi: 10.1093/cid/cis861.
- [168] C. A. Nickerson, C. M. Ott, S. J. Mister, B. J. Morrow, L. Burns-Keliher, et D. L. Pierson, « Microgravity as a Novel Environmental Signal Affecting Salmonella enterica Serovar Typhimurium Virulence », *Infect. Immun.*, vol. 68, n° 6, p. 3147-3152, juin 2000.
- [169] M. A. Juergensmeyer, E. A. Juergensmeyer, et J. A. Guikema, « Long-term exposure to spaceflight conditions affects bacterial response to antibiotics », *Microgravity Sci. Technol.*, vol. 12, n° 1, p. 41-47, 1999.
- [170] K. Marshall-Goebel *et al.*, « Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight », *JAMA Netw. Open*, vol. 2, n° 11, nov. 2019, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15011.
- [171] S. M. Auñón-Chancellor, J. M. Pattarini, S. Moll, et A. Sargsyan, « Venous Thrombosis during Spaceflight », *New England Journal of Medicine*, Massachusetts Medical Society, janv. 01, 2020.

SPACEFLIGHT PHARMACOLOGY

ABSTRACT

During space missions, astronauts have experienced deconditioning and adaptation of the organism in response to the absence of gravity, isolation and containment. They were able to observe a progressive loss of musculature and bone mineral density without consequences during the flight. But also pathologies with an immediate effect, more restrictive, such as spaceflight motion sickness and insomnia. The evolution of the symptomatology of onset of spaceflight is favorable with time spent in space. On the other hand, the gradual deconditioning during the flight will have a very impact under the influence of gravity after flight.

The pharmacological treatments taken routinely or during specific studies correct acute pathologies. And make it possible to limit as much as possible the deconditioning of a physiological system. Despite the treatments offered by the pharmacological arsenal, not all drugs have met the expectations of astronaut. These have been able to describe the effectiveness of some treatments throughout history of spaceflight. The fluid-shift is largely responsible for both symptomatology and both for the disturbance of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

Ground studies, which provide insight into all the medical aspects of a weightless organism, are limited by the gravity on Earth.

Despite the anti-orthostatic methods on animals and humans, it is necessary to verify the results obtained in real situations during spaceflight.

The number of astronauts who can participate in these studies remains limited compared to statistical requirements. Collecting data from several years of space missions remains the only way to reach meaningful conclusions today. But this system subjects us to many sources of inter-individual variability. This subject of study is therefore very complex.

In addition to the problem of drugs and their effectiveness, several other pharmacological challenges remain to be overcome. In particular, the space allocated to the pharmacy in a spaceship, stability of drugs, microbiological challenges and emergency treatments...

Nevertheless, the pharmaceutical field does not fail to bring the quality, the safety and the effectiveness of drugs in space exploration.

RESUME en français

Au cours des missions spatiales, les astronautes ont expérimenté le déconditionnement et l'adaptation plus ou moins rapide de l'organisme en réponse à l'absence de gravité, d'isolement et de confinement. Ils ont pu constater une perte progressive de musculature ou de densité minérale osseuse sans retentissement direct pendant le séjour mais aussi des pathologies à effet immédiat, plus contraignantes, comme le mal de transport et l'insomnie. L'évolution de la symptomatologie de début de séjour est favorable au fil du temps passé dans l'espace. En revanche les déconditionnements progressifs pendant le vol vont être très impactant au retour d'un vol, sous l'influence gravitationnelle.

Les traitements pharmacologiques emportés en routine ou lors d'études spécifiques permettent, soit de corriger des pathologies aiguës, soit de limiter autant que possible le déconditionnement d'un système physiologique. Malgré les traitements proposés par l'arsenal pharmacologique, tous les médicaments n'ont pas répondu aux attentes des patients astronautes. Ces derniers ont pu, au cours de l'histoire, décrire une inefficacité de certains traitements.

La redistribution des fluides est en grande partie responsable à la fois de la symptomatologie et à la fois de la perturbation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les études au sol, permettant de comprendre tous les aspects médicaux d'un organisme en apesanteur, sont limitées par l'inexorable gravité que nous subissons sur Terre. Malgré les méthodes anti-orthostatiques sur les animaux et sur les êtres humains, il est, et restera, nécessaire de vérifier les résultats obtenus en situation réelle lors des voyages spatiaux. Le nombre d'astronautes pouvant participer à ces études reste toutefois limité par rapport aux nécessités statistiques. Le recueil de données sur plusieurs années de missions spatiales reste le seul moyen, aujourd'hui, de conclure de manière significative. Mais ce système nous soumet à de grandes sources de variabilité interindividuelle. Ce sujet d'étude est donc très complexe.

Par ailleurs, outre le problème des médicaments et de leur efficacité, plusieurs autres défis pharmacologiques restent à relever. En particulier l'espace alloué à la pharmacie dans un module de voyage, la stabilité des médicaments sur le long terme, les défis microbiologiques et les traitements d'urgence, qu'ils soient déjà anticipés ou non.

Néanmoins, le domaine pharmaceutique ne manquera pas d'apporter la qualité, la sécurité, et l'efficacité des médicaments dans ce voyage vers l'exploration spatiale.

TITRE ET RESUME en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES : Pharmacologie spatiale, Pharmacocinétique, Histoire pharmacie, Déconditionnement, Astronaute, ISS, Station Spatiale Internationale, Microgravité, Apesanteur, Stabilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31400 Toulouse****Directeur de thèse : M. OLICHON Aurélien, maître de conférence en pharmacologie**