



HAL
open science

Interactions vestibulo-végétatives et évolution du baroréflexe carotidien au cours de deux modèles d'impesanteur : l'alitement prolongé tête déclive et l'immersion sèche

Steven De Abreu

► To cite this version:

Steven De Abreu. Interactions vestibulo-végétatives et évolution du baroréflexe carotidien au cours de deux modèles d'impesanteur : l'alitement prolongé tête déclive et l'immersion sèche. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC421 . tel-02464575

HAL Id: tel-02464575

<https://theses.hal.science/tel-02464575>

Submitted on 3 Feb 2020

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

**Spécialité PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE DES ORGANISMES - POPULATIONS -
INTERACTIONS**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Interactions vestibulo-végétatives et évolution du baroréflexe
carotidien au cours de deux modèles d'impesanteur: l'alitement
prolongé tête déclive et l'immersion sèche.**

**Présentée et soutenue par
Steven DE ABREU**

**Thèse soutenue publiquement le 17/12/2019
devant le jury composé de**

M. JACQUES-OLIVIER FORTRAT	Maître de conférences, praticien hosp., Université d'Angers	Rapporteur du jury
Mme ANNE PAVY-LE TRAON	Professeur des universités PraticienHosp, CHU de Toulouse service de neurologie	Rapporteur du jury
M. MARC-ANTOINE CUSTAUD	Professeur des universités PraticienHosp, Université d'Angers	Membre du jury
M. PIERRE DENISE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury
Mme GUILLEMETTE GAUQUELIN-KOCH	Docteur d'État, Centre National d'Etudes Spatiales	Membre du jury
M. HERVE NORMAND	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par HERVE NORMAND, Mobilités : vieillissement, pathologie, santé -
COMETE**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

*« La connaissance s'acquiert par l'expérience,
tout le reste n'est que de l'information. »*

Albert EINSTEIN

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

I. Publications

Klassen, S. A., **De Abreu, S.**, Greaves, D. K., Kimmerly, D. S., Arbeille, P., Denise, P., Hughson, R. L., Normand, H. and Shoemaker, J. K. (2018) « Long-duration bed rest modifies sympathetic neural recruitment strategies in male and female participants », *Journal of Applied Physiology*, 124(3), pp. 769–779. doi: 10.1152/jappphysiol.00640.2017.

Ogoh, S., Hirasawa, A., **De Abreu, S.**, Denise, P. and Normand, H. (2017) « Internal carotid, external carotid and vertebral artery blood flow responses to 3 days of head-out dry immersion », *Experimental Physiology*, 102(10), pp. 1278–1287. doi: 10.1113/EP086507.

De Abreu, S., Amirova, L., Murphy, R., Wallace, R., Twomey, L., Gauquelin-Koch, G., Raverot, V., Larcher, F., Custaud, M. A. and Navasiolava, N. (2017) « Multi-system deconditioning in 3-day dry immersion without daily raise », *Frontiers in Physiology*, 8(OCT), pp. 1–16. doi: 10.3389/fphys.2017.00799.

Ogoh, S., Sato, K., **De Abreu, S.**, Denise, P. and Normand, H. (2019) « Arterial and venous cerebral blood flow responses to long-term head-down bed rest in male volunteers », *Experimental Physiology*, 1-9. doi: 10.1113/EP088057

De Abreu, S., Marais, M., Denise, P., and Normand, H. (2019) « Vestibulo-sympathetic reflex during simulated microgravity: short head down bed rest vs dry immersion », *Journal of Applied Physiology*. (en cours de soumission)

II. Congrès nationaux et internationaux

A. Communications orales

De Abreu S. « Influence of otolithic afferents on the cardiovascular system during a 3-days dry immersion »,

39^{ème} ISGP & ESA Life Sciences Meeting. Noordwijk, Pays-Bas, juin 2018.

De Abreu S. « Influence du système vestibulaire sur la régulation cardiovasculaire et sensibilité otolithique durant un alitement prolongé à -6° de 60 jours »,

17^{ème} édition des journées CNES jeunes chercheurs. Toulouse, France, octobre 2017.

De Abreu S. « Prolonged head down bed-rest decreases otolith-neck sympathetic response »,

38^{ème} International Society for Gravitational Physiology (ISGP). Zvenigorod, Russie, juin 2017.

A. Communication poster

De Abreu S, Denise P et Normand H. « L'alitement prolongé (60 jours) tête déclive diminue la réponse sympathique otolithique »,

18^{ème} journée de l'EdNBISE. Le Havre, France, mars 2017

REMERCIEMENTS

Me voici à rédiger les dernières lignes de cette thèse après des mois de travail et des milliers de mots écrits résultant de centaines d'heures de réflexion.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury. Les professeurs Anne PAVY-LETRAON et Jacques-Olivier FORTRAT pour avoir très gentiment accepté de juger mon travail. Merci également au professeur Pierre DENISE et au docteur Guillemette GAUQUELIN-KOCH pour avoir participé à l'examen de cette thèse. Merci de m'avoir consacré de votre temps pour me lire.

Je tiens à faire un remerciement tout particulier au professeur Marc-Antoine CUSTAUD, qui, en plus d'avoir examiné mes travaux, est avant tout la personne qui m'a formée à la physiologie cardio-vasculaire en impesanteur. Vous avez été la première personne à me faire confiance et je vous en serai éternellement reconnaissant.

Bien entendu, je remercie le Centre National d'Études Spatiales et le Conseil Régional de Basse-Normandie pour avoir cofinancé mes trois premières années de doctorat et sans qui tout ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Je souhaite de nouveau remercier très sincèrement le professeur Pierre DENISE d'avoir accepté de financer ma dernière année de thèse mais également de m'avoir fait confiance, avec Hervé NORMAND (qui aura son paragraphe personnel tant je lui dois !), il y a quatre ans lorsque vous m'avez sélectionné pour ce doctorat. Merci également au professeur Damien DAVENNE de m'avoir accueilli au sein du laboratoire COMETE.

Je remercie également le professeur Antoine GAUTHIER et l'UFR STAPS de l'Université de Caen pour m'avoir accepté durant deux années en tant qu'enseignant vacataire. Cela a été une excellente expérience pour moi et m'a révélé tout le plaisir que je pouvais ressentir à enseigner. Merci à tous mes collègues doctorants pour ces années à souffrir ensemble ! Et bien sûr, merci mille fois Emma d'avoir été plus d'une fois ma sauveuse d'un point de vue administratif !

J'ai vécu de nombreuses expériences enrichissantes durant ces quatre années de thèse grâce notamment aux personnes que j'ai rencontrées au sein du MEDES, de la DLR et de Novaspace. Merci à vous tous et merci aux sujets d'avoir joué le jeu lors de ces longues heures de manipulations scientifiques ! J'ai eu la chance de croiser le chemin de deux chercheurs que j'estime énormément et que je remercie pour leurs conseils : les professeurs Kevin SCHOEMEKER et Shigehiko OGOH.

Voici le moment de remercier mon cher Hervé NORMAND... j'aurai tellement de choses à dire tant vous m'avez apporté durant cette thèse. Vous m'avez tout d'abord fait confiance en me proposant cette thèse à vos côtés alors que nous nous étions vus seulement une fois au sein du MEDES. Vous m'avez ensuite fait confiance pendant ces quatre années en me permettant de voyager un peu partout dans le monde en commençant par six mois inoubliables en Allemagne à la DLR (où j'ai rencontré tous les astronautes de l'ESA), puis à Moscou, Amsterdam et enfin à Bordeaux pour réaliser un de mes rêves les plus profonds, un vol parabolique en tant que scientifique. Merci infiniment pour tout cela... Il y a, bien entendu, eu des hauts et des bas, mais je n'en retiendrais que le meilleur car ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés, de pouvoir apprendre de votre expérience et de votre savoir presque sans limite. Vous m'avez laissé de l'autonomie et une certaine liberté, et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Je vous serai éternellement reconnaissant pour toutes les choses que vous m'avez apportées, tant sur le plan professionnel que personnel. Vous avez fait de moi une autre personne, merci Hervé...

Il est temps de conclure cette jolie page de ma vie avec les remerciements les plus personnels. Merci à mes parents, papa et maman, sans qui, bien évidemment, je n'en serai pas là aujourd'hui. Vous m'avez donné tout votre amour et la meilleure éducation que l'on puisse avoir. A mes frères et sœur, un grand merci pour leur soutien malgré la distance qui nous sépare tous.

Enfin ma dernière pensée est pour ma compagne. Je ne trouve pas les mots pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi tellement la liste serait longue. Tu as toujours cru en moi sans l'ombre d'un doute, tu m'as épaulé et soutenu dans les moments les plus difficiles. Tu as enduré l'éloignement et consenti bien trop de sacrifices pour moi... j'espère un jour pouvoir te rendre ce geste d'amour.

Merci infiniment... amoureuxment.

TABLE DES MATIÈRES

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES.....	3
I. Publications	5
II. Congrès nationaux et internationaux	6
A. Communications orales.....	6
A. Communication poster.....	6
REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIÈRES	11
Liste des abréviations.....	19
AVANT-PROPOS.....	23
INTRODUCTION.....	27
OBJECTIFS DE LA THÈSE	31
CADRE THÉORIQUE.....	35
Chapitre 1 :	37
Physiologie cardio-vasculaire	37
I. Les grandeurs hémodynamiques fondamentales	39
A. La pression.....	39
B. Le débit.....	42
C. Les résistances vasculaires	43
II. Le cycle cardiaque.....	44
III. Modèle dynamique cardio-vasculaire	46
IV. Contrôle et régulation de la fonction cardio-vasculaire	47
A. Les mécanismes nerveux du contrôle.....	47
1. <i>L'innervation cardiaque</i>	48
2. <i>L'innervation vasculaire</i>	51
3. <i>Les barorécepteurs</i>	51
a. Le baroréflexe artériel	52
b. Le baroréflexe cardio-pulmonaire.....	55
B. Les facteurs humoraux du contrôle	58
1. <i>Les catécholamines</i>	58
2. <i>Le système rénine, angiotensine, aldostérone</i>	58

3.	<i>L'hormone antidiurétique</i>	59
4.	<i>Le peptide atrial natriurétique</i>	59
C.	Le contrôle vasculaire local	60
1.	<i>L'autorégulation vasculaire</i>	60
2.	<i>La température</i>	60
3.	<i>Les métabolites locaux</i>	61
4.	<i>L'endothélium vasculaire</i>	61
D.	L'adaptation à l'orthostatisme	62
V.	Les méthodes d'évaluation des index de sensibilité du baroréflexe sympathique	63
A.	Les méthodes fondées sur des variations imposées de la PA.....	63
1.	<i>Méthodes pharmacologiques</i>	64
2.	<i>Limitations de la méthode pharmacologique</i>	65
3.	<i>Méthodes mécaniques</i>	66
a.	Le collier de pression	66
b.	La manœuvre de Valsalva	67
B.	Les méthodes fondées sur les variations spontanées de la PA.....	67
1.	<i>Le domaine temporel</i>	67
2.	<i>Le domaine fréquentiel</i>	69
3.	<i>Limitations des méthodes spontanées</i>	70
VI.	Résumé.....	71
Chapitre 2 :		73
Physiologie vestibulaire		73
I.	Le labyrinthe vestibulaire	75
II.	Les cellules ciliées vestibulaires.....	76
III.	Les organes vestibulaires	79
A.	Les organes otolithiques : utricule et saccule	79
B.	Les canaux semi-circulaires	81
IV.	Les noyaux vestibulaires	82
V.	Les voies vestibulaires efférentes vers le thalamus, le cortex, le cervelet et les noyaux du ANS	84
VI.	Interactions vestibulo-sympathiques avec le système cardio-vasculaire.....	86
VII.	Résumé.....	95
Chapitre 3 :		97

Physiologie spatiale	97
I. Effets physiologiques induits par l'impesanteur	100
II. Le déconditionnement cardio-vasculaire	105
III. Perturbations du système vestibulaire en microgravité.....	109
IV. Modèles expérimentaux d'études du déconditionnement physiologique en impesanteur simulée	110
A. Modèle d'alitement prolongé tête décline	111
B. Modèle d'immersion sèche	115
V. Résumé.....	120
MATÉRIELS & MÉTHODES	122
Étude 1 :	124
Immersion sèche de 3 jours	124
I. Sujets volontaires	126
II. Protocole d'étude	129
III. Protocole expérimental : head down neck flexion.....	130
IV. Protocole expérimental : stimulation des barorécepteurs carotidiens.....	132
V. Collier de stimulation des barorécepteurs carotidiens	132
VI. Fréquence cardiaque et pression artérielle	134
VII. Volumes sanguin et plasmatique.....	134
VIII. Débit sanguin et résistances vasculaires dans la jambe	135
IX. Analyse des données et statistiques.....	136
A. Head down neck flexion	136
B. Stimulation des barorécepteurs carotidiens	137
Étude 2 :	140
Alitement prolongé décline de 60 jours	140
I. Sujets volontaires	142
II. Protocole d'étude	143
III. Protocole d'entraînement.....	145
IV. Protocole expérimental : head down neck flexion.....	147
V. Protocole expérimental : stimulation des barorécepteurs carotidiens	147

VI.	Collier de stimulation des barorécepteurs carotidiens	147
VII.	Fréquence cardiaque et pression artérielle	148
VIII.	Volumes sanguin et plasmatique.....	148
IX.	Débit sanguin et résistances vasculaires dans la jambe	148
X.	Protocole expérimental : enregistrement continu de la position de la tête	148
XI.	Protocole expérimental : sensibilité vestibulaire	148
XII.	Analyse des données et statistiques.....	149
A.	Head down neck flexion	149
B.	Stimulation des barorécepteurs carotidiens	150
C.	Enregistrement continu de la position de la tête.....	150
D.	Sensibilité vestibulaire	151
	RÉSULTATS.....	152
	Présentation & Objectifs.....	154
	Axe 1 :	158
	Influence otolithique sur la régulation cardio-vasculaire	158
I.	Étude 1 : immersion sèche de 3 jours.....	160
A.	Variation des volumes sanguin et plasmatique	160
B.	Effets de l’immersion sèche sur le système cardio-vasculaire en position de référence 160	
1.	<i>Décubitus ventral</i>	160
2.	<i>Décubitus latéral droit</i>	160
C.	Modifications cardio-vasculaires induites par les différentes positions de cou selon la position du corps	161
1.	<i>Décubitus ventral</i>	161
1.	<i>Décubitus latéral droit</i>	163
2.	Différence extension-flexion : effets de la flexion de cou sur le système cardio- vasculaire	164
II.	Étude 2 : alitement prolongé tête déclive de 60 jours	166
A.	Variation des volumes sanguin et plasmatique	166
B.	Effets de l’alitement prolongé tête déclive sur le système cardio-vasculaire en position de référence.....	166

1. <i>Décubitus ventral</i>	166
2. <i>Décubitus latéral droit</i>	167
C. Modifications cardio-vasculaires induites par les différentes positions de cou selon la position du corps.....	168
1. <i>Décubitus ventral</i>	169
2. <i>Décubitus latéral droit</i>	169
D. Différence extension/flexion : effets de la flexion de cou sur le système cardio-vasculaire.....	172
E. Impact de l'alitement prolongé tête déclive sur l'activité physique.....	173
F. Évolution de la sensibilité vestibulaire.....	174
Axe 2 :.....	176
Sensibilité du baroréflexe carotidien.....	176
I. Étude 1 : immersion sèche de 3 jours.....	178
II. Étude 2 : alitement prolongé tête déclive de 60 jours.....	181
DISCUSSION.....	186
Présentation & Objectifs.....	188
I. Effets cardio-vasculaires des modèles d'impesanteur.....	192
A. Effets de 3 jours d'immersion sèche sur les paramètres cardio-vasculaires.....	192
B. Effets de 60 jours d'alitement prolongé tête déclive sur les paramètres cardio-vasculaires.....	194
C. Impact des contremesures sur les paramètres cardio-vasculaires lors de l'alitement prolongé tête déclive de 60 jours.....	195
II. Effets des mouvements de tête (HDNF) et sensibilité vestibulaire.....	198
A. 3 jours d'immersion sèche.....	198
B. 60 jours d'alitement tête déclive.....	200
III. Évolution du baroréflexe carotidien.....	205
A. 3 jours d'immersion sèche.....	205
B. 60 jours d'alitement tête déclive.....	208
SYNTHÈSE DE LA DISCUSSION & PERSPECTIVES.....	212
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	218

TABLE DES ILLUSTRATIONS	244
I. Figures	246
II. Tableaux	254
Annexes	256

LISTE DES ABRÉVIATIONS

PA	Pression Artérielle
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAM, MAP	Pression Artérielle Moyenne, Mean Arterial Pressure
Fc, HR	Fréquence Cardiaque, Heart Rate
R-R	Intervalle R-R
Qc	Débit Cardiaque
RPT	Résistances Périphériques Totales
VES	Volume d'Éjection Systolique
BF	Débit Sanguin (Blood Flow)
CBF	Débit sanguin dans le Mollet (Calf Blood Flow)
CVR	Résistance Vasculaire dans le Mollet (Calf Vascular Resistance)
SNA	Système Nerveux Autonome
SNS	Système Nerveux Sympathique
SNP	Système Nerveux Parasympathique
NTS	Noyaux du Tractus Solitaire
CVLM	Région Ventro-Latérale Caudale
RVLM	Région Ventro-Latérale Rostrale
ADH	Hormone Antidiurétique
ANP	Peptide Atrial Natriurétique
HDBR	

Alitement prolongé tête déclive

(Head-Down Bed Rest)

DI	Immersion sèche (Dry Immersion)
RVS	Réflexe Vestibulo-Sympathique
DCV	Déconditionnement Cardio-Vasculaire
HDNF	Manœuvre de flexion de cou (Head Down Neck Flexion)
MSNA	Activité nerveuse sympathique musculaire (Muscle Sympathetic Nerve Activity)
ANS	Activité Nerveuse Sympathique
LBNP	Pression négative dans le bas du corps (Lower Body Negative Pressure)
K⁺	Ion Potassium
Ca²⁺	Ion Calcium
Na⁺	Ion Sodium

AVANT-PROPOS

La gravité a façonné le monde du vivant et l'organisme humain. Les premiers travaux sur la gravité remontent à l'Antiquité et ont, avec Galilée ou encore Newton, constitué les bases de la physique gravitationnelle. L'intérêt des scientifiques concernant les effets biologiques et physiologiques de la gravité, n'est arrivé que beaucoup plus tard, grâce notamment au développement de l'aviation à partir des années 1920. Ce domaine d'étude a pris un essor plus important ces dernières décennies (première expérience animale dans l'espace avec la chienne Laïka dans Spoutnik 2 en 1957) grâce aux vols spatiaux (premier vol spatial humain en 1961) et le besoin de soustraire l'Homme de la gravité. Ce projet de la conquête de l'espace est issu du progrès de la technologie et de l'ingéniosité des scientifiques.

L'organisme humain, avec ses systèmes physiologiques complexes, est ainsi « programmé » pour fonctionner en symbiose avec la gravité terrestre. L'apparition et la nécessité des vols spatiaux habités a ainsi fait naître la médecine spatiale. Les objectifs futurs sont d'explorer des parties de notre système solaire toujours plus lointaines, à commencer par la planète Mars. Ces missions nécessitent des vols spatiaux habités de longue durée, et contraint, par conséquent, le monde de la science à trouver des solutions pour assurer le maintien en bonne santé des astronautes ainsi que leur opérabilité. La clé de la réussite de ces missions se trouve probablement dans notre capacité à reproduire les effets de la gravité au sein des véhicules spatiaux, tout en gardant à l'esprit qu'il faut être le moins contraignant possible pour les astronautes. Cet objectif est à l'heure actuelle difficile à réaliser et les organismes sont toujours soumis à une forte désadaptation lors du retour sur terre. Ce travail expose une partie des effets biologiques de la gravité au travers de ses modèles de stimulation.

*« C'est ce que nous pensons déjà connaître qui
nous empêche souvent d'apprendre. »*

Claude BERNARD

INTRODUCTION

Les changements d'orientation du corps dans le champ gravitationnel terrestre entraînent d'importantes altérations des pressions hydrostatiques intra-vasculaires. Ces modifications, en l'absence d'adaptation du système cardio-vasculaire, aboutiraient à de fortes instabilités de la pression artérielle en raison du transfert liquidien selon l'axe longitudinal du corps. La réponse immédiate au redressement du corps, entraînant un stress orthostatique, est une vasoconstriction induite par une stimulation α -adrénergique, liée à une désactivation des barorécepteurs cardio-pulmonaires et à une diminution de l'activité des barorécepteurs artériels (carotidiens et aortiques) consécutive à la chute de la pression artérielle. Cependant, plusieurs découvertes expérimentales sont difficiles à concilier avec ce concept de boucle réflexe unique dont l'efférence est une vasoconstriction. Les efférences sympathiques sont modulées selon le territoire auquel elles s'appliquent. Ainsi, la réponse vasomotrice aux changements de position est maximale aux membres supérieurs (Essandoh et al. 1987) alors que la réponse aux changements de stimulation otolithique est maximale aux membres inférieurs (Normand et al. 1997). La complexité de la régulation autonome du système cardio-vasculaire a été mise en évidence par de récentes études. Meck et al., en 2004, ont montré que la dérégulation autonome centrale est un facteur principal de l'intolérance orthostatique consécutive à un vol spatial alors que la voie afférente du baroréflexe n'est pas compromise. Ces auteurs attribuent l'absence de vasoconstriction lors de l'orthostatisme, à la suite d'un vol spatial, à un remodelage central causé par la perte des entrées hypotensives afférentes normalement liées à un redressement du corps. Toutefois, ce remodelage pourrait aussi bien être le résultat de la perte des entrées non-barosensibles qui sont tout autant modifiées pendant le vol spatial et également connues pour interférer avec la régulation sympathique. Par exemple, dans l'espace, la suppression du vecteur gravité normalement orienté de la tête vers les pieds (en position debout) agit non seulement sur les fluides de l'organisme (perte du gradient de pression hydrostatique), mais également sur le système otolithique. En raison de l'équivalence entre les accélérations linéaires et la gravité sur Terre, les récepteurs otolithiques indiquent, à la fois, l'orientation du corps par rapport à la gravité (sensation d'inclinaison) et les accélérations inertielles

(sensation de translation). Pendant un vol spatial, du fait de l'absence de gravité, les récepteurs otolithiques ne répondent plus à l'inclinaison de la tête, mais continuent à être stimulés par les accélérations linéaires. Dans ces conditions, l'interprétation des afférences otolithiques en termes d'inclinaison de la tête est sans signification. Par conséquent, au cours de l'adaptation à l'impesanteur (ou microgravité), le système nerveux central devrait réinterpréter les entrées otolithiques en termes de translation. Cette hypothèse de réinterprétation otolithique d'une inclinaison sous forme de translation (Parker et al. 1985; von Baumgarten 1986; Young et al. 1986) a été étayée par des études portant sur la perception visuelle pendant et après un vol spatial (Reschke & Parker 1987). De nombreuses études ont démontré que, outre les entrées barosensibles, d'autres stimulus provenant des mécanorécepteurs des muscles du cou, du système otolithique et du système visuel peuvent agir sur le système nerveux sympathique (Herault et al. 2002; Hume & Ray 1999; Jian et al. 1999; Normand et al. 1997; Shortt & Ray 1997). Chez l'Homme, l'influence des récepteurs des muscles squelettiques sur le système cardio-vasculaire a été plusieurs fois démontrée (Essfeld & Baum 1996). Par exemple, la flexion du cou sur des sujets placés en décubitus latéral augmente le débit sanguin dans les membres supérieurs (Normand et al. 1997).

Du fait que l'influence des récepteurs otolithiques sur le système cardio-vasculaire est supposée compenser des modifications d'inclinaison de tête et qu'en impesanteur, le système otolithique réinterprète tous les messages sensoriels en termes de translation et non plus d'inclinaison, nous pouvons poser l'hypothèse que les réflexes cardio-vasculaires d'origine otolithique diminuent après un vol spatial. Cette diminution pourrait jouer un rôle dans le déconditionnement cardio-vasculaire. Il serait donc possible que la régulation de la pression artérielle fasse appel à une représentation interne de la répartition des pressions intra-vasculaires construite sur la base de la représentation interne de la position du corps dans l'espace. L'intérêt d'un tel système peut résider dans ses capacités d'anticipation des effets des transferts liquidiens liés aux changements de position du corps.

OBJECTIFS DE LA THÈSE

Cette thèse porte sur deux expérimentations qui ont été réalisées sur deux modèles de simulation des effets physiologiques induits par la microgravité au sol : une immersion sèche de 3 jours et un alitement prolongé tête déclive de 60 jours.

Le premier objectif de ces travaux, qui sera présenté comme l'axe 1, est d'étudier l'influence du système otolithique sur la régulation du système cardio-vasculaire au travers du réflexe vestibulo-sympathique. Il a pour cela été utilisé des expérimentations de stimulation galvanique pour évaluer la sensibilité otolithique ainsi que des manœuvres de flexion de cou associées à des mesures cardio-vasculaires conventionnelles et de pléthysmographie (fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, débit sanguin et résistances vasculaires dans le membre inférieur). Un accéléromètre a, de plus, été utilisé pour quantifier les phases d'activité et d'inactivité.

Le second objectif de cette thèse, qui sera présenté comme l'axe 2, est d'étudier l'évolution du baroréflexe carotidien au cours des modèles de stimulation d'impesanteur et d'établir d'éventuelles hypothèses d'interaction avec les afférences otolithiques. Il a pour cela été utilisé des mesures de pression artérielle et de fréquence cardiaque en réponse à des stimulations mécaniques des barorécepteurs carotidiens appliquées de façon directe via la technique du collier de pression.

CADRE THÉORIQUE

Chapitre 1 :
Physiologie cardio-vasculaire

I. Les grandeurs hémodynamiques fondamentales

A. La pression

La pression est la force par unité de surface exercée par le sang sur la paroi des vaisseaux et exprimée en pascal (Pa) qui est l'unité de pression de système international d'unités (SI). La correspondance entre le pascal et les unités de pression n'appartenant pas au SI passe par la valeur standard de la pression atmosphérique : $101\,325\text{ Pa} = 1\text{ atm} = 760\text{ Torr}$.

Cependant, en physiologie nous continuons à utiliser le millimètre de mercure (mmHg). Le mmHg est une unité de pression ne faisant pas partie du système international d'unités (SI) dont la définition historique est la suivante : le mmHg représente la pression exercée par une colonne de 1 millimètre de mercure liquide à 0°.

$$\Delta P = \rho \cdot g \cdot h$$

avec :

- ΔP : la pression exercée par la colonne de liquide
- ρ : la masse volumique du mercure à 0° (soit $13\,595,1\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$)
- g : l'accélération de l'impesanteur (soit $9,806\,65\text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$)
- h : la hauteur de la colonne de mercure (soit $0,001\text{ m}$)

Cela donne un ΔP d'environ $133,322\text{ Pa}$ et d'environ $1,000\,000\,14\text{ Torr}$ ($760/101\,325$). Ainsi la différence entre 1 torr et 1 mmHg est inférieure à $2\cdot 10^{-7}$, ce qui amène à considérer le torr égal au mmHg par simplicité d'expression. De plus, la littérature anglo-saxonne utilisant majoritairement le mmHg, c'est l'unité que nous utiliserons dans ce manuscrit bien que le pascal aurait été plus précis.

La pression qui détermine le diamètre un vaisseau est en réalité la somme de plusieurs composantes fondamentales : la pression dynamique, la pression cinétique, la pression gravitationnelle ou pression hydrostatique, la pression moyenne circulante et, à l'extérieur du vaisseau, la pression extra-vasculaire.

- La pression dynamique résulte de la contraction cardiaque contre la résistance vasculaire.
- La pression cinétique est la pression due aux forces inertielles produites par l'écoulement du sang dans les vaisseaux. Cette composante se manifeste principalement au niveau de la première partie de l'aorte qui subit une brusque accélération du sang lors de l'éjection ventriculaire.
- La pression hydrostatique est due à la force de pesanteur passant par l'axe général du système cardio-vasculaire qui crée un gradient de pression hydrostatique le long de cet axe. En un point donné du système cardio-vasculaire, la valeur de la pression hydrostatique correspond au poids de la colonne de sang à ce niveau. Elle a un intérêt certain en position orthostatique. En effet, la force de pesanteur répartie les pressions hydrostatiques le long de l'axe du corps avec une pression négative dans les territoires supra-cardiaques, nulle au niveau cardiaque et positive dans les territoires infra-cardiaques. En position allongée, on peut admettre qu'il n'existe pas de gradient hydrostatique notable et que cette pression est égale en tout point du corps. A noter aussi qu'il existe un point au niveau du cœur où la pression hydrostatique ne change jamais et ce indépendamment de la position, c'est le point d'indifférence hydrostatique (Blomqvist & Stone 1979).
- La pression moyenne circulante est liée aux caractéristiques statiques de la circulation et notamment de la compliance du système vasculaire.

- Enfin, la pression extra-vasculaire est la pression régnant dans les tissus et dont une composante est de type hydrostatique.

Dans le système cardio-vasculaire, le cœur éjecte le sang du ventricule gauche avec un certain débit et une certaine pression dans les vaisseaux. Le sang se déplace ensuite grâce au gradient de pression, c'est-à-dire des pressions les plus élevées vers les plus faibles. Grâce à ces propriétés élastiques, les parois de l'aorte sont capables de s'étirer à chaque éjection ventriculaire et ainsi supporter une pression artérielle systolique (PAS) de 120 mmHg. Le sang avance ensuite dans le lit artériel car la pression est plus élevée dans l'aorte que dans les vaisseaux en aval. La pression va diminuer plus on s'éloigne du cœur et essentiellement dans les artérioles qui sont le site majeur de la diminution de pression artérielle (leur petit diamètre offre une résistance maximale à l'écoulement). Cela permet d'avoir une pression très faible au sein des capillaires, évitant ainsi leur éclatement et facilitant les échanges. La pression systémique continue de cette façon à diminuer peu à peu pour atteindre 0 mmHg dans l'oreillette droite. Lors de la diastole ventriculaire, la valve aortique se ferme évitant un reflux sanguin dans le ventricule gauche et les parois des artères élastiques (principalement l'aorte) tendent à retrouver leur état initial. Ce retour à l'état initial permet de maintenir une pression d'expulsion du sang encore contenu dans l'aorte à une pression artérielle diastolique (PAD) de 80 mmHg. Les artères élastiques, après avoir emmagasiné de l'énergie cinétique et accumulé du sang durant la systole, le restituent lors de la diastole pour maintenir un débit sanguin permanent. Le sang suit donc un écoulement pulsé non constant à pression variable due au caractère pulsatile du débit cardiaque. Puisque la pression sanguine dans l'aorte varie à chaque battement cardiaque, la pression artérielle moyenne (PAM) s'avère être une valeur plus facilement utilisable.

Au niveau des veines, la pression est relativement constante et nettement plus faible (15 mmHg) car l'onde de pression s'est dissipée au fur et à mesure le long du circuit artériel et notamment au niveau des artérioles jusqu'à atteindre les capillaires. Elle est également dépendante

de la position du corps dans l'espace (allongée ou debout). Bien que les grosses veines possèdent des valvules pour éviter l'accumulation de sang, notamment au niveau des membres inférieurs, la pression veineuse est habituellement trop faible pour permettre un retour veineux à l'oreillette droite. Il existe donc trois phénomènes pour permettre le retour veineux : la pompe respiratoire, la pompe musculaire et l'influence du système nerveux sympathique (Convertino et al. 2011; Rowland 2001).

B. Le débit

Le débit cardiaque (Q_c) représente le volume de sang éjecté du ventricule gauche dans l'aorte par unité de temps. Il est exprimé en $L \cdot \text{min}^{-1}$. Il est égal au produit du volume d'éjection systolique (VES) par la fréquence cardiaque (F_c) :

$$Q_c = VES \cdot F_c$$

Le débit cardiaque est régi par quatre facteurs importants : la force de contractilité myocardique (influençant de manière directe le VES), la fréquence cardiaque, le volume sanguin de pré-charge (volume de sang revenant au cœur droit) et le volume sanguin post-charge (reflétant de manière simplifiée le niveau de vasoconstriction des artères systémiques). Chez l'Homme adulte sain et au repos, le Q_c est d'environ $5 L \cdot \text{min}^{-1}$. Lorsque les besoins en oxygène et nutriments du corps augmentent, comme lors de l'exercice physique, le Q_c change pour répondre à ces besoins. Par exemple, lors d'un exercice intense, VES et F_c peuvent doubler et donc le Q_c quadrupler : $140 \text{ mL} \times 150 \text{ bpm} = 21 L \cdot \text{min}^{-1}$ (Laughlin 1999). Il existe également une relation basée sur la loi de Poiseuille entre la pression artérielle (PA) et les résistances périphériques totales (RPT) dans laquelle on vérifie que la pression veineuse centrale est nulle.

$$Qc = \frac{PA}{RPT}$$

Qc est directement proportionnel à la différence de PA entre deux points du système et inversement proportionnel aux RPT. Autrement dit, à PA constante, si la résistance augmente, le débit diminue, et, à RPT constantes, si la pression augmente, le débit fait de même. La résistance est le facteur le plus important pour la variation de débit sanguin systémique. Elle implique également qu'en présence d'une PA nulle, il n'y a pas d'écoulement (car pas de gradient de pression). Cette loi permet aussi de dire que la pression qui règne dans le système dépend directement du débit, c'est-à-dire de l'activité de la pompe cardiaque et des résistances à l'écoulement :

$$PA = Qc \cdot RPT$$

C. Les résistances vasculaires

La perte de charge qui se produit dans tout élément de la circulation est due au fait que le sang et les vaisseaux opposent des résistances à l'écoulement du sang lui-même. Les résistances s'opposant à l'écoulement du sang dépendent de trois facteurs physiques :

- La viscosité du sang : plus le sang est visqueux (par exemple lors d'une augmentation de l'hématocrite), plus la résistance sera forte. La viscosité sanguine est un facteur relativement invariant en condition physiologique normale.
- La longueur des vaisseaux : étant constante dans l'organisme, cette variable n'influence pas ou très peu la résistance ; bien que plus la longueur est importante et plus la résistance sera augmentée.

- Le diamètre du vaisseau : c'est le facteur majeur pour impacter sur la résistance : plus un vaisseau se vasoconstricte (diminution du diamètre), plus la friction sera augmentée et par conséquent les résistances à l'écoulement le seront aussi. La résistance à l'écoulement a ainsi un lien direct avec la nature de l'écoulement du sang. En condition normale, le sang a un écoulement dit laminaire. Lorsque qu'un vaisseau se contracte, le flux devient turbulent et la courbe de relation pression-débit n'est alors plus linéaire.

II. Le cycle cardiaque

Les paramètres cardio-vasculaires décrits ci-dessus (F_c , PA, VES RPT, Q_c), s'inscrivent dans la dynamique temporelle du cycle cardiaque (*Fig.1*) (Voorhees & Han 2016; Alizadeh Sani et al. 2014)

La première étape est la phase de contraction iso-volumétrique. Juste après la dépolarisation auriculaire, l'influx électrique se propage au nœud atrio-ventriculaire qui le transmet à l'ensemble des ventricules par les faisceaux de His et Purkinje, provoquant ainsi la systole ventriculaire. Le sang se retrouve alors dans les ventricules et subit une compression due à la contraction myocardique. La pression intra-ventriculaire devient supérieure à celle régnant dans les oreillettes et provoque la fermeture des valves auriculo-ventriculaires évitant ainsi tout reflux. Mais la pression intra-ventriculaire est encore inférieure aux pressions aortique et pulmonaire ce qui laisse les valves aortique et pulmonaire fermées. C'est donc bien une contraction iso-volumétrique car la pression augmente mais le volume de sang reste constant. La pression intra-ventriculaire va continuer d'augmenter jusqu'à devenir supérieure à celles de l'aorte et du tronc pulmonaire et ainsi entraîner l'ouverture des valves : c'est la phase d'éjection. Un certain volume de sang est éjecté vers l'extérieur : le volume d'éjection systolique. Il ne constitue qu'une partie du volume total du ventricule : la fraction d'éjection (environ 80 mL sur 130 mL en condition physiologique normale).

Le volume résiduel post-systolique est appelé volume téléstolique. Une fois le sang éjecté la pression intra-ventriculaire chute en dessous de celles de l'aorte et du tronc pulmonaire et leurs valves respectives se ferment. Les valves auriculo-ventriculaires étant toujours fermées, un volume constant de sang est séquestré dans les ventricules : c'est la phase de relaxation iso-volumétrique et le premier temps de la diastole ventriculaire. En parallèle, le sang issu des veines caves et de l'artère pulmonaire a rempli les oreillettes. Les contractions des oreillettes provoquent une hausse de pression jusqu'à dépasser la pression intra-ventriculaire et ouvrir les valves auriculo-ventriculaires, c'est le remplissage ventriculaire. Le volume intra-ventriculaire est donc maximal en fin de diastole (volume télédiastolique). Selon la loi de Franck-Starling, qui illustre la relation force - longueur, c'est-à-dire la relation qui existe entre l'étirement des fibres musculaires et leurs forces contractiles, plus le volume télédiastolique est important, plus la contraction du ventricule gauche sera importante.

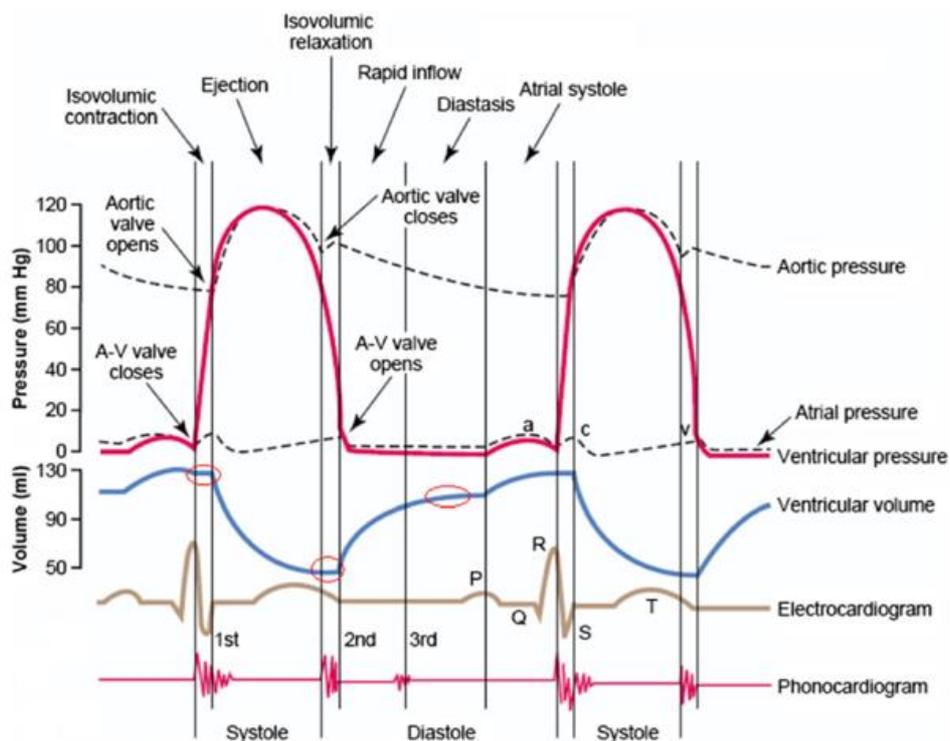


Figure 1 : Cycle cardiaque mis en corrélation avec les courbes de pression et de volume. (Alizadeh Sani et al. 2014)

III. Modèle dynamique cardio-vasculaire

Pression, débit et résistances vasculaires décrivent un modèle uniforme de la mécanique cardio-vasculaire, mais cette mécanique est en réalité pulsatile et le modèle électrique de type loi d'Ohm ($U = R.I$) devrait plutôt être remplacé par un modèle incluant les caractéristiques dynamiques du système cardio-vasculaire avec ses composantes résistives, inertielles et capacitives. En effet, en condition physiologique normale, le débit sanguin n'est pas stable et régulier mais pulsé. Ainsi, les propriétés viscoélastiques des parois des vaisseaux, la viscosité et l'inertie du sang et la géométrie du système vasculaire vont créer en régime pulsé, des déphasages entre la pression et le débit. Il en est de même en électricité : dans un circuit avec des composants capacitifs et inductifs alimentés par un courant alternatif, il existe des déphasages entre courant et tension. C'est pourquoi à la notion de résistance vasculaire il faut substituer celle plus complexe d'impédance vasculaire car elle prend en compte les composantes résistives, inertielles et capacitives des vaisseaux et du sang.

Le système cardio-vasculaire est facilement représentable sous forme de circuit électrique comportant deux résistances placées en série (correspondant aux résistances systémiques et pulmonaires), chacune alimentée par son propre générateur (respectivement les ventricules gauche et droit). La notion d'impédance va donc prendre en compte les composantes résistives, capacitives et inertielle des vaisseaux et du sang. Comme pour l'impédance électrique, l'impédance vasculaire se représente sous forme de spectre (module et phase) dont l'obtention se fait grâce à un traitement mathématique. L'analyse des spectres d'impédance vasculaire permet de connaître la résistance d'entrée en débit non pulsatile, l'impédance caractéristique et l'existence et la localisation des sites de réflexion. Il existe en général qu'un seul site de réflexion dit virtuel qui représente l'effet résultant de plusieurs ondes réfléchies à partir de différents sites. Les petite artères et artérioles sont à l'origine des ondes réfléchies.

IV. Contrôle et régulation de la fonction cardio-vasculaire

Le fonctionnement normal du système cardio-vasculaire implique l'existence d'une série de processus d'intégration qui s'établissent à plusieurs niveaux. La principale raison d'être du système cardio-vasculaire est d'apporter à chaque organe un certain débit de sang, c'est-à-dire un certain débit de nutriments et d'oxygène dont les organes ne possèdent que des réserves infimes. Mais cet apport sanguin doit se faire sous une certaine pression, faute de quoi les échanges ne pourraient avoir lieu au niveau de la microcirculation (capillaires).

La loi de Poiseuille nous stipule que $PA = Qc.RPT$ et donc que :

$$PA = VES.Fc.RPT$$

La pression apparaît ainsi comme le paramètre fondamental et la grandeur à régler du système cardio-vasculaire. En conséquence, pour régler la pression artérielle systémique et donc la pression de perfusion, les systèmes de régulation peuvent agir sur deux organes effecteurs que sont le cœur et les vaisseaux. Ces actions et ce contrôle se font soit par l'intervention du système nerveux, soit par les facteurs humoraux présents dans le sang ou soit par des mécanismes de régulation locaux.

A. Les mécanismes nerveux du contrôle

Le contrôle nerveux du système cardio-vasculaire s'effectue par l'intermédiaire de voies effectrices qui se rendent au cœur et aux vaisseaux. Ces voies appartiennent au système nerveux autonome ou végétatif (SNA). Les neurones responsables de leurs activités constituent les centres cardio-vasculaires. Le système nerveux intervient également en informant les centres nerveux sur

la pression artérielle. Les éléments qui assurent cette fonction constituent l'ensemble des barorécepteurs et des voies barosensibles.

1. L'innervation cardiaque

L'innervation cardiaque se distingue par deux types définis d'innervation : les innervations intrinsèque et extrinsèque.

L'innervation intrinsèque (*Fig.2*) est exclusivement localisée dans le territoire cardiaque et correspond au tissu nodal. Celui-ci se compose des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire qui ont la capacité de générer de façon autonome des contractions cardiaques grâce à leurs cellules myocardiques dites myocytes automatiques ou cellules pacemaker. Le tissu nodal est le siège de l'activité électrique cardiaque en générant de façon spontanée des potentiels d'action dont la conduction au sein du cœur est assurée par le faisceaux de His et les cellules de Purkinje.

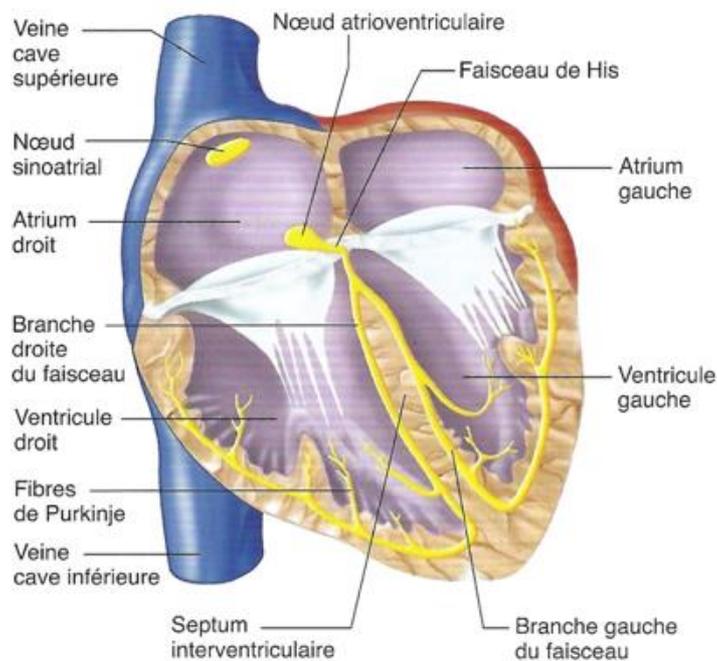


Figure 2 : Innervation intrinsèque cardiaque. (Physiologie humaine, Vander)

L'innervation extrinsèque (*Fig.3*) fait intervenir des fibres nerveuses des systèmes nerveux végétatifs sympathique (SNS) et parasympathique (SNP) dont les centres intégrateurs assurant la régulation cardiaque sont localisés dans la substance réticulée du bulbe rachidien (Chalmers et al. 1994). Dans les deux systèmes (sympathique et parasympathique), les afférences proviennent des barorécepteurs aortiques et carotidiens, des chémorécepteurs ainsi qu'une multitude d'autres afférences issues de centres nerveux supérieurs (Fadel & Raven 2012). Ainsi, des territoires très étendus du cerveau peuvent influencer fortement le système cardio-vasculaire.

Les centres nerveux du SNP cardiaque sont situés dans les noyaux moteurs dorsaux du nerf vague et dans les noyaux ambigus au niveau des centres bulbaires : ils forment le centre cardio-inhibiteur. Les efférences parasympathiques sont reliées de façon directe au plexus cardiaque via trois branches nerveuses du nerf vague (nerfs cardiaques parasympathiques supérieur, moyen et inférieur) au niveau de la moelle épinière sacrée (Yates et al. 2014). L'innervation cardiaque par les fibres de la X^{ème} paire de nerfs crâniens se limite au tissu nodal et aux oreillettes. Les neurones parasympathiques vont libérer l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques M2 et qui a pour rôle physiologique un effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) et un effet inotrope négatif (diminution de la contractilité cardiaque) bien que peu apparent car limité à l'atrium. Au repos, l'acétylcholine joue également le rôle de frein vagal permanent en ralentissant l'excitabilité du tissu nodal : c'est le tonus vagal ou tonus inhibiteur (Heesch 1999).

Les centres nerveux du SNS cardiaque sont également localisés au niveau du bulbe rachidien et forment le centre cardio-accélérateur (Gilbey & Spyer 1993). Les efférences sympathiques de type glutamanergique vont faire un relais ganglionnaire au niveau de la corne latérale de la moelle épinière (au niveau thoracique et lombaire supérieur). Après ce relais ganglionnaire, trois nerfs sympathiques (nerfs cardiaques sympathiques supérieur, moyen et inférieur) arrivent au niveau du plexus cardiaque. L'innervation cardiaque sympathique touche la

totalité du territoire cardiaque, c'est-à-dire oreillettes et ventricules. Les efférences post-ganglionnaires vont libérer de la noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs β -adrénergiques β_1 et qui a pour rôle de provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif) ainsi que de la force de contraction myocardique (effet inotrope positif).

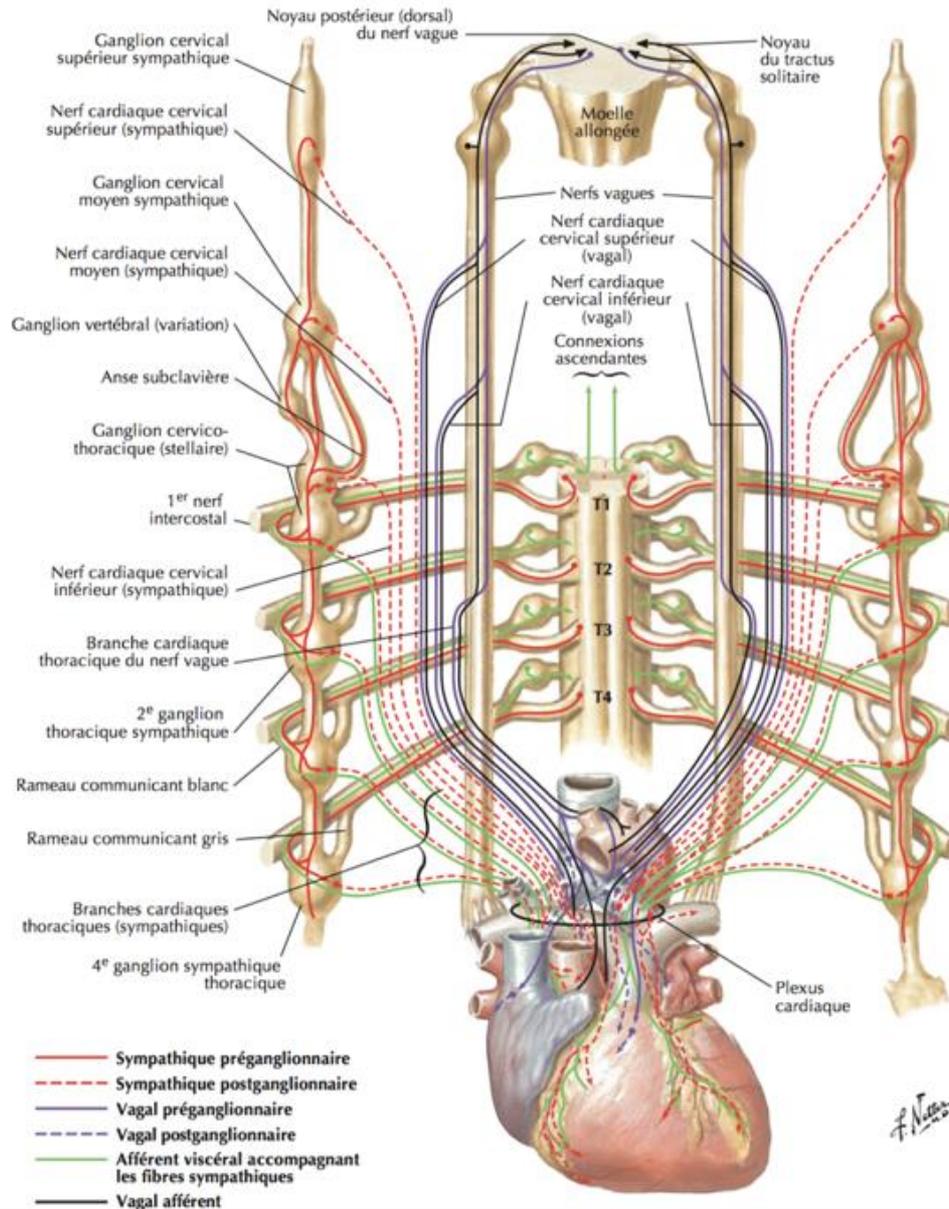


Figure 3 : Innervation extrinsèque cardiaque. (Atlas d'anatomie humaine, Netter)

2. *L'innervation vasculaire*

L'innervation des vaisseaux systémiques est quelque peu différente de celle du cœur. En effet, les vaisseaux ne sont innervés que par la branche sympathique du SNA. L'innervation parasympathique est inexistante, à la seule exception des tissus érectiles des organes génitaux externes (Jacobsen et al. 1993). Le trajet des fibres sympathiques jusqu'au ganglion sympathique est le même que pour l'innervation cardiaque. De ce ganglion sympathique naissent des fibres nerveuses innervant les vaisseaux. Les afférences post-ganglionnaires vont libérer le neuromédiateur noradrénaline. Celle-ci se fixe aux récepteurs α -adrénergiques engendrant une vasoconstriction du vaisseau. Elle peut également se fixer sur les récepteurs β -adrénergiques β_2 présents seulement sur les artères coronaires, hépatiques et du muscle strié squelettique et ainsi provoquer une vasodilatation. Ces nerfs sont également responsables d'un tonus accélérateur ou tonus sympathique, qui maintient une faible constriction permanente des vaisseaux (Laughlin et al. 2012; Heesch 1999).

3. *Les barorécepteurs*

Les centres cardiaques et vaso-moteurs ne sont pas directement sensibles aux changements de PA. Pour qu'ils puissent agir sur celle-ci grâce à leurs actions sur les différents effecteurs décrits précédemment, il est nécessaire qu'ils soient informés de manière continue sur la valeur de la PA. Cette information est recueillie par des récepteurs placés en divers points du système artérioveineux. Ces récepteurs sont sensibles à la pression et sont appelés barorécepteurs. Ils jouent le rôle de transducteur en transformant le signal mécanique « valeur de PA » en signal électrique sous forme de potentiel d'action compris par les centres nerveux cardio-vasculaires.

Ces barorécepteurs sont les barorécepteurs carotidiens et aortiques et les barorécepteurs ou volorécepteurs cardio-pulmonaires. Les barorécepteurs carotidiens, aortiques et cardio-pulmonaires fonctionnent de façon complémentaire et ne diffèrent que par leurs localisations, leurs

afférences et leurs sensibilités. Les centres intégrateurs cardio-vasculaires ainsi que les efférences sont communes aux deux systèmes. Ces systèmes baroréflexes jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité cardiaque, de la vasomotricité de la circulation systémique et des circulations régionales par le biais du SNS (Eckberg et al. 1988; Guyenet 2006; Fadel & Raven 2012; Pilowsky & Goodchild 2002; Spyer 1981)

a. Le baroréflexe artériel

Les barorécepteurs sont des terminaisons nerveuses myélinisées, spiralées et noueuses qui se ramifient abondamment pour former un réseau intriqué situé dans la paroi de certaines artères principales et dans certaines cavités cardiaques. Ces récepteurs sont stimulés lors de l'étirement de la paroi de leurs vaisseaux suite à l'augmentation de la pression transmurale et inversement (Heesch 1999; Chapleau et al. 2001). Les barorécepteurs sont présents au niveau de la bifurcation des sinus carotidiens (paroi des artères carotides internes), du sinus de l'aorte (paroi de la crosse aortique) et des parois des grosses artères élastiques du cou et du thorax (Chapleau et al. 2001; Fadel & Raven 2012). La différenciation entre les barorécepteurs artériels et aortiques peut être facilement réalisable car ils possèdent des caractéristiques légèrement différentes. Ce sont tous des barorécepteurs dits de haute pression mais avec des seuils d'activation différents (à partir de 60 mmHg pour les barorécepteurs carotidiens et au-dessus de 90 mmHg pour les barorécepteurs aortiques), des sensibilités différentes (plus grande pour les barorécepteurs carotidiens) et des stimulus de nature différente (le caractère pulsatile de la pression appliquée sur la paroi vasculaire est plus important au niveau carotidien qu'au niveau aortique). Pour des PA normales, une faible variation de la pression déclenche une forte variation des afférences barosensibles permettant ainsi de réguler finement la pression autour de sa valeur de consigne. Ainsi le mécanisme de rétroaction barorécepteurs-dépendant est plus efficace dans la zone de pression où il est le plus utile. De plus, l'activité des barorécepteurs est plus fortement modulée si le changement de pression est brutal permettant ainsi une régulation très rapide.

Lors d'une variation de PA, l'arc baroréflexe va ainsi rapidement être mis en jeu (Fig.4). Lors d'une hypertension par exemple, la déformation de la paroi des artères au niveau des sites carotidiens et aortiques va engendrer une augmentation de l'activité des barorécepteurs artériels (Heesch 1999). Cette activation se fait par dépolarisation grâce à de multiples mouvements de canaux spécifiques (ENaC, TRP et ASIC). L'ensemble est régulé par des courants potassiques et locaux (monoxyde d'azote, prostacycline, ROS...) (Benarroch 2009; Chapleau et al. 2001). Ces efférences primaires mono et polysynaptiques vont se projeter sur les neurones du noyau du tractus solitaire (NTS) via les nerfs de Hering (branche du nerf glossopharyngé, IX^{ème} paire de nerfs crâniens) pour les barorécepteurs carotidiens et via les nerfs de Ludwig-Cyon (branche du nerf vague, X^{ème} paire de nerfs crâniens) pour les barorécepteurs aortiques (Benarroch 2009; Pilowsky & Goodchild 2002; Fadel & Raven 2012). Le premier neurotransmetteur mis en jeu ici est le L-glutamate qui se fixe sur les récepteurs NMDA et non NMDA localisés au niveau du NTS. Les neurones barosensitifs du NTS vont alors inhiber la voie d'activation sympathique en émettant des projections vers les inter-neurones GABAèrgique situés dans le CVLM (région ventro-latérale caudale du bulbe rachidien). Le CVLM sert de relais et ses fibres se projettent ensuite vers les neurones du RVLM (région ventro-latérale rostrale du bulbe rachidien). Les neurones du RVLM, qui sont responsables de l'activité sympathique de par leur capacité de synthèse de noradrénaline, sont alors inhibés. Le tonus sympathique visant les vaisseaux systémiques est alors bloqué. Les neurones du NTS projettent également leurs fibres vers le noyau ambigu pour stimuler l'activité de ses neurones cholinergiques se projetant à leur tour directement sur le cœur. La conséquence est une augmentation de la décharge parasympathique qui va accentuer le tonus vagal et induire des effets chronotrope et inotrope négatifs sur le cœur. Le NTS projette aussi vers les noyaux magnocellulaires supraoptiques et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ce qui entraîne une inhibition de la sécrétion d'arginine vasopressine. Tous ces processus nerveux tendent ainsi à diminuer la PA pour restaurer l'homéostasie (Heesch 1999; Pilowsky & Goodchild 2002; Benarroch 2009).

Dans le cas inverse, c'est-à-dire lors d'une diminution de PA, la fréquence de décharge des barorecepteurs va fortement diminuer en réponse aux déformations pariétales qu'ils détectent (Heesch 1999). L'influx nerveux parvenant aux neurones du NTS provoque l'inhibition de la voie parasympathique, et donc la diminution du tonus vagal par levée d'inhibition (la voie GABAèrgique n'est plus stimulée) de la voie sympathique qui prend simplement le dessus. Les fibres nerveuses issues du RVLM vont pouvoir libérer de la glutamine au niveau des neurones sympathiques pré-ganglionnaires qui vont à leur tour agir sur le cœur et les vaisseaux. Le résultat sera un retour à la normale de la PA par un renforcement du tonus sympathique, c'est-à-dire une vasoconstriction des vaisseaux et des effets chronotrope et inotrope positifs sur le cœur.

Ainsi, les RPT et le Qc sont régis conjointement au travers de l'arc baroréflexe, si bien que les variations de PA sont réduites. La fonction des barorécepteurs est donc une action rapide qui limite les variations aiguës de la PA, comme lors des changements de posture. Lors du passage à l'orthostatisme, la PA diminue. Les barorécepteurs contribuent au maintien d'une PA adéquate dans l'ensemble de la circulation systémique. Néanmoins, les barorécepteurs sont inefficaces pour une régulation à long terme de la PA. En effet, l'une de leurs propriétés essentielles est l'adaptation ou le réajustement à un nouveau seuil de pression. Ces derniers s'adaptent en un à deux jours à la pression à laquelle ils sont exposés, quelle qu'elle soit. Cette modification de pression n'est alors plus détectée par le baroréflexe artériel qui considérera que le niveau atteint est le nouveau niveau de référence à partir duquel il doit opérer (Heesch 1999; Chapleau et al. 2001). Le rôle d'adaptation est de toujours maintenir le point d'équilibre du système dans la zone de forte sensibilité du baroréflexe.

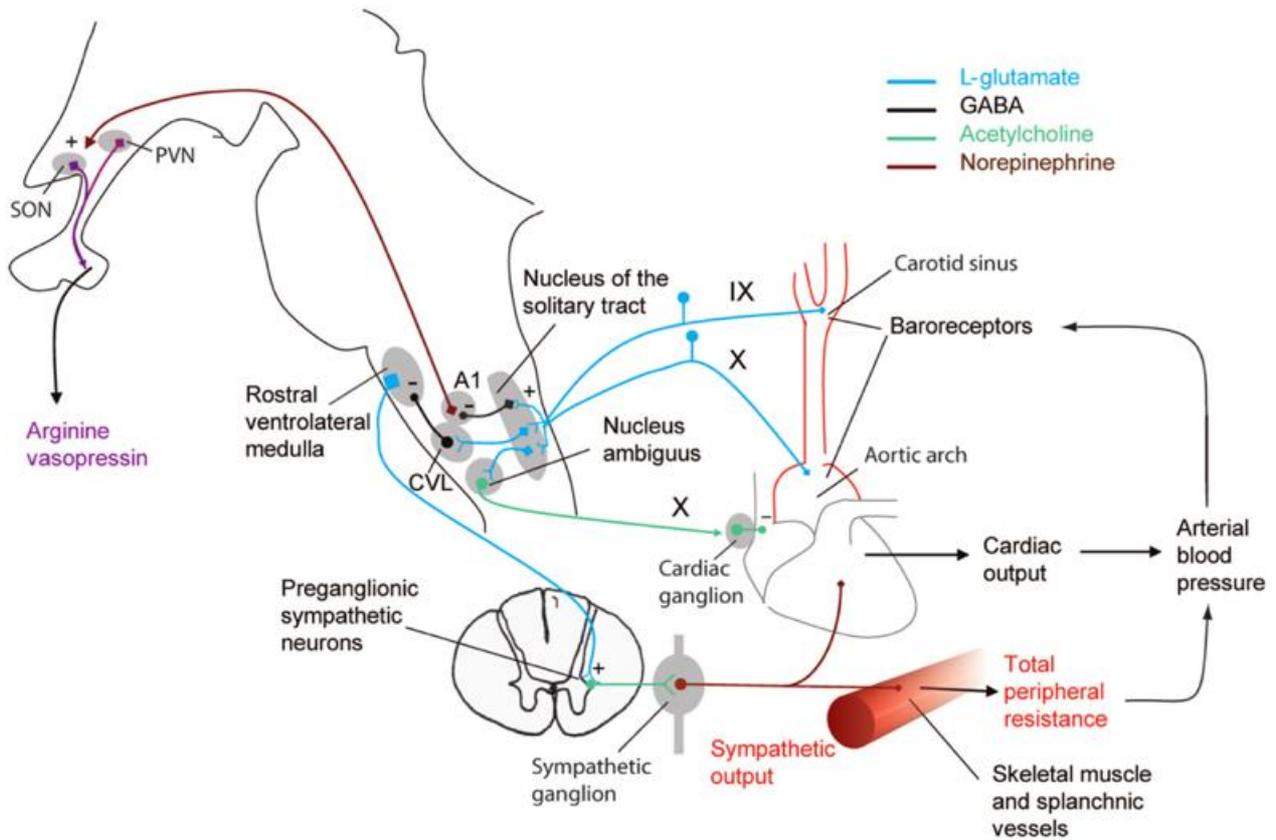


Figure 4 : Boucle illustrant le baroréflexe artériel. (Benarroch 2009)

b. Le baroréflexe cardio-pulmonaire

En parallèle du baroréflexe artériel, un autre type de baroréflexe peut avoir lieu pour aider à réguler la PA : le baroréflexe cardio-pulmonaire. Les barorécepteurs cardio-pulmonaires sont sensibles à l'étirement de la paroi dans le système à basse pression. Autrement dit, leur sensibilité est optimale pour de très basses pressions comme celle du système veineux. Ils sont d'origine cardiaque et principalement situés dans la paroi des veines caves inférieures et supérieures, des oreillettes ainsi que dans les parois de l'artère et des veines pulmonaires (Fadel & Raven 2012). Étant donné leur relation très étroite avec le système veineux, ils sont essentiellement utilisés pour des variations de pression induites par changement de la volémie et donc des variations de volume du retour veineux (également appelés volorécepteurs). Les afférences issues de ces volorécepteurs migrent vers les centres nerveux bulbaires impliqués dans la régulation cardio-vasculaire par les

nerfs vagues (X^{ème} paire de nerfs crâniens) et déclenchent les réflexes similaires à ceux du baroréflexe artériel. Le baroréflexe cardio-pulmonaire interagit en permanence de façon très étroite avec le baroréflexe artériel et permet ainsi d'effectuer un contrôle réflexe global de la PA beaucoup plus puissant.

Une des techniques relativement sûre et hautement reproductible utilisée en médecine aérospatiale pour induire des réponses hémodynamiques lors d'une exposition à des déplacements de fluide vers le bas, similaire à ceux rencontrés lors de l'orthostatisme, est le Lower-Body Negative Pressure (LBNP). La méthodologie consiste à placer le sujet dans un caisson étanche à l'air, scellé au niveau des crêtes iliaques à l'aide d'une ceinture en néoprène, dans lequel est généré des pressions inférieures à la pression atmosphérique à l'aide d'une pompe à vide. Selon son utilisation, cette technique met en œuvre les deux types de barorécepteurs (artérielles et cardio-pulmonaires) selon le type de stimulation. Des stimulations faibles de l'ordre de -20 mmHg mettent en jeu uniquement les barorécepteurs cardio-pulmonaires (de type basse pression). Au-delà, la stimulation met en plus en jeu les barorécepteurs artériels (de type haute pression).

Cette technique a l'avantage de redistribuer le sang veineux du haut du corps vers les régions du bassin et des jambes de façon gravité-indépendante, réduisant ainsi la pression veineuse centrale et le retour veineux. De plus, le LBNP se réalise en position allongée au repos, ce qui permet de minimiser l'activité de la pompe musculaire squelettique des jambes ainsi que la stimulation vestibulaire par les mouvements de la tête. Cela permet d'isoler les mécanismes purement cardio-vasculaires qui régulent la pression artérielle. Les dépressions appliquées par le caisson présentent l'avantage de pouvoir être appliquées de manière progressive (Crystal & Salem 2015; Convertino 2001). En appliquant des pressions de l'ordre de -20 mmHg, seuls les barorécepteurs à basse pression sont activés par détection de l'hypovolémie centrale. Une stimulation de ce type induit une vasoconstriction d'origine sympathique en réponse à la diminution

de pression et de volume intra-cardiaque, médiée par la diminution du niveau de stimulation des barorécepteurs cardio-pulmonaires et de la stimulation des récepteurs α . En effet, le débit sanguin, le débit cardiaque, le volume d'éjection et la pression veineuse centrale diminuent et les résistances systémiques ainsi que le volume sanguin dans les jambes augmentent. Cette activation sympathique d'origine cardio-pulmonaire ne serait cependant pas uniforme dans le sens où l'augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque (logiquement attendue avec une activation sympathique) apparaissent de façon tardive par rapport à la vasoconstriction qui se met en place rapidement (Fig.5). De plus, la pression artérielle moyenne n'est pas affectée par les faibles dépressions créées par LBNP (Blomqvist & Stone 1979).

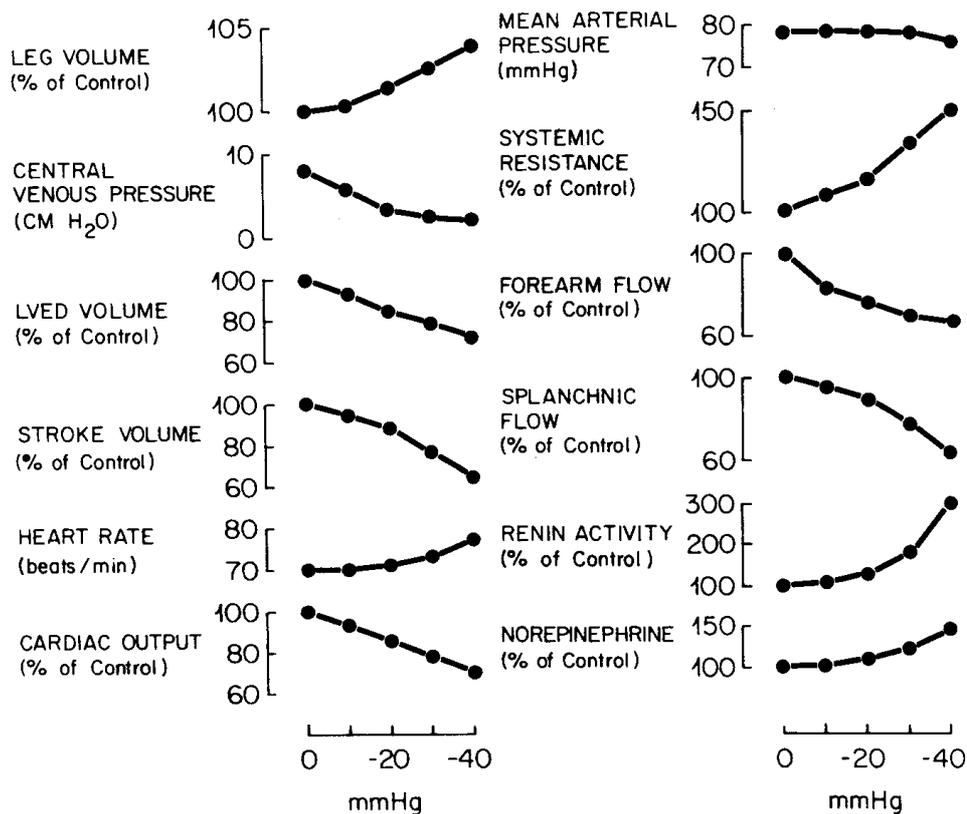


Figure 5 : Graphiques illustrant les principales réponses cardio-vasculaires liées à une stimulation progressive par LBNP (Blomqvist & Stone 1979)

B. Les facteurs humoraux du contrôle

Le contrôle humoral de la fonction cardio-vasculaire s'exerce sur le cœur et plus encore sur les vaisseaux par l'intermédiaire de substances dites vaso-actives présentes dans la circulation sanguine. Elles vont ainsi permettre la contraction ou le relâchement des muscles lisses des vaisseaux (principalement des artérioles) et engendrer une vasoconstriction ou une vasodilatation respectivement. Leurs actions peuvent être soit généralisées soit localisées au niveau d'un organe selon leur concentration sanguine et leur vitesse de catabolisme. Il existe ainsi quatre grands systèmes endocriniens qui participent à la régulation à moyen et long termes de la PA.

1. Les catécholamines

La classe des catécholamines contient deux hormones majeures que sont l'adrénaline et la noradrénaline. Ce sont des neuromédiateurs du SNS. Elles sont également secrétées par les glandes médullosurrénales (situées au-dessus des reins). Le ganglion sympathique servant de relais aux innervations cardiaque et vasculaire projette également des fibres nerveuses en direction de la médullosurrénale. Il va ainsi stimuler, par libération d'acétylcholine, la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline qui seront libérées dans la circulation sanguine. Elles vont augmenter le Qc (effets chronotrope et inotrope positifs) en se fixant sur les récepteurs β_1 cardiaques. Elles entraînent également une vasoconstriction systémique par fixation aux récepteurs α des vaisseaux sanguins. Les vaisseaux du cœur et du foie vont quant à eux subir une vasodilatation par fixation de l'adrénaline sur leurs récepteurs β_2 .

2. Le système rénine, angiotensine, aldostérone

En réponse à une diminution de pression sanguine locale ou systémique, l'appareil juxtaglomérulaire du rein va produire la rénine. Dans le sang, la rénine active va transformer l'angiotensinogène produite par le foie en angiotensine 1. Cette dernière est transformée en

angiotensine 2 sous l'effet de l'enzyme de conversion (produit de l'endothélium vasculaire). L'angiotensine 2 possède plusieurs effets. Au niveau de la corticosurrénale, elle stimule la libération d'**aldostérone**, qui va alors favoriser la rétention d'eau et de sodium le long des tubules rénaux. Elle a des effets sur l'appareil cardio-vasculaire tels que la vasoconstriction générale des vaisseaux systémiques épargnant les coronaires et le cerveau et un effet inotrope positif sur le cœur. Enfin, au niveau du système nerveux central, elle renforce la commande sympathique.

3. *L'hormone antidiurétique*

L'hormone antidiurétique (ADH) ou arginine vasopressine est produite par l'hypothalamus (noyaux supra-optique et para-ventriculaire) et libérée dans le sang par la post-hypophyse. Son rôle principal se situe au niveau des tubes collecteurs rénaux où elle favorise la réabsorption d'eau et donc une rétention d'eau. A forte dose (lors d'une déshydratation importante ou d'une hémorragie par exemple), l'ADH entraîne une vasoconstriction systémique et une vasorelaxation cérébrale et coronarienne.

4. *Le peptide atrial natriurétique*

Le peptide atrial natriurétique (ANP) est sécrété principalement par des myocytes spécialisés de la paroi atriale, en réponse aux forces de distension de la paroi de l'atrium, consécutivement à une augmentation de pression veineuse centrale. Cette hormone a son principal effet sur le rein par augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et par réduction de la réabsorption d'eau au niveau des tubes rénaux. L'ANP a aussi un (modeste) effet vasorelaxant sur les vaisseaux systémiques.

C. Le contrôle vasculaire local

1. L'autorégulation vasculaire

Au sein même des tissus, les vaisseaux adaptent automatiquement leur rayon en fonction de la pression sanguine et donc de la tension sur leur paroi, permettant ainsi d'ajuster le débit sanguin aux besoins tissulaires. De très nombreux organes, notamment le cerveau et le rein, sont équipés de vaisseaux réagissant par une vasoconstriction à l'augmentation de PA. Cette vasoconstriction s'oppose à l'augmentation de débit que provoquerait l'augmentation de PA. Ainsi dans une large gamme de pression, le débit dans ces organes reste stable. C'est l'autorégulation vasculaire.

2. La température

Pour la plupart des tissus, l'augmentation de température provoque une vasoconstriction. Par contre au niveau de la peau, on observe le phénomène inverse en raison de particularités vasculaires avec une vasodilatation en réponse à l'augmentation de température. La circulation cutanée est riche en récepteurs α_2 dont l'affinité varie selon la température alors que celle des autres tissus est riche en récepteurs α_1 . La baisse de température augmente l'affinité des récepteurs α_2 pour la noradrénaline et aboutit à une vasoconstriction cutanée qui réduit la déperdition de chaleur et de calorie en réduisant les échanges thermiques. A l'inverse, une augmentation de chaleur aboutit à une vasodilatation cutanée pour faciliter l'évacuation de chaleur sous forme de calorie vers le milieu extérieur. Le maintien de la température corporelle centrale étant un objectif prioritaire de régulation, les variations de débit sanguin cutané imposées par les variations de température surpassent les éventuels effets du SNS. L'exemple de l'effort physique reflète parfaitement ce système de régulation local. Lors d'un exercice physique intense, la vasoconstriction initiale due à l'augmentation de l'activité sympathique cède lorsque la température s'élève pour faire place à une vasodilatation cutanée.

3. *Les métabolites locaux*

L'intervention des métabolites locaux est à l'origine de l'hyperémie métabolique, mécanisme essentiel par lequel le débit sanguin local est, en permanence, adapté aux besoins tissulaires. De nombreux métabolites vont agir localement sur la vasomotricité en réponse à une modification de l'activité métabolique tissulaire. C'est le cas lors des augmentations ou diminutions des pressions partielles d'O₂, de CO₂, des ions H⁺ et K⁺, de l'osmolarité, de l'acidose ou encore de l'hypoxie.

4. *L'endothélium vasculaire*

L'endothélium, constitué de cellules endothéliales qui tapissent le versant luminal de la paroi vasculaire, joue un rôle important dans le contrôle de la vasomotricité. En effet, ces cellules possèdent parmi plusieurs fonctions celle de sécréter des substances vasomotrices dont le rôle est de contrôler leur propre diamètre vasculaire. En 1980, Furchgott & Zawadzki ont démontré que la relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux est dépendante de l'intégrité anatomique de l'endothélium. Ils mettent en évidence un facteur relaxant synthétisé par les cellules endothéliales qu'il nomme EDRF (endothelium derived relaxing factor). En 1987, Ignarro et Moncada ont démontré que le EDRF était en réalité le monoxyde d'azote (NO). Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine et d'oxygène en présence des enzymes NO-synthases ou NOS. C'est un gaz à la demi-vie très courte qui a la particularité de diffuser rapidement à travers les membranes cellulaires. Le NO entraîne la formation d'un second messager, le GMPc (guanosine monophosphate cyclique), qui en stimulant les pompes Ca²⁺-ATPases du réticulum sarcoplasmique, engendre un recaptage du calcium dans les cellules musculaires lisses aboutissant à un effet vasodilatateur. Le plus puissant stimulus de production de NO par l'endothélium est les forces de cisaillement du sang sur ce dernier. De plus, l'effet vasodilatateur de nombreuses substances telles que l'acétylcholine, l'histamine, la bradykinine, la sérotonine et l'ATP s'explique par la stimulation de production de NO. Outre le NO, l'endothélium synthétise de nombreuses autres substances

comme la prostacycline (vasodilatateur), l'EDHF (vasodilatateur) ou encore un puissant vasoconstricteur qui est l'endothéline.

D. L'adaptation à l'orthostatisme

Le passage de la position allongée à la position debout déclenche une multitude de mécanismes cardio-vasculaires qui vont tendre à maintenir une pression stable dans les vaisseaux. L'orthostatisme introduit instantanément un gradient hydrostatique le long de l'axe vertical du corps. De ce fait, la PA diminue au-dessus du cœur et augmente en dessous. L'amplitude de ces variations est fonction de la distance par rapport au cœur. Ce gradient de pression entraîne le déplacement d'un volume de sang important vers les membres inférieurs et en particulier dans le réseau veineux. Il en résulte une diminution du retour veineux et donc logiquement une diminution du VES et de Q_c (sans modification de la F_c à ce stade précoce) aboutissant à une chute de PA. Sans l'intervention d'un système de correction, il y aurait une diminution de l'irrigation du cerveau. Cette chute de PA va cependant être rapidement détectée par les barorécepteurs carotidiens et aortiques et l'activité nerveuse de leurs afférences va diminuer ce qui va être aussitôt activé les centres cardio-accélérateur et vasoconstricteur bulbaires. La réponse est alors une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque, une vasoconstriction des vaisseaux périphériques et une réduction des débits sanguins de la peau, des muscles squelettiques, des reins et de la région splanchnique (Blomqvist & Stone 1979). Par ailleurs, la vasoconstriction se manifeste non seulement au niveau des artérioles mais aussi au niveau des veinules (région splanchnique principalement mais mobilisant un volume significatif de sang) pour ainsi augmenter le tonus veineux et limiter l'augmentation du volume de sang séquestré dans les membres inférieurs. Ces mécanismes tendent à corriger la chute de PA en augmentant le retour veineux et la pression veineuse centrale. On constate même une PA corrigée supérieure de 10 à 15 torr à celle présente en clinostatisme. Ceci s'explique essentiellement par la position des barorécepteurs qui, en orthostatisme, se retrouve au-dessus du niveau du cœur et donc dans une zone de pression

inférieure à leur pression en décubitus. Néanmoins, si le sujet reste debout immobile, le Q_c , après avoir chuté, ne remontera pas à sa valeur initiale car la fréquence cardiaque est plus élevée mais le volume d'éjection est plus faible qu'en position couchée. Il augmentera par adaptation aux activités physiques habituellement associées à la position debout avec la mise en place des mécanismes consécutifs à l'exercice physique.

D'autres mécanismes peuvent s'adjoindre à ceux décrits ci-dessus ou plutôt prolonger leurs effets. En effet, l'augmentation de pression hydrostatique dans les membres inférieurs a pour conséquence une augmentation de la filtration capillaire aboutissant à une fuite de volume plasmatique vers le secteur interstitiel (mécanisme entraînant les œdèmes). Les mécanismes humoraux vont intervenir avec notamment le système rénine-angiotensine-aldostérone qui provoque la rétention d'eau au niveau des reins, augmentant ainsi la volémie. La mise en place du système humoral a pour rôle de relayer, à moyen terme, l'activité nerveuse sympathique.

V. Les méthodes d'évaluation des index de sensibilité du baroréflexe sympathique

Le plus souvent, la sensibilité du baroréflexe est quantifiée comme la réponse du système (variation du signal de sortie, ici l'activité nerveuse sympathique) à des variations imposées du signal d'entrée, la PA. Ces dernières sont généralement induites par des interventions d'origine pharmacologique ou mécanique. Une approche alternative consiste à utiliser comme signal d'entrée les fluctuations spontanées de la PA (Persson et al. 2001; Lanfranchi & Somers 2002; Stauss 2007).

A. Les méthodes fondées sur des variations imposées de la PA

Les diverses techniques mises en œuvre reposent sur des variations induites de PA,

obtenues grâce à des méthodes pharmacologiques (administrations d'agents vasoconstricteurs ou vasodilatateurs) ou mécaniques (collier de pression, manœuvre de Valsalva).

1. Méthodes pharmacologiques

Elle consiste à induire des modifications de PA par l'administration intraveineuse de substances vasoactives, en général le nitroprussiate de sodium (vasodilatateur) et la phényléphrine (vasoconstricteur), et à mesurer les réponses réflexes de l'activité nerveuse sympathique (ANS). La relation entre la PA et le ANS renseigne sur les propriétés du baroréflexe, notamment le seuil de mise en jeu, la saturation et la sensibilité. De plus, cette méthode permet de situer le point de fonctionnement du système sur la courbe baroréflexe, dans les conditions de base.

Décrite chez l'Homme en 1969 par Smyth, Sleight and Pickering, la méthode pharmacologique s'est imposée comme une méthode de référence (Parati et al. 2004). La méthode originale, connue sous le nom de méthode d'Oxford, examine la relation linéaire qui existe entre la PA et la Fc, grâce à des augmentations de PA induites par l'administration intraveineuse d'angiotensine II (Smyth et al. 1969). Cependant, Koch et al. ont montré dès 1931 que la relation entre la pression au niveau du sinus carotidien et la PA systémique est de nature sigmoïde inverse. Pour tenir compte de cette non-linéarité de la relation baroréflexe, Korner et al., 1972 ont décrit les plateaux de réponse maximale en utilisant des équations différentes pour les augmentations et les diminutions de PA. Kent, Drane and Manning, en 1971 ont remplacé les deux courbes hyperboliques par une seule équation sigmoïde à quatre paramètres. Ricketts and Head, en 1999 ont par la suite décrit une équation à cinq paramètres qui tient compte de l'asymétrie possible de la courbe baroréflexe.

En 1987, Head and McCarty ont utilisé cette méthode chez le rat en réalisant alternativement des injections intraveineuses de doses variables de phényléphrine et de

nitroprussiate de sodium, afin d'induire des augmentations et des diminutions d'amplitude variable de la PA. Depuis, différentes cinétiques d'administration des mêmes produits vasoactifs ont été utilisées, en bolus ou en perfusion, lors d'administrations séquentielles de chaque substance, séparée ou non, par un retour de la PA à sa valeur de base. Chez l'Homme (Ebert & Cowley 1992; Lipman et al. 2003), le nitroprussiate de sodium et la phényléphrine peuvent être administrés séquentiellement pour étudier le baroréflexe sympathique. La phényléphrine est administrée à partir du moment où l'effet hypotenseur du nitroprussiate de sodium est maximal. D'autres auteurs séparent les injections de nitroprussiate de sodium et de phényléphrine par un retour aux valeurs de base de PA et de ANS (Matsukawa et al. 1996).

2. Limitations de la méthode pharmacologique

Bien que cette méthode présente l'avantage d'être relativement simple à mettre en œuvre et de permettre l'étude du système dans tout son intervalle opérationnel, elle présente certaines limitations (Laude et al. 2004) :

- Les substances vasoactives administrées, notamment la phényléphrine, induisent des modifications de l'activité des barorécepteurs au travers des modifications de la PA mais aussi au travers d'une distorsion mécanique des vaisseaux où se trouvent les barorécepteurs (Peveler et al. 1983). Des effets directs sur les terminaisons nerveuses et sur les régions centrales impliquées dans le baroréflexe ont aussi été rapportés (Casadei & Paterson 2000).
- Concernant l'usage du nitroprussiate de sodium, qui aboutit à la formation de monoxyde d'azote (NO), des effets directs à différents sites de la boucle baroréflexe ont été décrits (Liu et al. 1996; Mayorov 2005). La phényléphrine peut également affecter la sensibilité du baroréflexe sympathique par un effet central. (Imaizumi et al. 1984).

- Les effets hypotenseur et hypertenseur respectifs du nitroprussiate de sodium et de la phényléphrine peuvent aussi mettre en jeu d'autres réflexes, notamment le réflexe cardio-pulmonaire (Guo et al. 1982; Weinstock et al. 1988).
- La fonction de transfert de la boucle baroréflexe montre que le gain du baroréflexe dépend de la fréquence des variations imposées à la PA. Une conséquence directe de cet effet concerne l'estimation de la sensibilité du baroréflexe après altération pharmacologique de la PA. En effet, la cinétique des modifications pharmacologiques de la PA (vitesse de variation de la PA) n'est pas contrôlée et varie selon les études (entre 0,28 et 10 mmHg/s ; Sato *et al.*, 2003). Ces auteurs ont montré qu'il existe une relation linéaire positive entre la cinétique des variations de PA et la sensibilité du baroréflexe sympathique ainsi mesurée.

3. Méthodes mécaniques

a. Le collier de pression

Une distension de la paroi artérielle au niveau des sinus carotidiens peut être générée par intervention mécanique au niveau du cou au moyen de la méthode du « neck chamber » ou collier de pression (Eckberg 1976; Pawelczyk & Raven 1989). Il s'agit de créer une dépression au niveau du cou, afin d'induire un étirement des artères carotides, simulant ainsi une augmentation de la pression au niveau des barorécepteurs. A l'inverse, une augmentation de la pression au niveau du cou induit un effet opposé et simule une diminution de pression au niveau des barorécepteurs. Cette méthode permet de décrire la courbe du contrôle baroréflexe par les barorécepteurs carotidiens sans toutefois prendre en considération l'interférence des barorécepteurs aortiques (Potts et al. 1993). L'application de cette méthode est techniquement compliquée mais est probablement la plus réaliste en termes d'analyse de la sensibilité baroréflexe. C'est pourquoi nous avons choisi cette méthode lors de la réalisation de nos expérimentations. Cette technique sera donc détaillée dans la partie Matériels & méthodes.

b. La manœuvre de Valsalva

Chez le sujet sain, la manœuvre de Valsalva induit une modification de la tension et de la fréquence cardiaque. Cette manœuvre étudie les modifications du rythme cardiaque et reflète l'intégrité vagale et des barorécepteurs. Au cours de la mesure, l'augmentation de la pression intrathoracique s'associe à une tachycardie due à une inhibition vagale induite par la baisse de la pression artérielle. Après l'arrêt de l'effort, il se produit une bradycardie réflexe par stimulation vagale. La variabilité de l'espace R-R est étudiée par enregistrement électrocardiographique continu au décours d'une manœuvre de Valsalva pour laquelle on demande au patient, en position assise, d'expirer dans une seringue reliée à un sphygmomanomètre. La pression à la bouche doit atteindre une valeur de 40 mmHg. L'enregistrement électrocardiographique continu permet de déterminer la fréquence cardiaque et la valeur des espaces R-R pendant toute la manœuvre. Au cours de la phase active se produit une accélération cardiaque. Lors du relâchement, la HR ralentit. Il est préférable de répéter le test trois fois et d'établir la moyenne des trois résultats. Il est à noter que cette technique est dépendante de nombreuses variables : âge, sexe, position du sujet, diverses médications, durée de l'effort, pression expiratoire, volume inspiratoire.

B. Les méthodes fondées sur les variations spontanées de la PA

Ces méthodes exploitent les fluctuations spontanées de PA et de ANS pour étudier le baroréflexe (Persson et al. 2001). Elles ont été développées dans le domaine temporel (Wallin & Sundlöf, 1978) ou fréquentiel (Rondon et al. 2006).

1. Le domaine temporel

La méthode décrite chez l'Homme par Wallin et Sundlöf, en 1978 consiste à étudier la relation spontanée qui existe entre la PAD et la ANS musculaire (MSNA).

Afin d'obtenir une relation, battement par battement, entre la PAD et l'amplitude des burst de MSNA, il faut tout d'abord prendre en compte et corriger le temps de latence entre les pics R et les bursts de MSNA en associant la PAD à chaque battement cardiaque aux données MSNA correspondantes. Toutes les valeurs de PAD, de chaque période d'analyse, sont regroupées par intervalle de 2 mmHg et l'incidence des burst de MSNA (burst/100 battements) ainsi que leur amplitude (Unité Arbitraire) sont calculées pour chacun de ces intervalles. La relation est ensuite représentée graphiquement par une régression linéaire, où la pente de la courbe traduit la sensibilité du contrôle baroréflexe (Fig.6).

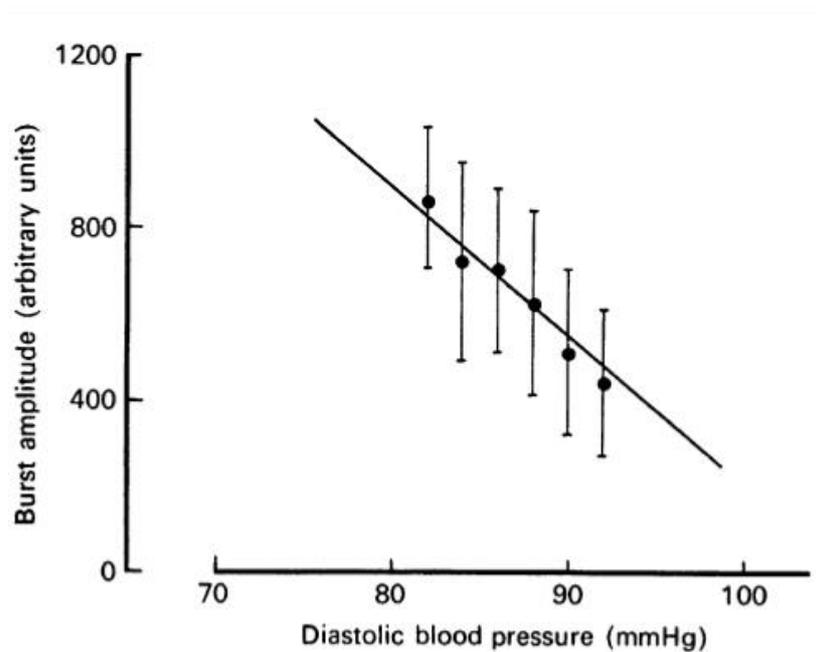


Figure 6 : Relation baroréflexe entre la PAD et l'amplitude des décharges nerveuses sympathiques du nerf péronier calculée sur une période de 3 minutes chez un sujet sain au repos. Les barres verticales indiquent l'écart-type des valeurs d'ANS regroupées dans des classes de PAD de 2 mmHg (WALLIN and SUNDLOF 1978). Noter la relation linéaire inverse entre la PA diastolique et l'ANS musculaire dont la pente indique la sensibilité du baroréflexe sympathique chez ce sujet.

Cette méthode, utilisée chez l'Homme lors de MSNA, permet d'évaluer la sensibilité du baroréflexe sympathique (Nakazato et al. 1998; Ichinose et al. 2005).

Cependant, la méthode la plus couramment utilisée et non invasive pour l'évaluation de la sensibilité baroréflexe est la méthode des séquences. Elle se base sur l'identification de trois battements consécutifs ou plus dans lesquels l'augmentation ou la diminution progressive de la PAS entraînent un allongement ou un raccourcissement progressif de l'intervalle R-R. Les valeurs de seuil pour l'inclusion de la PAS et des changements d'intervalle R-R battement par battement dans une séquence sont définies à 1 mmHg et 6 ms, respectivement. La pente relationnelle entre l'intervalle R-R et la PAS est déterminée par analyse de régression linéaire ($R > 0,7$) pour chaque séquence et détermine la sensibilité baroréflexe. Cette méthode est fréquemment utilisée car elle présente l'avantage d'être facilement réalisable et les calculs automatisables (Hughson et al. 2012; La Rovere et al. 2008; Yang & Carter 2013).

2. *Le domaine fréquentiel*

Les méthodes spontanées qui utilisent l'analyse fréquentielle postulent que le baroréflexe exerce son action dans une bande de fréquence bien définie (Persson 1997; Persson et al. 2001; Stauss 2007; La Rovere et al. 2008).

(van de Borne et al., 2000) ont utilisé les fluctuations spontanées de la PA et de l'ANS musculaire dans la bande de fréquence contenant les fluctuations respiratoires, afin d'estimer la sensibilité du baroréflexe sympathique chez l'Homme. L'index utilisé est connu sous le nom de « coefficient alpha HF (α_{HF}) » et est calculé comme étant la racine carrée des rapports de puissance de l'ANS et de la ABP dans cette bande de fréquence. Les variabilités de PA et de l'ANS ne sont considérées que lorsque la cohérence entre ces deux variables dépasse un seuil arbitraire de 0,5. Cette méthode initialement décrite pour étudier le baroréflexe cardio-pulmonaire (Pagani et al. 1988; Eckberg & Kuusela 2005) a été appliquée directement au baroréflexe artériel sans démonstration préalable de sa validité (Ando et al. 1997).

3. *Limitations des méthodes spontanées*

Une limitation commune aux méthodes temporelles et fréquentielles est qu'elles explorent le baroréflexe en situation de boucle fermée, où la PA et l'ANS s'influencent mutuellement. Ainsi, Wallin & Sundlöf en 1978 étudient la relation entre la PA diastolique et l'ANS musculaire sur des périodes de 2 à 3 minutes qui contiennent des fluctuations lentes. Il a été démontré que les fluctuations rythmiques de PA et de l'ANS dans la bande de fréquence contenant des fluctuations lentes sont secondaires à un phénomène de résonance dans la boucle baroréflexe (Julien 2006). En outre, les fluctuations de la SNA dans la bande respiratoire ne sont pas purement d'origine baroréflexe (Häbler et al. 1996). En conséquence, la sensibilité estimée par le coefficient alpha dans cette bande ne reflète pas uniquement la mise en jeu du baroréflexe.

VI. Résumé

- L'innervation extrinsèque cardiaque se fait au travers des SNS et SNP dont les centres intégrateurs sont localisés dans la substance réticulée du bulbe rachidien.
- Le SNP cardiaque (centre cardio-inhibiteur) joue un rôle chronotrope et inotrope négatif mais également un rôle de frein vagal à l'excitabilité des tissus nodaux.
- Le SNS cardiaque (centre cardio-accélérateur) joue quant à lui le rôle inverse avec des actions chronotrope et inotrope positives.
- L'innervation vasculaire est assurée seulement par le SNS, à quelques rares exceptions près, et forme le centre vaso-moteur localisé également dans le bulbe rachidien. Elle assure ainsi la vasoconstriction et la vasodilatation des vaisseaux sanguins mais également un tonus accélérateur qui maintient une constriction permanente des vaisseaux.
- La PA est, à chaque battement cardiaque, finement régulée par les boucles de baroréflexes artériels (carotidien et aortique) et cardio-pulmonaire.
- Les barorécepteurs artériels contrôlent la pression d'éjection systolique au niveau des grosses artères, à proximité du cœur, afin d'assurer une pression de perfusion adéquate dans l'ensemble des organes.
- Les barorécepteurs cardio-pulmonaires ont pour principal rôle de contrôler que le retour veineux soit suffisant pour maintenir la PA stable.
- L'augmentation de l'activité des afférences barosensibles induit une diminution des résistances vasculaires périphériques par vasodilatation associée à une diminution de l'activité et de la contractilité cardiaque afin de maintenir la PA à une valeur de référence pour l'organisme.
- Les boucles baroréflexes n'interviennent pas dans la régulation cardio-vasculaire à long-terme car il existe un phénomène de réajustement (ou d'adaptation) des barorécepteurs en un à deux jours (changement de la valeur de référence de la pression artérielle).
- La régulation de la PA à long terme se fait en majorité par action de médiateurs chimiques.
- Les méthodes pharmacologiques et mécaniques dans l'évaluation de la sensibilité baroréflexes fondés sur des variations imposées de PA, demeurent plus précises que les méthodes spontanées.

Chapitre 2 :

Physiologie vestibulaire

Le système vestibulaire est l'organe sensoriel majeur de l'équilibre de par sa nature à contribuer à la perception des déplacements de la tête, les positions de la tête ainsi que l'orientation spatiale par rapport à la pesanteur. De plus, par ses liens avec les fonctions oculomotrices il est impliqué dans la stabilisation du regard, de la tête et de la posture. Il n'est cependant pas reconnu comme un organe sensoriel par comparaison à la vision, l'audition, l'odorat, le goût et le toucher (Klam & Graf 2006). Il n'est probablement pas le seul organe capable de percevoir et de déterminer la direction du vecteur gravité mais un des principaux connus à ce jour. Au niveau périphérique, l'appareil vestibulaire est constitué de multiples petites structures enchâssées dans l'oreille interne et remplit les fonctions d'accéléromètre et de système de guidage à inertie. Il transmet, de façon permanente, ses informations sensorielles aux centres intégrateurs du tronc cérébral, du cervelet et des aires corticales somesthésiques. Les noyaux vestibulaires émettent de nombreuses connexions avec les structures du tronc cérébral et du cervelet, et innervent les motoneurones impliqués dans le contrôle des muscles extra-oculaires, cervicaux et posturaux. Bien que nous n'ayons pas conscience de son fonctionnement, le système vestibulaire est un élément essentiel des réflexes posturaux et des mouvements oculaires (Purves, 2008 ; Sheperd, 1988).

I. Le labyrinthe vestibulaire

Le labyrinthe vestibulaire représente la partie périphérique du système (*Fig.7*). C'est un organe pair et symétrique situé au niveau de l'oreille interne dans l'enclavement du rocher de l'os temporal (appelé labyrinthe osseux). Toute la surface interne du labyrinthe osseux est tapissée d'une membrane formant ainsi le labyrinthe membraneux. Entre les deux labyrinthes se trouve un espace liquidien constitué de la périlymphe. Ce liquide a une composition proche de celle du liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire pauvre en ions potassium (K^+) et riche en ions sodium (Na^+). A l'intérieur du labyrinthe membraneux baigne l'endolymphe, liquide dont la constitution est proche de celle du liquide extracellulaire (riche en ions K^+ et pauvre en ions Na^+).

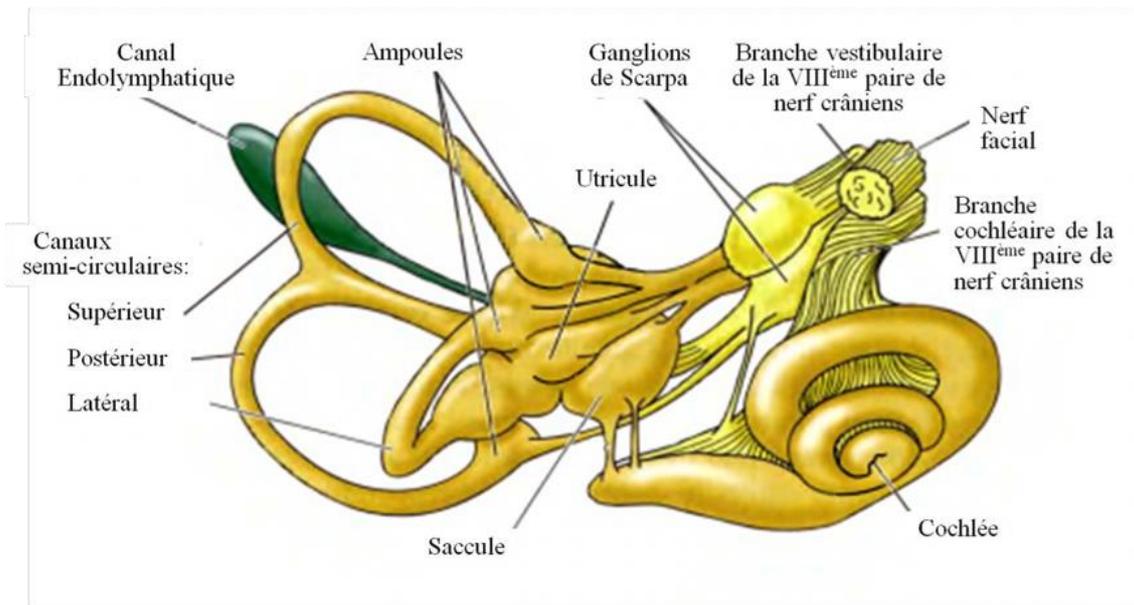


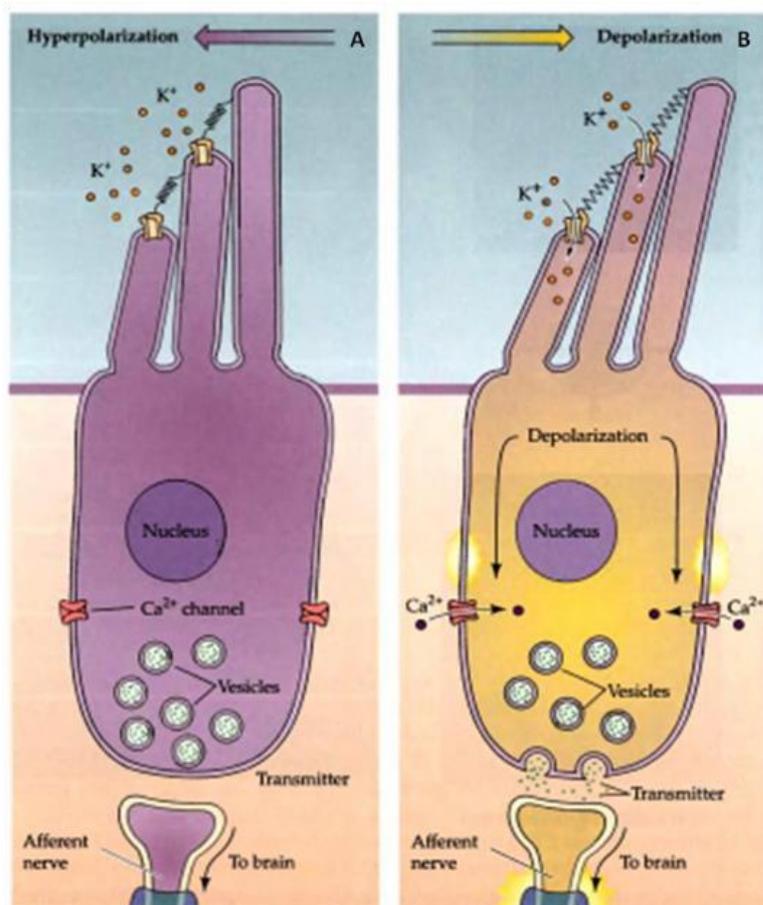
Figure 7: Anatomie du labyrinthe vestibulaire. (Purves, 2008)

Le labyrinthe vestibulaire est constitué de deux organes otolithiques (l'utricule et le saccule) et de trois canaux semi-circulaires (supérieur, postérieur et horizontal). Les bases de la mécanique classique stipulent que tout mouvement d'un corps dans l'espace à trois dimensions (x, y et z) a six degrés de liberté : trois liés aux translations et trois liés aux rotations. La translation est un mouvement linéaire selon les axes des x, y et z de la tête (qui forment un système de coordonnées orthogonales dont le croisement est son centre). Les organes otolithiques ont la spécificité de répondre à ce type d'accélération linéaires selon ces axes mais également aux inclinaisons de la tête par rapport à la pesanteur que ce soit à des accélérations ou à la position statique. Les rotations de la tête selon ces trois mêmes axes (encore appelées roulis, tangage et lacet) sont détectées par les canaux semi-circulaires qui ont donc pour rôle de percevoir ces accélérations angulaires de la tête.

II. Les cellules ciliées vestibulaires

Les cinq organes vestibulaires sont constitués de cellules sensorielles comparables à celles du système auditif appelées cellules ciliées. Leur rôle est de coder tous les déplacements perçus en

potentiel d'action. Ces cellules ciliées possèdent à leur pôle apical des touffes de cils de diverses tailles. Les stéréocils désignent les cils courts et le kinocil est un cil unique plus long. Les cils sont en contact direct avec l'endolymphe à leur extrémité apicale et avec la périlymphe à l'extrémité basale. Cela soumet les cils à un gradient électrochimique qui va permettre l'encodage électrique d'un mouvement linéaire ou rotatoire en potentiel de transduction puis en potentiel d'action : c'est la mécano-transduction (Fig.8).



fibre afférente. (Purves, 2008)

Figure 8 : Mécano-transduction du signal par les cellules ciliées.

A. (schéma de gauche) : Mouvement du kinocil vers les stéréocils entraînant une hyperpolarisation (fermeture des canaux K^+ et Ca^{2+}), réduisant la libération du glutamate, et donc la fréquence de décharge. B. (schéma de droite) : Mouvement des stéréocils vers le kinocil entraînant une dépolarisation par une entrée massive de K^+ . L'ouverture des canaux voltage-dépendants augmente la libération de glutamate et donc la fréquence de décharge de la

Le sens de déplacement des stéréocils par rapport au kinocil est l'élément clé de la mécano-transduction. Lorsque les stéréocils se déplacent vers le kinocil, cela engendre l'ouverture de canaux membranaires situés à l'extrémité apicale des stéréocils produisant un potentiel en réponse à l'entrée dans le milieu intracellulaire d'ions K^+ . La cellule est alors dépolarisée ce qui provoque

l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants à son pôle basal. Les ions calcium (Ca^{2+}) pénètrent alors dans le milieu intracellulaire pour déclencher la libération du neurotransmetteur exciteur glutamate contenu dans les vésicules du pôle basal des cellules ciliées. Le glutamate va ensuite se fixer sur ses récepteurs spécifiques présents sur la membrane de la fibre afférente vestibulaire, provoquant ainsi son excitation et l'augmentation de décharge des trains de potentiels d'action. Le mécanisme inverse est observé lors d'un déplacement du kinocil vers les stéréocils. Cela aboutit à la fermeture des canaux ioniques et donc à l'hyperpolarisation de la cellule cillée qui provoquera la diminution des décharges et donc de l'activité du nerf vestibulaire. Le potentiel récepteur ne répond pas à la loi du tout ou rien classiquement retrouvée mais possède une activité diphasique. En d'autres termes, les canaux ioniques ne sont pas soit totalement ouverts ou soit totalement fermés mais une partie d'entre eux reste en permanence ouverts pour assurer une activité tonique en absence de toute stimulation. Le neurotransmetteur est libéré de façon permanente induisant des décharges de potentiel d'action dans les fibres afférentes vestibulaires. Les trains de potentiels d'action vestibulaire sont ainsi contrôlés à la hausse (dépolariation) ou à la baisse (hyperpolarisation) en fonction du sens de déplacement des stéréocils par rapport au kinocil. La détection des mouvements est ainsi optimisée.

De plus, dans chaque organe vestibulaire, les touffes de cellules ciliées ont une orientation bien spécifique, ce qui permet la détection des mouvements dans toutes les directions. Au sein de chaque canal semi-circulaire, toutes les cellules ciliées sont orientées dans la même direction. Dans l'utricule et le saccule, une région appelée striola permet la séparation des cellules ciliées en deux populations de polarité opposée. Cela représente un principe de base du fonctionnement du système vestibulaire que nous allons décrire ci-dessous.

III. Les organes vestibulaires

A. Les organes otolithiques : utricule et saccule

Ces deux organes otolithiques détectent les déplacements et les accélérations linéaires de la tête induits par des mouvements de translation ou d'inclinaison de tête. Ils sont formés d'un épithélium sensoriel appelé la macula constituée des cellules ciliées décrites ci-dessus associée à des cellules de soutien. Une couche gélatineuse, la membrane otolithique, recouvre les touffes de cils des cellules ciliées dans laquelle sont incorporés les otolithes ou otoconies. Ce sont des cristaux de carbonate de calcium dont la fonction est d'alourdir la membrane otolithique comparativement aux structures et liquides environnants. Ainsi, lorsque la tête s'incline, la pesanteur fait glisser cette membrane par rapport à l'épithélium sensoriel. Le mouvement de cisaillement produit entre la macula et la membrane otolithique est à l'origine du déplacement des touffes de cils des cellules ciliées aboutissant à la naissance d'un potentiel récepteur qui migrera le long des fibres afférentes. Dans le cas d'une accélération linéaire, la membrane otolithique ayant une masse plus importante va rester en arrière de la macula (selon le principe de l'inertie), induisant une force de cisaillement sur les cellules réceptrices. La particularité des organes otolithiques est de pouvoir coder indépendamment la force de gravité, la position et l'inclinaison de la tête, ou un déplacement linéaire de la tête (exemple d'un individu assis et immobile dans une voiture et soumis à une accélération). Ces déplacements génèrent un potentiel de récepteur dans les cellules ciliées par une hyperpolarisation de la cellule, excitant et augmentant la décharge ou par une dépolarisation de la cellule, inhibant et diminuant la décharge. Le potentiel de récepteur est généré par le glutamate, un neurotransmetteur excitateur qui active entre autres les récepteurs canaux sodiques, potassiques et calciques. Au repos, lorsque la tête est droite, la fréquence de décharge est continue et relativement élevée. Au moment d'une accélération linéaire, le changement de la fréquence de décharge est transitoire et revient à son niveau tonique, codant la force centrifuge qui s'exerce sur la tête et permettant de coder une seconde accélération. En revanche, elle est constante tout au long du mouvement lors d'une inclinaison de la tête, codant la position absolue de la tête (Fig.9).

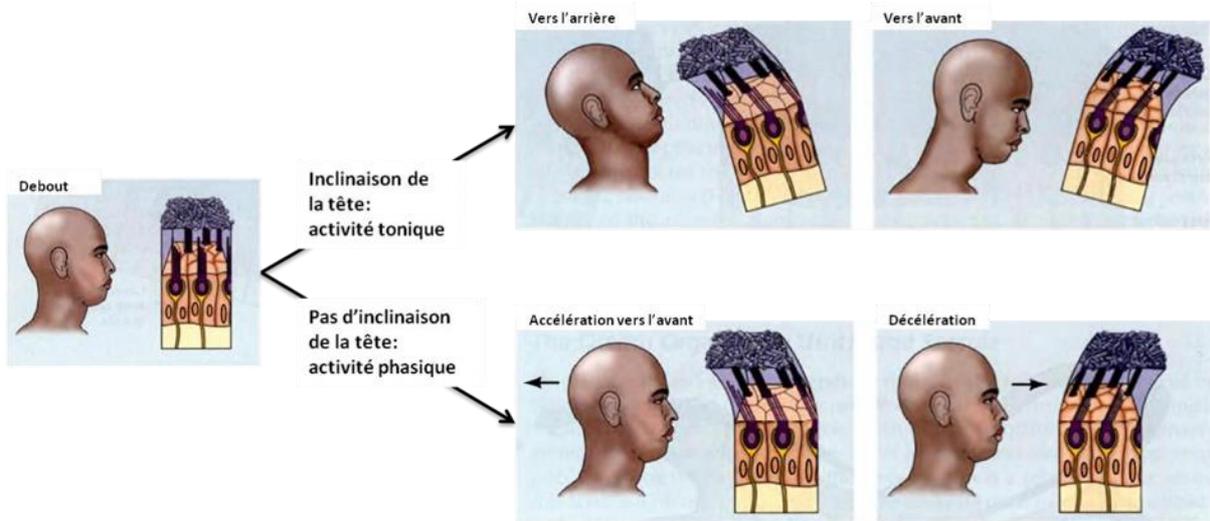


Figure 9: Exemple de forces agissant sur la tête et déplaçant ainsi la membrane otolithique par rapport à la macula utriculaire. (Purves, 2008)

Comme nous l'avons dit ci-dessus, les cellules ciliées des deux organes otolithiques ont une orientation opposée de part et d'autre de la striola. Ainsi, une inclinaison dans l'axe de la striola va exciter les cellules ciliées d'un côté et inhiber celles de l'autre côté. La macula utriculaire est orientée horizontalement (elle répond aux mouvements de la tête dans un plan horizontal) alors que celle du saccule est orientée verticalement (elle répond aux mouvements de la tête dans un plan vertical). De plus, au sein de chacune d'elles, les cellules ciliées présentent une variation continue de polarisation. Enfin, les maculas utriculaire et sacculaire d'un côté de la tête sont l'image en miroir de celles de l'autre côté. Ainsi, un mouvement de tête telle qu'une inclinaison latérale aura des effets opposés sur les cellules ciliées correspondantes de chaque macula utriculaire.

Tout cela permet d'affiner la différenciation de perception entre l'inclinaison et l'accélération linéaire (notamment en absence de feedback visuel), en plus de l'implication des canaux semi-circulaires qui interviennent lors de rotations et non lors d'accéléérations linéaires seules.

B. Les canaux semi-circulaires

Les canaux semi-circulaires, au nombre de trois, sont orientés dans les trois directions de l'espace (canaux supérieur, postérieur et horizontal). Cette orientation spécifique rend ces canaux sensibles aux rotations de la tête (le roulis (rotation sur l'axe y), le lacet (rotation sur l'axe z) et le tangage (rotation sur l'axe x) provoquées soit par des mouvements du corps lui-même soit par des accélérations angulaires de la tête exercées par des forces extérieures. Chacun des trois canaux semi-circulaires possède à sa base un renflement bulbeux appelé l'ampoule et qui héberge l'épithélium sensoriel ou crête ampullaire, où sont situées les cellules ciliées. Les touffes de cils coiffant la crête ampullaire sont encapsulées dans une masse gélatineuse, la cupule. Cette dernière obstrue complètement la cavité de l'ampoule en formant ainsi une barrière flexible que vient déformer le flux de l'endolymphe, faute de pouvoir la franchir. Du fait de cette élasticité et lors de rotations de la tête dans le plan d'un des canaux semi-circulaires, la force d'inertie du flux de l'endolymphe va produire une force de torsion au niveau de la cupule ce qui provoque le déplacement des touffes de cils de la crête ampullaire en sens opposé aux sens de rotation de la tête (Fig.10).

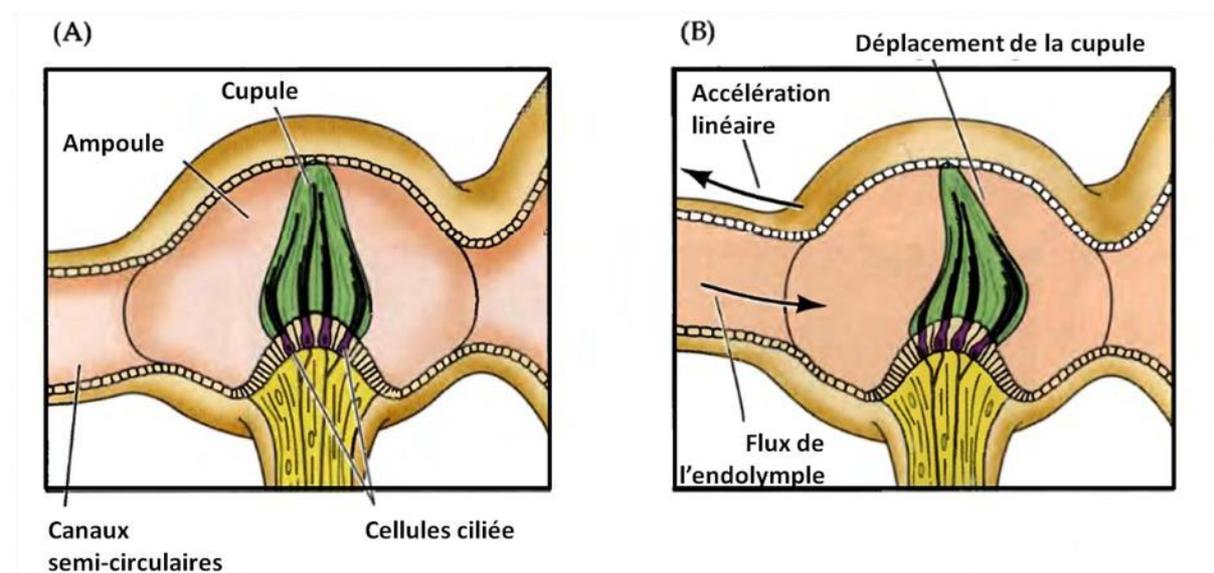


Figure 10: Organisation fonctionnelle des canaux semi-circulaires et perception des mouvements de la tête. A. Position de la cupule sans mouvement de tête (ou lors d'accélération linéaire). B. Distorsion de la cupule pendant une accélération angulaire. (Purves, 2008)

A l'inverse des organes otolithiques, au sein de chaque ampoule, les cils sont tous orientés dans la même direction. Cette orientation particulière va permettre, lors d'un mouvement, la dépolarisation de toutes les cellules ciliées, ce qui va amplifier l'activité des fibres nerveuses afférentes. Les canaux de part et d'autre de la tête fonctionnent en tandem et leurs cellules ciliées sont alignées en sens contraire. Ainsi, une rotation de la tête déforme la cupule d'une paire de canaux semi-circulaires en sens inverse, de sorte que leur fréquence de décharge varie de façon opposée (un côté se dépolarise alors que son homologue s'hyperpolarise). Au cours d'un même déplacement prolongé, grâce à un phénomène d'adaptation, l'activation des cellules ciliées des canaux semi-circulaires n'est pas prolongée ce qui permet de coder plusieurs rotations successives. Tout comme les otolithes, le seuil d'activation est très faible et un mouvement rotatoire sera détecté dès lors qu'il atteint une vitesse angulaire de $0,1$ à $0,2$ °/s², soit un déplacement du kinocil de l'ordre du nanomètre. En revanche, lors de l'arrêt brutal d'un mouvement, l'inertie de l'endolymphe entraîne une flexion mécanique de la cupule, et donc des cils, induisant la perception d'un mouvement contraire. C'est ce phénomène qui va provoquer une sensation de vertige et de nausée, comme lorsque qu'un individu s'arrête brutalement de tourner sur lui-même.

IV. Les noyaux vestibulaires

Les signaux émis par les organes vestibulaires sont acheminés par des neurones bipolaires dont les corps cellulaires sont regroupés dans le ganglion de Scarpa. Ce ganglion nerveux est situé dans un enclavement du rocher entre l'organe vestibulaire et les noyaux vestibulaires. Il est organisé en deux parties. La partie supérieure reçoit les afférences de l'utricule, de la zone antérieure du saccule et des canaux semi-circulaires supérieurs et horizontaux. Le ganglion inférieur reçoit quant à lui les afférences de la zone postérieure du saccule et des canaux semi-circulaires postérieurs (Brodal, 1974).

Ces afférences vestibulaires cheminent l'information via la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens (ou nerfs vestibulo-cochléaires) et se projettent principalement sur les noyaux vestibulaires ipsilatéraux, et également, via le pédoncule cérébelleux dans le cervelet. Chez l'Homme, les noyaux vestibulaires situés sous le plancher du IV^{ème} ventricule, dans le tronc cérébral, comprennent anatomiquement quatre groupes distincts et possèdent une organisation somatotopique :

- Les noyaux vestibulaires supérieurs (ou noyaux de Bechterew), recevant des afférences canalaires.

- Les noyaux vestibulaires médians (ou noyaux triangulaires de Schwalbe), recevant des afférences otolithiques et canalaires.

- Les noyaux vestibulaires latéraux (ou noyaux de Deiters), recevant des afférences otolithiques (sacculaire et utriculaire), cérébelleuses et de la moelle.

- Les noyaux vestibulaires inférieurs (ou noyaux de Roller), recevant des afférences otolithiques, canalaires et cérébelleuses.

Les noyaux vestibulaires intègrent et traitent des informations du système vestibulaire ipsilatéral, des noyaux vestibulaires contralatéraux (via les voies vestibulaires commissurales), mais également du cervelet (par un contrôle inhibiteur des cellules de Purkinje), ainsi que des systèmes visuel et somesthésique. Les efférences des noyaux vestibulaires se projettent vers différentes structures nerveuses impliquées dans le contrôle de la motricité (motoneurones spinaux, du cervelet et oculomoteurs). Ces projections centrales du système vestibulaire vont ainsi participer à trois principaux réflexes (dont les voies centrales ne seront pas détaillées dans ce manuscrit) :

- Le réflexe vestibulo-oculaire, permettant le maintien de la stabilité du regard pendant les mouvements.
- Le réflexe vestibulo-cervical, assurant le maintien de la position de la tête lors de mouvements.
- Le réflexe vestibulo-spinal, responsable du maintien de la posture du corps lors de mouvements en agissant sur le tonus musculaire des muscles posturaux.

V. Les voies vestibulaires efférentes vers le thalamus, le cortex, le cervelet et les noyaux du ANS

En plus de leurs projections vers la moelle épinière, les noyaux vestibulaires supérieurs et latéraux émettent leurs fibres vers le complexe nucléaire ventral postérieur du thalamus qui relaie leurs messages vers les deux aires corticales de la sensibilité vestibulaire (*Fig.11*). L'une de ces cibles corticales est située juste en arrière du cortex cérébral somesthésique primaire, près de la représentation de la face (cortex somatosensoriel primaire) ; l'autre se trouve à la limite entre le cortex cérébral somesthésique et le cortex cérébral moteur (aire 3a de Brodmann). Les neurones de ces aires sont connus pour répondre à des stimulus proprioceptifs et visuels ainsi que des stimulus vestibulaires. Beaucoup d'entre eux sont activés par des stimulus visuels mobiles ainsi que par la rotation de la tête ou du corps les yeux fermés, démontrant que ces régions corticales sont impliquées dans la perception de l'orientation du corps dans l'espace.

Les noyaux vestibulaires médians et inférieurs émettent des projections vers différentes régions bulbaires connues pour être des centres de régulation importants du SNA. Ces voies vestibulo-végétatives incluent, entre autres, des projections vers les noyaux du tractus solitaire, les

noyaux ambigus et les noyaux moteurs dorsaux des nerfs vagues (Yates 1992). Ces connexions entre le système vestibulaire et le SNA permettent d'expliquer certaines modifications observées au niveau du SNA lors de stimulations du système vestibulaire et permettent d'identifier les circuits neuronaux impliqués dans les réflexes vestibulo-végétatifs (Yates & Miller 1998). Ces réflexes vestibulo-végétatifs sont modulés par des afférences provenant du cervelet (Balaban & Porter 1998).

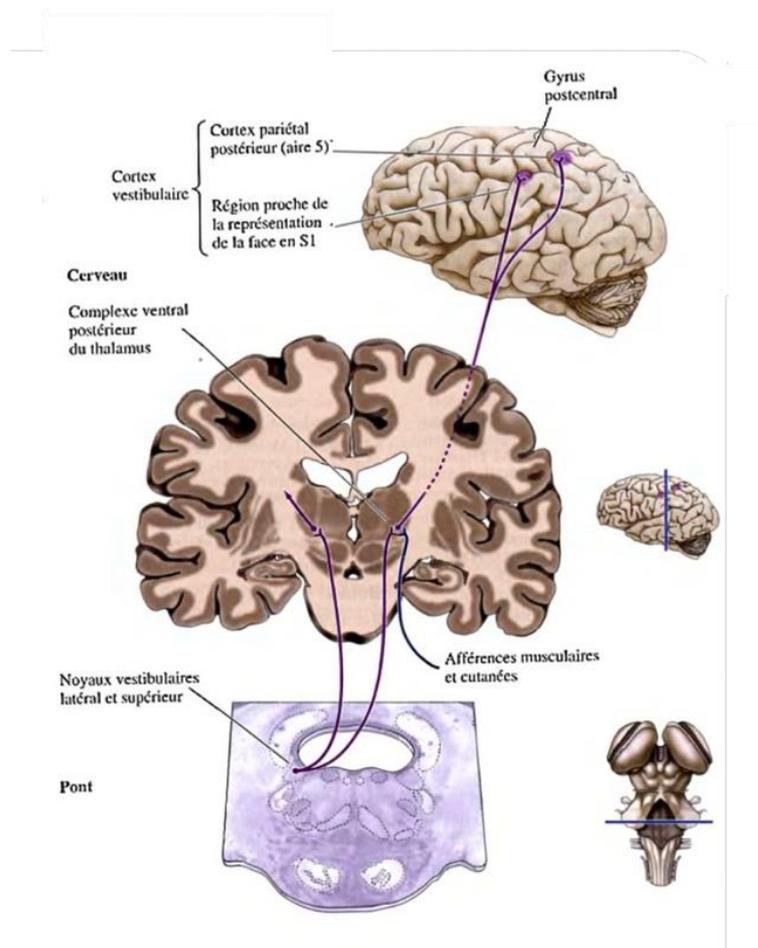


Figure 11 : Voie thalamo-corticale des projections vestibulaires. (Purves, 2008)

VI. Interactions vestibulo-sympathiques avec le système cardio-vasculaire

En plus d'être un système clé dans le maintien de l'équilibre postural et de l'orientation spatiale, le système vestibulaire, plus spécifiquement les organes otolithiques, joue un rôle non négligeable dans la régulation de certaines fonctions cardio-vasculaires. Les systèmes baroréflexes servent à augmenter l'activité du SNS lorsque le retour veineux et la PA diminuent mais ils ne sont cependant engagés qu'après la survenue d'une perturbation qui aurait modifiée les variables à réguler (Sagawa 1983). Les récepteurs auriculaires qui régulent l'activité sympathique sont principalement non myélinisés (Paintal 1973; Thorén 1976) et la plupart des afférences baroréceptrices sont amyélinisées ou faiblement myélinisées (Arndt et al. 1974; Seagard et al. 1993). Ainsi, la transmission des signaux sensoriels des barorécepteurs au tronc cérébral se produit relativement lentement.

Des études impliquant une stimulation électrique des afférences des barorécepteurs ont montré que les changements de la pression sanguine se produisent à une latence relativement longue (> 1 seconde) après l'activation des fibres afférentes (Jeske et al. 1993). Compte tenu des changements extrêmement rapides dans le retour veineux qui se produisent pendant l'inclinaison verticale, ce retard dans le baroréflexe permettrait une accumulation de sang dans le bas du corps. De plus, une diminution de la stimulation des barorécepteurs auriculaire et artériel ne se produirait qu'après une baisse significative du retour veineux vers le cœur et de la PA (Hargens & Richardson 2009; Hinghofer-Szalkay 2011). Ces observations indiquent l'importance physiologique de mécanismes supplémentaires qui ajustent rapidement l'activité du système nerveux sympathique au cours des altérations posturales.

Il est maintenant établi que les entrées du système vestibulaire modifient l'activité du système nerveux sympathique pendant les changements posturaux, c'est le réflexe vestibulo-sympathique (RVS). L'importance du RVS dans la régulation de la pression sanguine repose probablement sur la sensibilité du système vestibulaire dans la détection des changements d'orientation de la tête dans l'espace. Le RVS peut être déclenché au début des mouvements et ainsi avoir un avantage important sur les boucles réflexes provoquées par les barorécepteurs atrieux ou artériels. Par conséquent, il aurait une capacité d'ajustement proactif. L'activité du SNS lors des mouvements représente ainsi, une variété de mécanismes physiologiques, y compris les mécanismes de rétrocontrôle qui sont déclenchés avant que les changements de PA se produisent, sont souvent utiles pour maintenir la pression sanguine stable pendant les modifications posturales.

Sur le modèle animal, un grand nombre d'études a montré que l'application de stimulus électriques aux branches des nerfs vestibulaires provoque des modifications de l'activité nerveuse sympathique (Cobbold et al. 1968; Ishikawa & Miyazawa 1980; Kerman & Yates 1998; Miyazawa & Ishikawa 1983; Steinbacher & Yates 1996; Uchino et al. 1970; Yates, Jakus, et al. 1993; Yates et al. 1995). Des études de stimulation vestibulaire naturelle, c'est-à-dire induite par des mouvements du corps ou de la tête, ont montré une modulation de l'activité sympathique splanchnique et une augmentation de la PA lors du redressement de l'animal (Woodring et al. 1997; Yates 1996). Cette méthode de stimulation vestibulaire naturelle est cependant controversée car d'autres récepteurs de l'oreille interne peuvent être impliqués lors de mouvements de la tête ainsi que les afférences cardio-pulmonaire et baroréceptrice si le mouvement du corps induit un changement dans la répartition des fluides. Pour remédier à ces limitations, plusieurs techniques ont été réalisées chez l'animal comme la section bilatérale des nerfs vestibulaires, la dénervation des afférences non labyrinthiques ou bien la destruction des afférences vestibulaires par destruction de l'oreille interne (animaux vestibulo-lésés). Des études ont ainsi mis en évidence la diminution de la capacité du système cardio-vasculaire à compenser une hypotension orthostatique (Doba & Reis 1974; Wilson

et al. 2006). Cependant, chez le chat vigile, les limitations dans la capacité à réguler la PA consécutive à une labyrinthectomie bilatérale persistent pendant seulement une semaine après quoi la PA reste stable lors d'un redressement (Jian et al. 1999). Cette constatation suggère que des afférences non-labyrinthiques, probablement visuelles ou originaires des muscles, des viscères ou cutanées, peuvent se substituer aux afférences vestibulaires (Yates et al. 2000). Au contraire, les lésions des noyaux vestibulaires (médiants et inférieurs) entraînent une diminution permanente des réponses cardio-vasculaires liées au changement de position dans l'espace, suggérant que la plasticité de l'intégration des messages sensoriels est responsable de la récupération des réponses cardio-vasculaires à la suite des dommages de l'appareil vestibulaire (Mori et al. 2005; Yates & Bronstein 2005). Des afférences vestibulaires sont projetées au niveau du NTS et de la RVLM du bulbe rachidien (Cai et al. 2008; Yates, Goto, et al. 1993). Ces zones du tronc cérébral sont des centres intégrateurs importants du système nerveux végétatif fortement impliqués dans la régulation du système cardio-vasculaire

La combinaison des approches utilisées dans les modèles animaux soutient la conclusion que le RVS complète les barorécepteurs et les réflexes cardio-pulmonaires pour maintenir une pression sanguine stable lors des changements de postures. La perte d'entrées vestibulaires entraîne des perturbations de la PA au cours des altérations posturales, probablement en raison d'une diminution de la capacité à augmenter la résistance périphérique. Cependant, des expériences à long terme ont montré que les déficiences des réponses cardio-vasculaires au cours des changements posturaux consécutifs aux lésions vestibulaires sont temporaires, suggérant que d'autres mécanismes peuvent remplacer la perte du RVS.

Alors qu'il existe des preuves expérimentales claires et bien établies chez les animaux que le système vestibulaire contribue à la régulation de la fonction cardio-vasculaire, son rôle chez l'Homme a été plus difficile à déterminer. L'utilisation de la stimulation naturelle pour déterminer

le rôle du système vestibulaire dans la régulation cardio-vasculaire chez l'Homme peut être divisée en deux types d'études. Premièrement, celles qui déterminent s'il existe une association entre un dysfonctionnement vestibulaire cliniquement défini et identifié et une fonction cardio-vasculaire altérée. Deuxièmement, celles qui perturbent le système vestibulaire chez les individus sains avec des systèmes vestibulaire et cardio-vasculaire intacts, pour déterminer si la perturbation vestibulaire module la fonction cardio-vasculaire. Les paramètres physiologiques utilisés pour mesurer la fonction cardio-vasculaire varient significativement entre les études et comprennent des mesures de la PA, la Fc, du débit sanguin des membres et du cerveau, des RPT et de l'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA) associées à la régulation cardio-vasculaire.

Des études sur des populations cliniques indiquent qu'un dysfonctionnement du système vestibulaire peut avoir des effets variés sur la régulation de la PA en présence d'un baroréflexe fonctionnant normalement (Aoki et al. 2008; Jáuregui-Renaud et al. 2003; Radtke et al. 2000; Radtke et al. 2003; Yates et al. 1999). Cependant, certaines études ont rapporté que des changements de Fc (Radtke *et al.*, 2000, 2003; Jáuregui-Renaud *et al.*, 2003; Aoki *et al.*, 2008) et de variabilité du rythme cardiaque (Jáuregui-Renaud et al. 2003) normalement observés chez les personnes avec un vestibule intact sont compromis ou perdus chez les personnes atteintes de dysfonction vestibulaire, suggérant que le système vestibulaire joue un rôle dans la régulation cardio-vasculaire chez l'humain. Bien que ces études laissent supposer que les organes otolithiques (Andrezik et al. 1984; Aoki et al. 2008; Aoki et al. 2012; Jáuregui-Renaud et al. 2006; Radtke et al. 2003; Yates et al. 1999) et les canaux semi-circulaires (Radtke et al. 2000; Radtke et al. 2003) puissent être impliqués, il est difficile de tirer des conclusions sur les mécanismes d'action du système vestibulaire dans la régulation cardio-vasculaire à partir de ces quelques études de cohortes cliniques hétérogènes.

L'une des premières études en laboratoire chez des individus ayant une fonction vestibulaire normale est celle d'Essandoh et al. (1988). Ils ont montré qu'en l'absence de modifications de la PA et de la Fc, le head down neck flexion (HDNF) entraînait une diminution initiale (première 30 secondes) moyenne du débit sanguin dans l'avant-bras et le mollet de 39% et 35%, respectivement. Avec la tête toujours maintenue dans la position fléchie vers le bas, la réponse est ensuite revenue lentement aux valeurs pré-HDNF de 12 minutes. Comme il n'y avait aucune modification de la PA, d'autres changements circulatoires compensaient vraisemblablement cette baisse du débit sanguin vers les membres. Essandoh a émis l'hypothèse que le système vestibulaire était responsable de cette réponse réflexe. Dans le but de compléter cette étude, dont la contribution des mécanorécepteurs cervicaux n'a pas été exclue, Normand et son équipe (Normand et al. 1997) ont répété cette étude, mais ont en plus mesuré les paramètres lors des mouvements de la tête avec des sujets en position de décubitus latéral. Ils ont soutenu que lorsque les sujets étaient en position couchée sur le ventre, les récepteurs des organes otolithiques et les mécanorécepteurs du cou étaient tous deux activés lorsque la tête était fléchie ou étendue. Cependant, ils ont postulé que la flexion et l'extension de la tête en position de décubitus latéral n'affectent pas les afférences des organes otolithiques, puisque l'orientation de ces derniers ne change pas en ce qui concerne la gravité. Par conséquent, les effets de la stimulation des organes otolithiques pourraient être discriminés en soustrayant les données recueillies pour un sujet donné dans la position du décubitus latéral (stimulation du cou seulement) et la position couchée (cou et stimulation des organes otolithiques). En soustrayant les résultats recueillis chez les sujets en décubitus ventral et latéral, Normand et ses collègues (Normand et al. 1997) ont déterminé que la stimulation des otolithes avec la tête inclinée vers le bas diminue la PA et le débit sanguin dans le mollet et l'avant-bras.

Ray et ses collègues ont également effectué des études de micro-neurographie pour évaluer l'influence du système vestibulaire à la fois sur le MSNA et l'activité nerveuse sympathique de la peau (SSNA) lors de HDNF (Ray et al. 1997; Shortt & Ray 1997). Les mesures de base ont été

enregistrées avec les sujets couchés et le cou étendus pour simuler la position verticale de la tête. La fréquence de décharge MSNA a augmenté de $63 \pm 23\%$ pendant la période de 10 minutes pendant laquelle la tête a été fléchie. Pendant la première minute de flexion de la tête, la Fc est passée de 71 ± 2 à 76 ± 3 battements / min, et l'augmentation de la Fc a été maintenue pendant que le stimulus de flexion de la tête continuait. Bien que la PAS n'ait pas changé, la PAD a légèrement augmenté de 80 ± 3 mmHg à 82 ± 3 mmHg après la première minute du HDNF. Le stimulus a également provoqué une diminution du débit sanguin dans le mollet (CBF) et une augmentation d'environ 12% des résistances vasculaires dans le mollet (CVR). Cependant, le HDNF n'a pas provoqué de changement de SSNA, démontrant que le stimulus n'a pas les mêmes effets sur toutes les fibres efférentes sympathiques (Ray et al. 1997). Dans une étude ultérieure, Ray et ses collègues (Monahan & Ray 2002) ont comparé l'activité MSNA dans le bras (nerf radial gauche) et la jambe (nerf péronier gauche) pendant le HDNF, et ont montré que les deux augmentaient de manière similaire. Ces changements s'accompagnaient d'une diminution du débit sanguin dans le mollet et le bras, bien que la vasoconstriction ait été 61% plus importante dans le mollet que dans le bras. Cependant, il y avait peu de changement dans la PA, suggérant que la vasoconstriction dans les membres était compensée par une vasodilatation dans d'autres lits vasculaires. Tous ces auteurs ont ainsi postulé que les effets du HDNF sur le système cardiovasculaire étaient dus à l'activation des organes vestibulaires, en particulier des organes otolithiques. Ils ont soutenu que l'augmentation de MSNA pendant le HDNF n'était pas due à l'engagement du baroréflexe, puisque la PA restait inchangée pendant la période initiale du stimulus. De plus, leurs sujets n'avaient aucun changement du volume sanguin central mesuré par cardiographie d'impédance, en position tête basse et donc pas de modulation (chargement ou déchargement) de barorécepteurs cardio-pulmonaires (Shortt & Ray 1997). Des études utilisant le protocole de pressions négatives appliquées au niveau des parties inférieures du corps (LBNP) et celui du redressement passif du corps (head-up tilt) qui induit une désactivation des barorécepteurs cardio-pulmonaires qui, à son tour, augmente l'activité sympathique, viennent renforcer l'hypothèse

décrite ci-dessus. Alors que le LBNP ne modifie pas l'augmentation de l'intervalle R-R obtenu par l'activation des barorécepteurs carotidiens (Bevegård et al. 1977), cette augmentation de l'intervalle R-R est plus importante en position debout qu'en décubitus dorsal, au moins quand les influences sympathiques sur le nœud sinusal sont supprimées (Eckberg 1976). Puisque le LBNP n'implique aucun changement des afférences otolithiques, contrairement au passage de la position de décubitus dorsal à la position debout, un rôle des otolithes pourrait expliquer la différence observée.

Les preuves accumulées depuis plus de 30 ans, à partir d'expériences sur des animaux et des sujets humains, ont démontré de façon concluante que le système vestibulaire contribue à la régulation de la distribution du débit et la régulation de la pression sanguine dans le corps. Ces résultats proviennent d'expériences qui comprenaient la stimulation des récepteurs vestibulaires chez des individus normaux, ainsi que des observations d'altération de la fonction physiologique suite à la perte d'entrées labyrinthiques. Par ailleurs, des expériences neuro-anatomiques et neuro-physiologiques chez les animaux ont démontré que les zones du tronc cérébral qui régulent les fonctions cardio-vasculaires, y compris le NTS et RVLM, reçoivent des entrées directes et multisynaptiques des noyaux vestibulaires. En outre, les réponses vestibulo-sympathiques sont modulées par des signaux provenant du cervelet et des centres cérébraux supérieurs (Fig.12). L'étude de (Ogoh et al. 2018) réalisée en vol parabolique a également montré que les réponses vestibulo-sympathiques interagissent avec les réponses des barorécepteurs. Cette information appuie la notion que les deux réponses sont complémentaires et agissent de concert pour maintenir l'homéostasie cardio-vasculaire au cours des changements posturaux. Il existe des preuves que la latence du RVS est plus courte que celle des réponses baroréceptrices. De plus, contrairement aux réponses des barorécepteurs, les réponses vestibulo-sympathiques peuvent être activées au début des mouvements qui affectent la distribution du sang dans le corps, même avant que la pression sanguine ne change sensiblement.

L'ensemble des résultats issus d'expérimentation en HDNF soulève cependant une réelle controverse. En effet, la réponse au HDNF est surprenante comparée à celle classiquement observée lors de l'orthostatisme. Lors du HDNF, le décubitus ventral avec la tête en extension revient, d'un point de vue otolithique, au même que la position debout. De la même manière, le décubitus ventral avec la tête en flexion correspond à la position décubitus. Lors de la flexion de la tête, en décubitus ventral, il est observé une diminution du débit sanguin dans les membres inférieurs. Or lors du passage en position orthostatique, le même phénomène qui correspond du point de vue otolithique à ceux du changement inverse est observé, c'est-à-dire que le débit diminue également dans les membres inférieurs. L'hypothèse que nous pouvons émettre serait que le HDNF permet d'isoler l'effet otolithique sans modification du gradient hydrostatique car le sujet est toujours en décubitus, seule la tête bouge. Durant le passage à l'orthostatisme, le gradient hydrostatique prendrait alors le dessus sur l'effet otolithique, probablement plus faible, ce qui aurait pour conséquence de diminuer son impact et de le rendre obsolète.

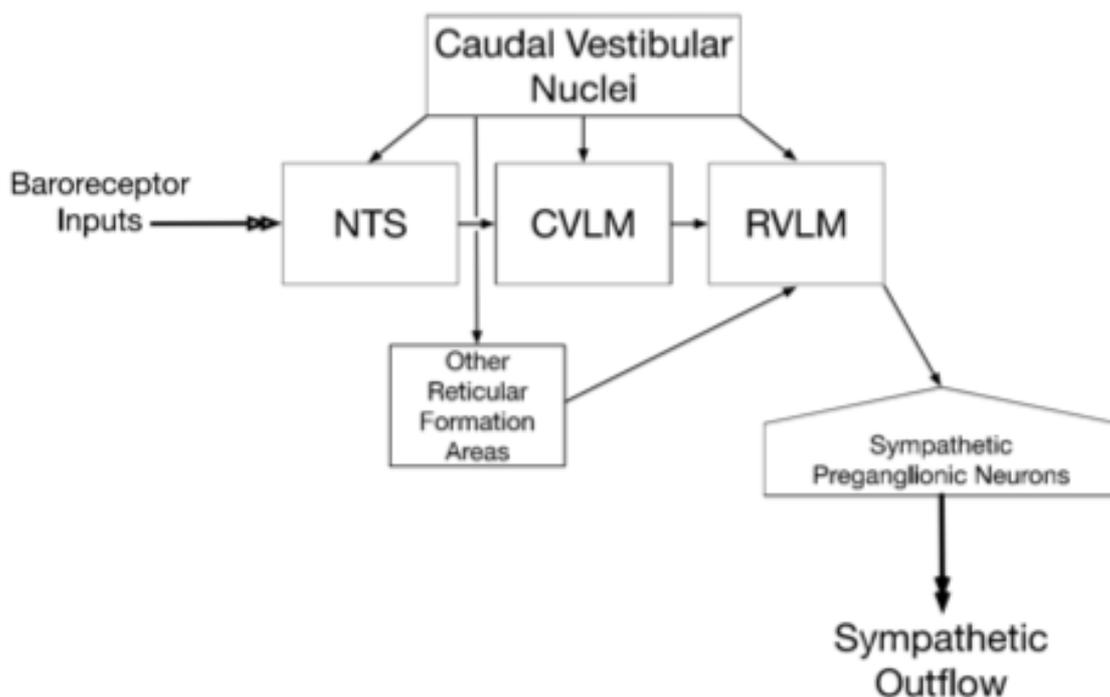


Figure 12 : Voies du réflexe vestibulo-sympathique. (McCall et al. 2017)

VII. Résumé

- Le système vestibulaire est composé de trois canaux semi-circulaires détectant les accélérations angulaires et du système otolithique, formé par le saccule et l'utricule, détectant les accélérations linéaires, dont la gravité.
- La détection des accélérations angulaires et linéaires est possible grâce à des cellules ciliées situées, respectivement, dans les crêtes ampullaires et dans les macules otolithiques ainsi que grâce aux déplacements de la cupule par l'endolymphe dans les canaux semi-circulaires et des membranes otolithiques recouvertes d'otoconies dans les organes otolithiques.
- Les fibres afférentes vestibulaires provenant des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques ont une activité spontanée relativement élevée et projettent principalement sur les quatre noyaux vestibulaires situés dans le bulbe rachidien du tronc cérébral via le nerf vestibulo-cochléaire et vers le cervelet.
- Les afférences otolithiques sont principalement intégrées au niveau des noyaux vestibulaires latéraux, médians et inférieurs alors que les afférences canaliculaires font majoritairement synapse dans les noyaux vestibulaires supérieurs, médians et inférieurs ainsi que vers le cervelet.
- Les efférences des noyaux vestibulaires sont impliquées dans les boucles réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-cervicaux et vestibulo-spinaux afin d'assurer le maintien de la stabilité du regard, de la position de la tête et de la posture du corps lors des mouvements.
- Les efférences vestibulaires projettent également vers le cervelet, le bulbe rachidien et des structures cérébrales supérieures (thalamus et cortex) pour la réalisation de tâches d'orientation spatiale, d'estimation de la verticale subjective, de coordination motrice ainsi que pour la modulation du système nerveux végétatif.
- Le système otolithique peut moduler l'activité des fibres nerveuses sympathiques ce qui induit des changements dans l'état de vasoconstriction des lits vasculaires périphériques et fait varier la PA.
- Le système otolithique pouvant participer à la détection des changements de position de la tête dans l'espace gravitationnel pourrait servir de mécanisme anticipateur pour pallier les variations de PA mais de façon plus complexe qu'une simple boucle réflexe parallèle à celle des baroréflexes (RVS).

Chapitre 3 :
Physiologie spatiale

Depuis le 12 avril 1961, date historique marquant le premier homme envoyé dans l'espace (le russe Youri Gagarine, Vostok 1), de nombreuses missions lui ont fait suite pour amener l'homme à l'exploration et à la conquête spatiale. Toutes ces expéditions spatiales ont été réalisées en majorité grâce à deux programmes de véhicules spatiaux : celui de la navette américaine et celui de la fusée Soyouz russe. Le programme de la navette spatiale américaine a pris fin en 2011 après plusieurs accidents tragiques et un coût budgétaire extrême. A l'heure actuelle, les astronautes et cosmonautes du monde entier accèdent à l'espace uniquement via la fusée russe Soyouz lancée depuis le cosmodrome de Baïkonour au Kazakhstan. Ces véhicules de transport ont joué un rôle majeur dans la conquête de l'espace par l'homme, notamment par la construction et l'assemblage de stations spatiales en orbite autour de la Terre. Ces stations permettent aux astronautes d'augmenter leur temps passé dans l'espace pour mener à bien les nombreuses expériences scientifiques qui leurs sont attribuées mais également de diminuer la fréquence de lancement de véhicules spatiaux et par conséquent le coût. La première station spatiale composée de plusieurs modules était la station russe Mir (de 1986 à 2001). Elle fût remplacée par l'actuelle Station Spatiale Internationale (ISS) qui permet à l'Homme de résider de façon permanente dans l'espace depuis 2000. L'ISS est en orbite basse (LEO) à environ 400km au-dessus du niveau zéro de la Terre et se déplace à une vitesse de 27 600 km/h soit 7,7km/s. Les astronautes à son bord sont soumis à ce qu'on appelle la microgravité ou micropesanteur. En effet, en orbite basse les astronautes sont encore soumis à 90% de la force de gravité au niveau du sol. Néanmoins, la vitesse de l'ISS va contrebalancer la force de gravité et les astronautes se retrouvent en état de chute libre apparentée à une impesanteur totale, ce qui n'est en réalité pas le cas (Demontis et al. 2017).

D'un point de vue physiologique, cet état de microgravité induit de nombreuses désadaptations de l'organisme à son environnement (Pavy-Le Traon et al. 2007). La compréhension des mécanismes physiologiques se révèle être un point clé des futures missions spatiales, particulièrement pour des projets de longue durée telle que l'exploration de Mars par l'Homme. De

multiples expériences sont menées à bord même des véhicules spatiaux tel que le programme Spacelab ou bien à bord de l'ISS en particulier grâce au laboratoire spatial européen Columbus. Les agences spatiales internationales ont également mis au point des protocoles d'études sur modèle de simulation au sol.

I. Effets physiologiques induits par l'impesanteur

Sur Terre, la force de gravité induit une pression verticale Gz de 1g de façon permanente. Cette force a influencé et conditionné l'évolution des organismes vivants terrestres au fil du temps (Beier et al. 2002). La biologie s'est adaptée à son environnement, de telle sorte que chaque cellule est capable de sentir les changements de force de gravité et ainsi adapter la réponse biochimique aux stimulus mécaniques (Ingber 1997). Dans l'espace, le vecteur force de gravité Gz n'existe plus, ce qui implique des changements de pression et de force appliquées sur le corps et par conséquent de nombreuses adaptations physiologiques.

Cette absence de pesanteur et particulièrement de pression verticale engendre une inhibition de l'utilisation des membres inférieurs en tant que support du poids corporel. Cela impacte le système musculo-squelettique en provoquant une perte globale de densité osseuse et de masse musculaire en particulier sur les parties porteuses du poids du corps. En effet, il est observé une augmentation des marqueurs de résorption osseuse ainsi qu'une réduction de la balance calcique accompagnée d'une déminéralisation osseuse (LeBlanc et al. 2007; Hargens et al. 2013). Les muscles squelettiques, notamment ceux des jambes, montrent une atrophie marquée par la diminution de la masse, de la taille et de la force ainsi qu'une augmentation de la fatigabilité (Desplanches 1997; di Prampero & Narici 2003). Le système cardio-vasculaire dans son ensemble s'adapte à la perte du gradient hydrostatique induit par Gz en modifiant la répartition des fluides corporels. En position debout, la gravité détermine la répartition de la pression artérielle avec une faible pression au niveau de la tête (70 mmHg), une forte pression au niveau des pieds (200 mmHg)

et une pression moyenne de 100 mmHg au niveau du cœur (Hargens & Richardson 2009; Hargens & Vico 2016; Demontis et al. 2017) (Fig.13). Dans l'espace, le gradient hydrostatique est perdu et une homogénéisation des pressions se produit accompagnée d'une redistribution du volume sanguin migrant de la partie inférieure du corps vers la partie thoraco-céphalique. Cette distribution modifie de nombreux paramètres tels que la volémie, le seuil d'activation du baroréflexe, l'équilibre électrolytique (diurèse et natriurèse augmentées), le système nerveux végétatif et le système endocrinien et provoque un déconditionnement cardio-vasculaire (Custaud et al. 2002).

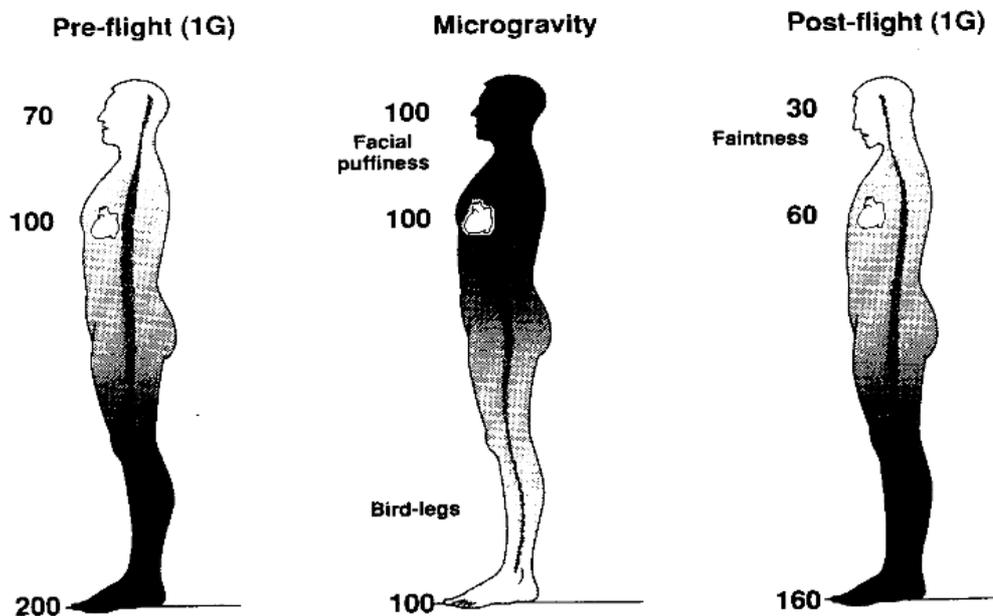


Figure 13 : Répartition liquidienne et pression artérielle avant, pendant et après un vol spatial. (Hargens & Richardson 2009)

A court terme, l'exposition à l'impesanceur provoque des modifications au niveau de la circulation périphérique. En effet, le débit périphérique diminue alors que les résistances augmentent (Fig.14). La compliance veineuse reste stable sans modification significative (Fig.15). Au niveau de la circulation centrale, le volume extracellulaire diminue ainsi que la masse globulaire (Fig.16).

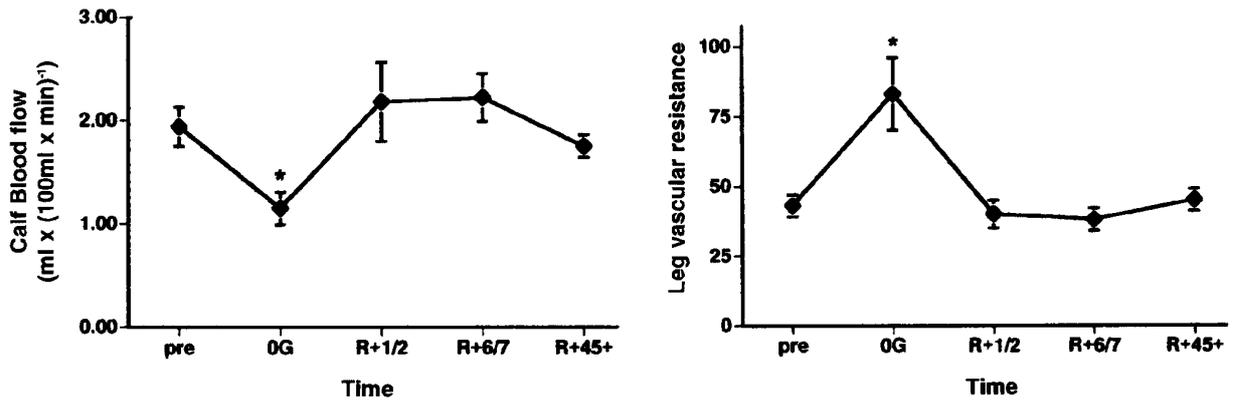


Figure 14: Graphiques illustrant l'évolution du débit et des résistances périphériques avant, pendant et après un vol spatial (Watenpaugh & Hargens, 1996).

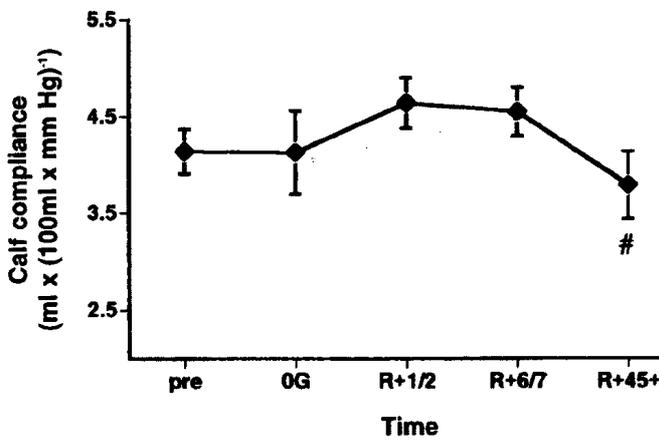
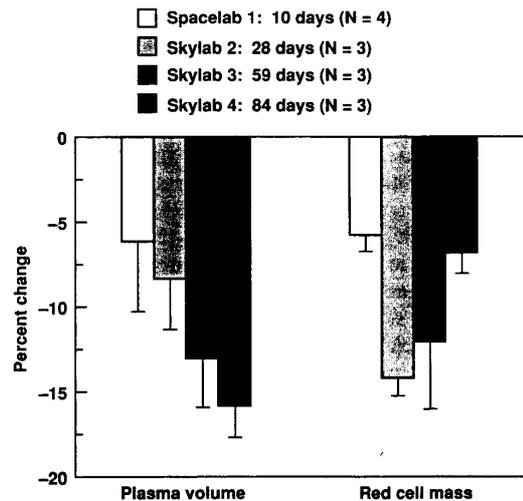


Figure 15 (à gauche):

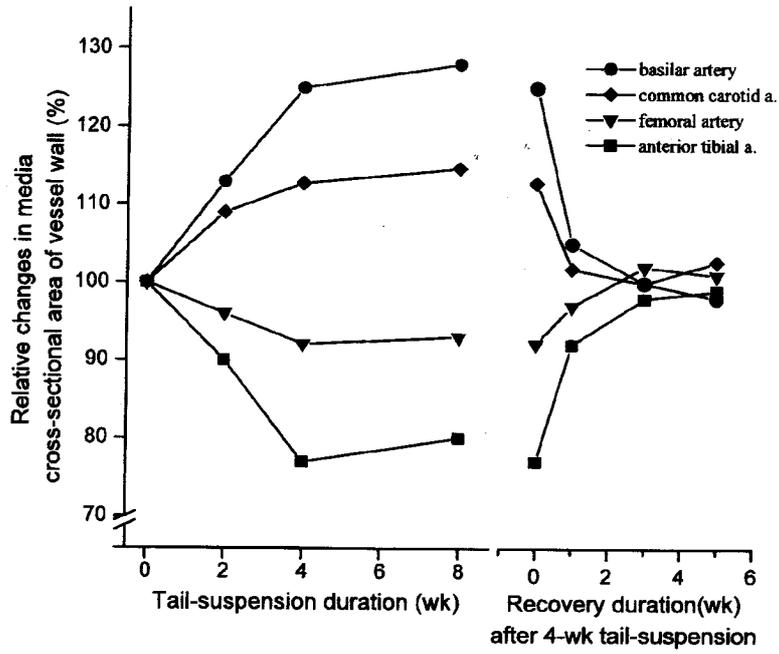
Graphique illustrant l'évolution de la compliance veineuse avant, pendant et après un vol spatial (Watenpaugh et al. 2001).

Figure 16 (à droite): Graphique illustrant l'évolution du volume plasmatique et de la masse des globules rouges durant des vols spatiaux de différentes durées (Watenpaugh & Hargens, 1996).



A
 on a observé
 un
 vasculaire
 modification
 de la paroi) et
 (atrophie de
 ventriculaire

(Fig.17).



long terme,
 chez l'animal,
 remodelage
 (par
 de l'épaisseur
 cardiaque
 la masse
 gauche)

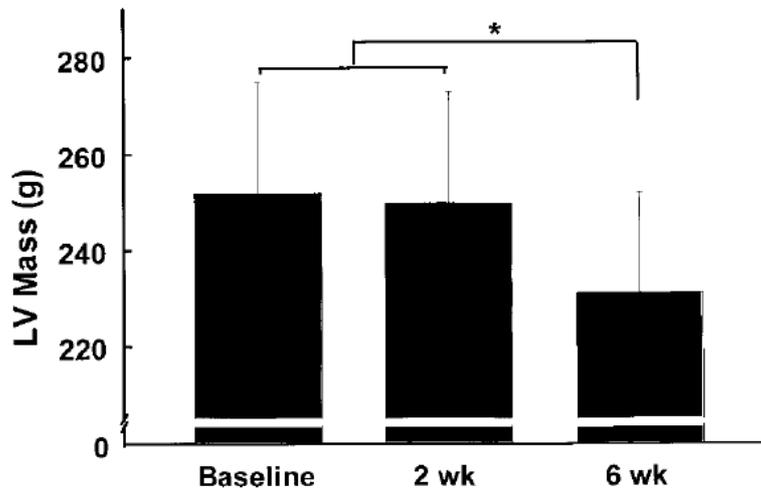
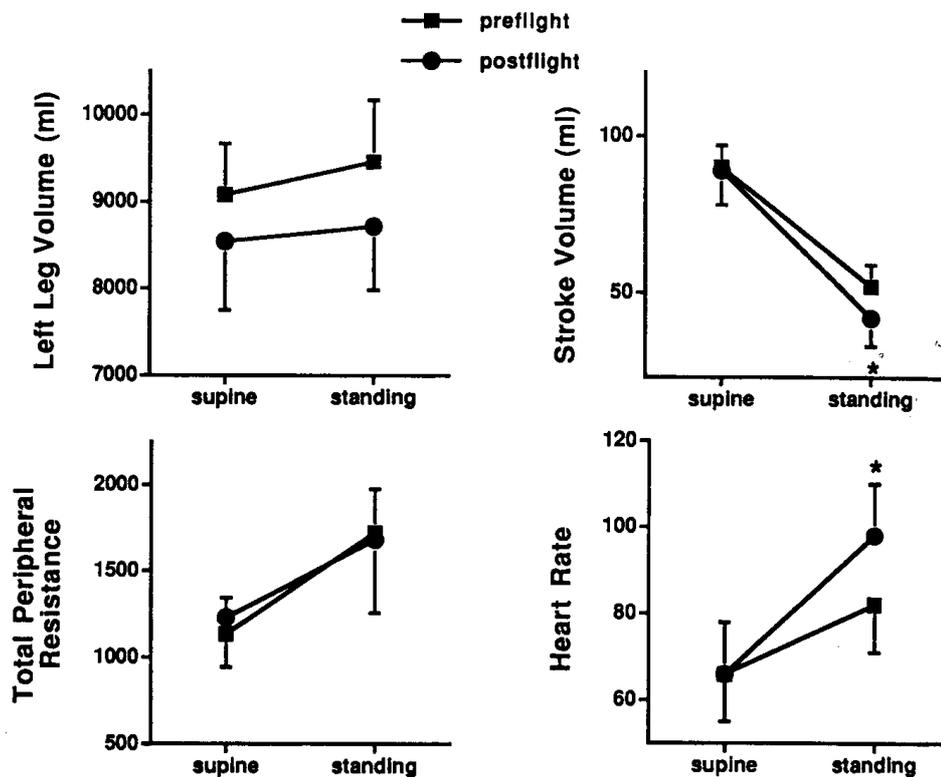


Figure 17 : Graphiques illustrant le remodeling vasculaire et cardiaque durant un vol spatial (Zhang 2001; Perhonen et al. 2001)

La réduction drastique des stimulus environnementaux telles que les accélérations, les rotations et l'orientation spatiale de manière générale affecte le système proprioceptif ainsi que le vestibule. Il est observé des perturbations de l'équilibre et de la coordination des mouvements. L'ensemble de ces modifications proprioceptives et vestibulaires pourraient expliquer le « mal de l'espace » qui inclut des vomissements, nausées, maux de tête... Bien que l'augmentation de pression intracrânienne en lien avec la redistribution céphalique du volume sanguin soit également une hypothèse avancée (Avan et al. 2018). Cet état disparaît généralement après 48-72 heures par adaptation des systèmes. L'inactivité physique induit logiquement des perturbations dans le fonctionnement du métabolisme. En effet, il est observé une diminution des besoins énergétiques, l'apparition d'une insulino-résistance, une modification de la métabolisation des protéines... (Stuart et al. 1988; Blanc et al. 2000). A bord de l'ISS, le temps est comme accéléré, les astronautes assistent chaque jour à pas moins de seize levés et couchers de soleil (car l'ISS met 90 minutes à faire le tour de la Terre). Cela perturbe les rythmes circadien et nyctéméral et modifie de multiples facteurs endocriniens. Les rythmes jour/nuit sont donc artificiels et imposés par les agences.

Un voyage spatial habité engendre également un stress émotionnel. En effet, les volumes habitables sont restreints ce qui amène à un état de confinement et tout ce que cela implique (isolement social, troubles psychologiques, manque d'intimité, monotonie des stimulus sensoriels...). De plus, un vol spatial inclut une phase de décollage, haute en stress, excitation, anxiété qui perturbent également l'équilibre endocrinien (augmentation du cortisol...) (Pavy-Le Traon et al. 2007). Un dernier paramètre à prendre en considération, notamment pour des séjours

de longue durée, à grande distance de la Terre comme la Lune ou Mars, sont les radiations cosmiques. Au-delà de la barrière de radiation de Van Allen, les astronautes seraient exposés à des radiations de deux types : les particules solaires et les radiations cosmique galactiques (rayons α , β et γ) (Cucinotta et al. 2013). Cela est particulièrement important à considérer lors des sorties extravéhiculaires des astronautes qui sont généralement de longue durée (environ 6 heures) et très éprouvantes pour l'organisme.



I. Le

déconditionnement cardio-vasculaire

Après une exposition à l'impesanteur, il apparaît fréquemment un déconditionnement cardio-vasculaire (DCV). Le DCV est défini par la coexistence d'une tachycardie de repos (Fig.18), d'une diminution de la capacité aérobie à l'exercice (VO_2max) (Fig.19) et d'une intolérance orthostatique.

Figure 18 : Graphique illustrant la tachycardie de repos en post-vol spatial en position orthostatique (Watenpaugh and Hargens, 1996)

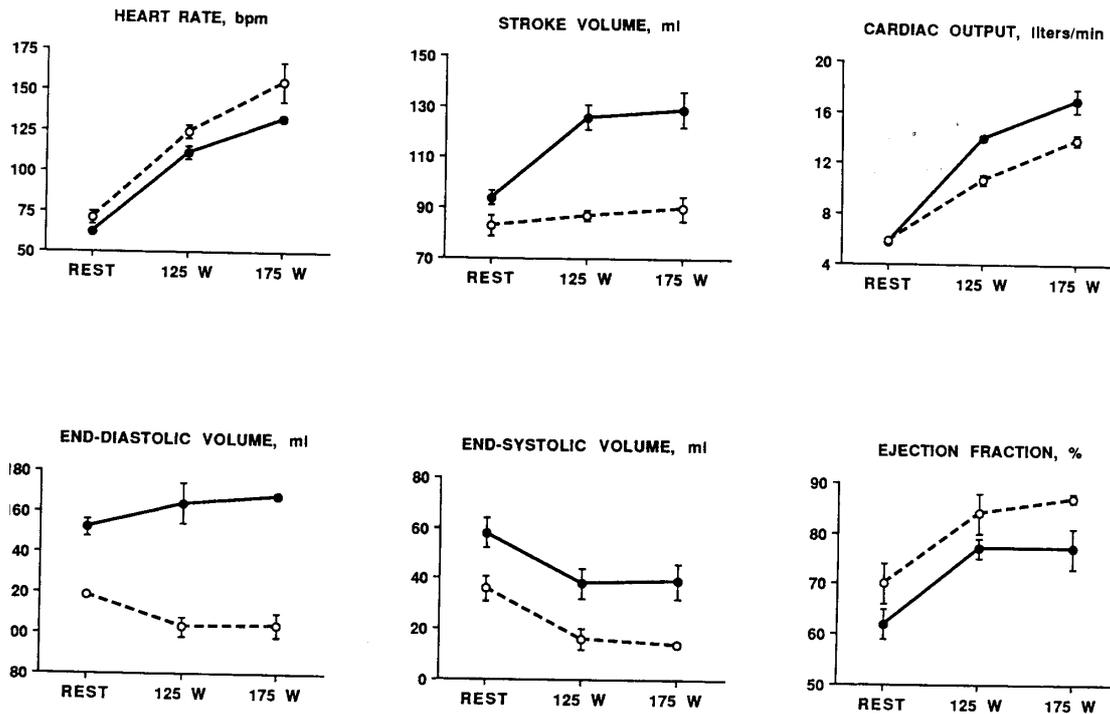


Figure 19 : Graphique illustrant la diminution de la capacité aérobie à l'exercice ($VO_2\max$) en post-vol spatial en position orthostatique (Watenpugh and Hargens, 1996)

Plusieurs hypothèses sont émises pour comprendre les mécanismes responsables du DCV. En impesanteur, le gradient hydrostatique est supprimé ce qui a pour conséquence une redistribution liquidienne des membres inférieurs vers le pôle thoraco-céphalique. Ce phénomène est observable grâce à l'apparition de signes cliniques tels qu'un œdème de face, une turgescence des veines du cou et l'aspect très caractéristique des membres inférieurs dits en « jambe de poulet ». Cette expansion du volume plasmatique central est à l'origine de modifications physiologiques dont le but est l'adaptation du système à son nouvel environnement. Au cours des premières heures d'exposition à l'impesanteur, l'augmentation du volume sanguin central engendre une augmentation du retour veineux ainsi que des volumes sanguins de pré-charge cardiaque et d'éjection systolique et par conséquent une augmentation de la pression artérielle. Mais cette dernière n'est que transitoire et reflète le passage de l'organisme à l'impesanteur. Les mécanorécepteurs cardiaques vont rapidement détecter cette augmentation de volume plasmatique central en l'interprétant comme un signal d'hypervolémie. Cette dernière est en réalité relative

puisque la quantité de fluide n'a pas augmenté mais a simplement été redistribuée. Les boucles de régulation de la pression artérielle sont mises en jeu sur le système à haute pression (barorécepteurs carotidiens et aortiques) mais aussi sur le système à basse pression (barorécepteurs cardio-pulmonaires). Elles provoquent, par activation parasympathique et humoral, une diminution de la fréquence cardiaque. La diminution des décharges sympathiques couplée au signal d'hypervolémie va également avoir un impact sur le rein. En effet, lors de HDBR, il est observé une diminution de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ainsi que de la réabsorption d'eau et de la sensation de soif (Hargens et al. 2013). La diurèse et la natriurèse sont par conséquent augmentées (Drummer, Heer, et al. 2000; Drummer, Gerzer, et al. 2000). Toutes ces réactions physiologiques aboutissent à une diminution d'environ 10-15% du volume plasmatique et une diminution du sodium (Johansen et al. 1997; Sigauco et al. 1998; Iwasaki et al. 2000). Au-delà de quelques jours dans l'espace, le corps s'adapte à son nouvel état d'hypovolémie, de perte sodique et d'atrophie musculaire. Les barorécepteurs carotidiens et aortiques responsables de la fine régulation de la PA à court terme modifient leur seuil de détection de pression et considèrent ainsi de nouvelle valeur seuil de PA comme étant leur référence (Sigauco et al. 1998; Iwasaki et al. 2000; Convertino et al. 1990).

D'autres hypothèses que la volémie sont émises pour expliquer, du moins en partie, le DCV. L'exposition à l'impesance entraînerait également une modification structurelle de la paroi des vaisseaux, notamment au niveau des membres inférieurs, et une atrophie cardiaque. Cette atrophie cardiaque se caractérise par la diminution d'environ 9% de la masse du ventricule gauche en post-vol spatial (Summers et al. 2007). Le ventricule gauche retrouve sa masse de pré-vol spatial trois jours après le retour sur terre. Cette perte de masse durant un vol spatial s'explique par la modification des flux des liquides physiologiques conduisant à une diminution de la volémie et donc du volume d'éjection, ce qui provoque une diminution de la masse du myocarde (Summers et al. 2007; Summers et al. 2005; Platts et al. 2009). Il y a cependant une différence entre l'origine

de la volémie entre le vol spatial et les modèle de simulation au sol tel que l'alitement prolongé tête déclive (HDBR). En vol spatial, la diminution de l'apport hydrique journalier, en particulier en phase initiale, participe grandement à la diminution de la volémie alors qu'en HDBR c'est une augmentation de la diurèse par augmentation de la sécrétion d'ANP et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les mécanismes adaptatifs mis en place au cours du vol spatial engendrent ainsi un DCV au retour sur Terre. La gravité réinstaura le gradient hydrostatique, ce qui pousse le sang à redescendre dans les membres inférieurs et redistribue les pressions sanguines. C'est à ce moment-là que l'hypovolémie acquise en impesanteur devient réellement problématique. Entre 20 et 40% des astronautes présentent une intolérance orthostatique (Convertino 2002; Iwasaki 2004). En effet, la compliance veineuse est augmentée en post-vol chez les sujets intolérants, ce qui accentue la séquestration du volume sanguin dans les mollets lors de l'orthostatisme sur Terre et renforce ainsi l'hypotension et la syncope. La Fc de repos est ainsi augmentée pour compenser la perte de volume sanguin et assurer une pression de perfusion suffisante, mais est responsable de la diminution de la capacité aérobie.

III. Perturbations du système vestibulaire en microgravité

L'absence de gravité lors d'un séjour en impesanteur provoque une réinterprétation des afférences provenant du système otolithique. Les inclinaisons de la tête ne sont plus détectées car elles n'engendrent plus de potentiels de récepteur au niveau des cellules ciliées des maculas utriculaire et sacculaire du fait de la perte de l'accélération gravitationnelle constante. Le système otolithique ne pourra donc détecter que les accélérations linéaires induites par des translations du corps (Parker et al. 1985). Cette perte d'afférences otolithiques est, probablement, responsable du « mal de l'espace » qu'une grande majorité des astronautes (environ deux tiers) subissent pendant les premiers jours de leur séjour en impesanteur (Davis et al. 1988). Cette perturbation va également

entraîner une désorientation spatiale tout au long du séjour ainsi que des troubles posturaux et des vertiges lors du retour sur Terre dus à la perturbation des réflexes vestibulo-spinaux. Les symptômes du « mal de l'espace » sont accentués par les mouvements qui produisent des changements d'orientation de la tête et plusieurs astronautes ont indiqué que les mouvements verticaux de la tête (roulis et tangage) sont plus provocateurs de symptômes que les mouvements horizontaux (Oman 1987). Les astronautes (environ 90%) souffrent également d'un « mal du débarquement » (symptômes similaires à ceux du mal de l'espace) suite à leur mission spatiale qui peut durer jusqu'à plusieurs mois après le retour en environnement terrestre (Jennings 1998). Cette réinterprétation centrale va persister lors de toute la durée du séjour spatial ainsi que lors du retour sur Terre et il va être à l'origine de la désorientation spatiale jusqu'à ce qu'il se produise une réadaptation à l'environnement gravitationnel normal (Parker et al. 1985; Young et al. 1986). L'hypothèse de la réinterprétation des signaux otolithiques sous forme de translation a commencé à être mise en évidence lorsque les astronautes ont décrit des sensations de translation alors qu'ils inclinaient volontairement la tête.

Tous ces troubles sont induits par le fait que les afférences otolithiques d'inclinaison de la tête sont absentes en environnement spatial et que l'intégration centrale avec les autres informations sensorielles (visuelle, somesthésique, proprioceptive) devient alors incohérente et conflictuelle conduisant progressivement à un « déconditionnement neurosensoriel » qui ne correspond plus avec le modèle de représentation interne de la gravité en environnement terrestre.

IV. Modèles expérimentaux d'études du déconditionnement physiologique en impesanteur simulée

Pour étudier les modifications et adaptations physiologiques induites par l'impesanteur, le meilleur modèle demeure l'espace lui-même. Cependant, envoyer l'Homme dans l'espace pour

réaliser des expérimentations s'avère toujours complexe de nos jours. En effet, les opportunités de vols spatiaux sont relativement rares, leur coût est élevé et le nombre d'astronautes est restreint. Ces facteurs limitants ont incité les agences spatiales internationales à développer des modèles de simulation au sol pour induire les déconditionnements physiologiques induits par l'impesanteur réelle. Ces modèles sont pour la plupart dédiés à l'étude des mécanismes impliqués dans les différentes régulations physiologiques telle que celle du système cardio-vasculaire. Pour éviter une dégradation trop importante du capital santé des astronautes au cours de vols spatiaux de longue durée, les agences utilisent également des modèles pour tester et évaluer différentes contremesures tels que l'exercice physique, la nutrition, des chaussures vibrantes, des approches pharmacologiques, le Lower Body Negative Pressure (LBNP), la centrifugation... A l'heure actuelle, les études sont conduites chez l'Homme sain principalement au travers de deux modèles : l'alitement prolongé tête déclive (Pavy-Le Traon et al. 2007; Hargens & Vico 2016) et l'immersion sèche (Navasiolava et al. 2011). D'autres modèles ont été, et sont encore, utilisés notamment le vol parabolique et la suspension unilatérale de la jambe mais leur potentiel intrinsèque est limité respectivement par une courte durée (environ 20 sec) et un manque d'effet prolongé.

A. Modèle d'alitement prolongé tête déclive

Au début des années 1970, les cosmonautes, à leur retour d'une longue mission dans l'espace, se plaignaient de mal dormir dans des lits horizontaux avec une sensation de glissement hors du lit. Les équipes médicales ajustèrent les lits en plaçant les pieds plus hauts que la tête jusqu'à ce que les cosmonautes se sentent de nouveau à l'horizontal. Après plusieurs tests à -15° , -10° , -6° et -5° de déclivité, la sensation horizontale et de confort des cosmonautes était à -6° . Le modèle de l'alitement prolongé tête déclive à -6° était né (Atkov and Bednenko, 1992). Très peu d'étude ont cependant validé cette angulation en particulier en termes de distribution du volume sanguin.

Ce modèle d'alitement à -6° ou head-down bed rest (HDBR) induit une réduction du vecteur gravité verticale G_z mais ne supprime en revanche pas la force de pression horizontale G_x appliquée sur toute la longueur du corps (Hargens & Vico 2016) (Fig.20). Le temps passé en orientation G_x est doublé voire triplé au cours d'une journée d'alitement. Ceci est la principale différence avec un vol spatial où le stress causé par la gravité n'existe plus. L'inclinaison couplée à la diminution des stimulus gravitationnels va ainsi affecter chaque organe du corps et des perturbations physiologiques vont apparaître de manière quasi similaire à ceux d'un séjour en impesanteur réelle, au moins sur le plan cardio-vasculaire et musculo-squelettique.

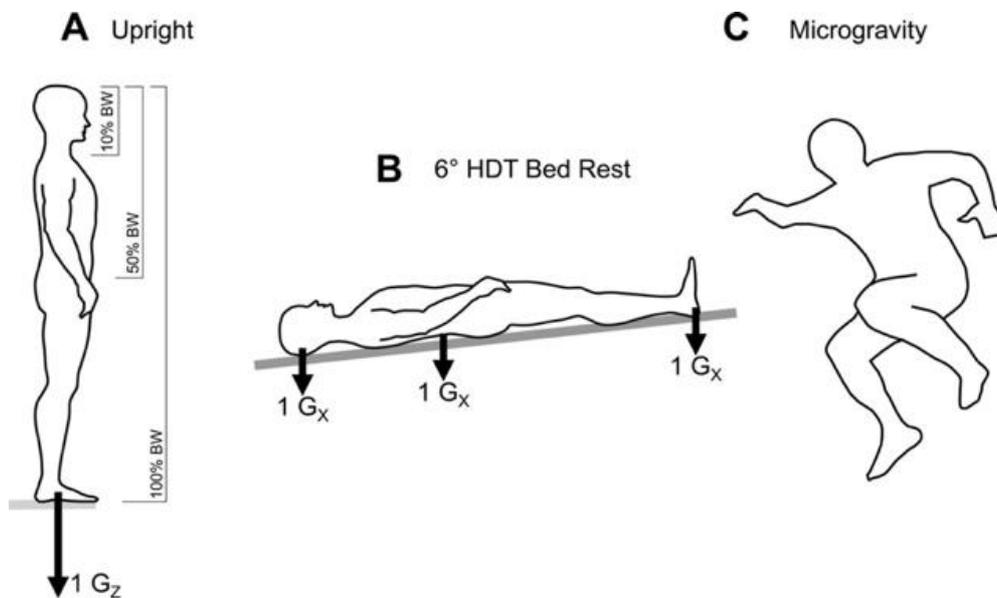


Figure 20: Représentation des vecteurs de gravité. A. Posture verticale sur Terre, vecteur de 1 G_z de la tête aux pieds avec pression hydrostatique. B. Durant HDBR, le vecteur G_z est perdu, le corps s'adapte à un vecteur G_x . C. Dans l'espace, aucun vecteur de gravité et le corps s'adapte aux conditions de microgravité. (Hargens & Vico 2016)

Le HDBR provoque un transfert liquidien des membres inférieurs vers la partie thoraco-céphalique, en raison de la perte du gradient hydrostatique. Cela va perturber les systèmes cardio-vasculaire et endocrinien avec pour conséquence une natriurèse augmentée ce qui engendre une

diminution du volume plasmatique d'environ 15% (Convertino, 1995). Un alitement prolongé induit logiquement une forte inactivité physique globale associée à la perte du vecteur Gz. Les membres inférieurs sont nettement moins recrutés et sollicités pour le maintien du poids corporel. Cela entraîne une diminution de la masse et de la force musculaire. Il est observé également une augmentation de l'excrétion de calcium et une diminution de son absorption ce qui aboutit à une balance calcique négative. Il y a donc une diminution de la densité osseuse couplée à une altération de l'architecture osseuse, principalement sur les os porteurs des membres inférieurs et de la colonne vertébrale. La diminution du travail à fournir contre la gravité entraîne un ralentissement du métabolisme basal et par conséquent une diminution des besoins énergétiques journaliers ainsi qu'une insulino-résistance musculaire. Enfin, la diminution des stimulus neurosensoriels globaux affecte les systèmes sensoriels et proprioceptifs tel que le vestibule et perturbe ainsi l'équilibre et la coordination des mouvements.

Durant la période réambulatoire suivant le HDBR, il est observé principalement une augmentation de l'incidence de l'hypotension orthostatique et des problèmes d'équilibre et de coordination (petits pas, pieds qui traînent) (Pavy-Le Traon et al. 2007). Le HDBR implique donc de très nombreuses modifications physiologiques (Tab.1), dépendantes des systèmes neuronaux, neuro-humoraux et humoraux. Ceux-ci sont affectés de manière similaire à un vol spatial.

	Space	Bed rest (HDBR)
Height	↑ ± 1.3 cm	↑ ± 1.0 cm
Body mass/weight	↓ 3-4%	↓ 2-4%
Maximal aerobic capacity	Not measured	↓ 25%
Plasma volume	↓ 10-15%	↓ 10-15%
Urinary calcium	↑	↑
Bone density	↓ 1.6%/month	↓ 0.5-1%/month
Absorption of Ca from Gut	↓	↓
Renal stone risk	↑	↑
Muscle mass	↓	↓
Muscle strength	↓	↓
Insulin resistance	↑	↑
Nausea/sickness/vertigo	None 35% Severe 7% Moderate 23% Mild 35%	Vertigo 10% Nausea rarely present
	Post-flight	Post-bed rest
Maximal aerobic capacity	↓ ±12%	↓ 20-25%
Orthostatic hypotension	↑	↑
Balance/stability	↓	↓
Coordination/gate	Poor/wide	Poor

Tableau 1 : Changements physiologiques induits par un vol spatial et au cours d'un HDBR.
(Pavy-Le Traon et al. 2007)

Malgré toutes les similitudes énumérées ci-dessus, le modèle du HDBR montre certaines limites. En effet, il n'intègre pas la phase de décollage d'un vol spatial qui engendre un fort stress, de l'anxiété, de l'excitation et de l'hypergravité lors de la poussée des moteurs (de rares études ont inclus une phase d'hypergravité à leur protocole). Le sujet est dans un lit mais peut tout de même effectuer certains mouvements comme se mettre sur les coudes pour manger, boire, faire sa toilette... Cela entraîne des contractions des muscles du cou et stimule les détecteurs d'accélération et de rotation situés dans l'oreille interne. De plus, une très grande surface de tissu cutané est en contact direct du lit et subit des compressions permanentes par le vecteur Gx ce qui induit là encore des stimulus sensoriels (Hargens & Vico 2016). Les sujets ne sont pas soumis à un isolement social extrême car de nombreuses personnes les encadrent de façon continue (médecins, infirmières,

scientifiques ...) et les expériences scientifiques sont sources de stimulations cognitives et de divertissement. Enfin, le rythme circadien n'est pas modifié et les radiations cosmiques sont absentes. A l'heure actuelle, les agences spatiales organisent des campagnes de HDBR, le plus souvent en coopération internationale. Cela permet d'étudier et de comprendre les mécanismes biologiques qu'on observe en impesanteur mais également de tester des contremesures pour lutter contre ces effets néfastes. Le modèle de HDBR n'est donc pas un modèle parfait en tout point mais cependant très fidèle de la réalité d'un vol spatial essentiellement d'un point de vue cardiovasculaire et musculo-squelettique.

B. Modèle d'immersion sèche

La méthode d'immersion, outil permettant d'étudier les effets physiologiques d'un vol spatial sur Terre, a été développée par la communauté scientifique russe avant les années 1970. La première méthode fût l'immersion dite humide, c'est-à-dire avec un sujet placé directement dans un bain d'eau. La limite majeure de cette technique est la très courte durée du protocole (6-12 heures). Diverses tentatives de prolongement du temps d'immersion furent testées, notamment le recours à des solutions de chlorure de sodium isotonique ou hypertonique dans le milieu d'immersion. Elles furent abandonnées en raison de la macération de la peau et la technique d'immersion humide laissa place à l'immersion sèche (Navasiolava et al. 2011). En effet, l'immersion sèche (DI, Dry Immersion) se révèle être plus simple d'utilisation tout en permettant des expérimentations plus longues. Les premiers protocoles d'immersion sèche ont été réalisés en 1970 en Russie et principalement utilisés par des équipes scientifiques russes (Grigor'ev et al. 2004; Kozlovskaja 2008; Shulzhenko et al. 1976). Seules quelques équipes non russes ont travaillé avec ce modèle (Clément & Pavy-Le Traon 2004; Iwase et al. 2000). Les premières expériences ont duré 10 heures, puis allongées à 3, 7, 28 et même 56 jours consécutifs (Shulzhenko et al. 1976). A titre comparatif, le plus long protocole d'étude d'alitement prolongé est de 370 jours et mené sous l'ancien régime Soviétique (Leach Huntoon et al. 1998).

Ce modèle de DI consiste à placer un sujet à l'horizontal dans un bain d'eau de 2,2m de long, 1,1m de largeur et 0,85m de profondeur. Le sujet est isolé d'un contact direct avec l'eau (d'où le terme immersion « sèche ») au travers d'un tissu élastique imperméable accroché sur tout le périmètre du bain (Navasiolava et al. 2011) (*Fig.21*). D'un point de vue fonctionnel, le bain est équipé d'un ascenseur permettant d'immerger et d'émerger le sujet en toute sécurité. Ce dernier, vêtu de vêtements légers et confortables et recouvert d'un drap en coton, est allongé à l'horizontale sur le tissu étanche avec l'ascenseur en position haute, c'est-à-dire hors de l'eau. Le sujet est ensuite lentement immergé via l'ascenseur et l'eau se propage tout autour de lui dans chaque pli que forme le tissu étanche. Le sujet est ainsi en suspension dans la masse d'eau assimilée à un système de flottaison. Selon les différents protocoles expérimentaux, la profondeur d'immersion du sujet peut varier soit jusqu'au niveau du cou soit au niveau de la ligne imaginaire qui relie les deux aisselles. La tête et les bras sont ainsi continuellement hors de l'eau, facilitant le quotidien des sujets en leur permettant de pouvoir manger, lire... mais également de pouvoir réaliser les diverses expérimentations scientifiques. Le sujet est autorisé à être émergé 15 minutes chaque jour pour réaliser sa toilette. La température du bain est ajustée entre 32 et 34,5°C pour maintenir un confort thermo-neutre au sujet (Kozlovskaja 2008; Shulzhenko et al. 1976). Enfin, une surveillance médicale constante du sujet durant toute la période du protocole d'immersion est requise.

Ce modèle de DI est donc un modèle validé pour mimer les conditions d'impesanteur et ainsi induire de manière très rapide des modifications physiologiques telles que le déconditionnement des systèmes cardio-vasculaire et musculo-squelettique. Lorsque le sujet est en position de flottaison horizontale dans l'eau, les forces de pression sont distribuées également sur toute la surface du corps. C'est cette absence de support mécanique sur des zones spécifiques qui crée un état proche de l'impesanteur. Cela induit des changements physiologiques dus à la sévère diminution des influx sensoriels perçus, notamment une suppression des afférences issues des zones de supports plantaires aboutissant à une diminution drastique de l'activité et de la

stimulation des muscles posturaux (Gevlich et al. 1983; Grigor'eva & Kozlovskaja 1983; Kozlovskaja 2008; Miller et al. 2004). La DI induit une forte inactivité physique qui se caractérise par une hypokinésie et une hypodynamie, qui sont respectivement une réduction de l'activité motrice et une diminution de la charge musculaire posturale. La réduction de l'activité musculaire normale entraîne la diminution du stress imposée aux muscles et aux os provoquant ainsi la diminution du tonus et de la tension musculaire (Grigor'ev et al. 2004; Kozlovskaja et al. 1984). La compression hydrostatique permanente appliquée sur les tissus superficiels et les vaisseaux diminue la capacité vasculaire périphérique, ce qui entraîne une réduction du volume vasculaire de la peau et une augmentation de la réabsorption trans-capillaire (mouvements liquidiens du milieu interstitiel vers l'espace intravasculaire) (Miki et al. 1989). Ces modifications induisent un transfert liquidien central. La pression hydrostatique augmente avec la profondeur d'immersion du sujet et agit ainsi d'avantage sur les membres inférieurs. Les pressions internes sont quant à elles contrebalancées par celles de l'eau environnante. Cette compression non uniforme induit donc une redistribution des liquides vers le pôle thoraco-céphalique et s'accompagne de répercussions cardio-vasculaires observées lors d'un alitement prolongé tête déclinée.



Figure 21 : Sujet prêt à être immergé (image de gauche) et durant l'immersion sèche (image de droite). (CNES, 2015)

De manière générale, les sujets décrivent la période initiale de DI comme « confortable » (Iwase et al. 2000; Shulzhenko et al. 1976). Après 6 à 8 heures et la mise en place du nouvel état de distribution liquidienne dans la partie thoracique, les sujets se plaignent de maux de tête et de difficultés à respirer avec une obstruction nasale. Il est également observé dans le même temps des douleurs dorsales (probablement dues à la diminution du tonus des muscles posturaux car les sujets les plus athlétiques en souffrent le plus) qui tendent à s'atténuer à partir du 2^{ème} ou 3^{ème} jour d'immersion. Des perturbations du sommeil, de l'appétit ainsi que des diarrhées ont également été rapportées dans plusieurs expérimentations (Fomin et al. 1985; Shul'zhenko et al. 1984a). Enfin, lors d'études réalisées dans un bain contenant plusieurs sujets, certains d'entre eux ont signalé des symptômes du mal des transports pendant les mouvements d'eau induits par les autres sujets.

V. Résumé

- Sur Terre, la force de gravité induit une pression verticale G_z de $1g$ de façon permanente qui n'est plus présente dans l'espace. Cela implique des changements de pression et de force appliquées sur le corps et par conséquent de nombreuses adaptations physiologiques.
- Tous les systèmes physiologiques de l'organisme subissent des perturbations et des adaptations à l'absence de pression verticale. Les systèmes musculo-squelettique, cardio-vasculaire, nerveux, endocrinien, somesthésique et même psychologique sont touchés.
- Pour éviter une dégradation trop importante du capital santé des astronautes au cours de vols spatiaux de longue durée, les agences spatiales scientifiques utilisent des modèles de simulation des effets de l'impesanteur au sol. Ils permettent l'étude des processus de désadaptation mais également la recherche de contremesures.
- Le modèle d'alitement prolongé tête déclinée à -6° (HDBR) induit une réduction du vecteur gravité verticale G_z sans supprimer la force de pression horizontale G_x appliquée sur toute la longueur du corps. Cela induit une inactivité physique globale et un transfert liquidien vers le pôle thoraco-céphalique qui auront de sévères répercussions sur l'organisme.
- Le modèle d'immersion sèche a quant à lui, en plus d'induire les mêmes effets que le HDBR, la particularité de supprimer la force de pression horizontale G_x , ce qui se traduit par une perte quasi totale des afférences somesthésiques tout le long du corps (cela est dû à la flottaison du sujet).
- Un vol dans l'espace ou l'utilisation de ces modèles de simulation engendrent un déconditionnement cardio-vasculaire en partie dû à la perte du gradient hydrostatique. Cela se traduit à terme par une augmentation de la fréquence cardiaque au repos et une diminution de la capacité aérobie.
- Entre 20 et 40 % des astronautes présentent une intolérance orthostatique à leur retour sur Terre. Cette dernière est probablement d'origine multifactorielle, engendrée notamment par l'hypovolémie, le remodeling cardio-vasculaire et les perturbations neuro-vestibulaires instaurées durant la période d'exposition à l'impesanteur.
- Lors d'un séjour en impesanteur, l'absence de gravité entraîne une réinterprétation centrale des entrées otolithiques sous forme de translation de la tête ce qui participe probablement à l'apparition du mal de l'espace, d'une désorientation spatiale et de troubles posturaux lors du retour sur Terre (déconditionnement neurosensoriel).

MATÉRIELS & MÉTHODES

Étude 1 :

Immersion sèche de 3 jours

Le protocole d'étude d'immersion sèche a été mené conformément aux principes établis par la 18^{ème} assemblée médicale mondiale (Helsinki, 1964) et a été approuvé par le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-mer 1.

Les participants ont été informés de tous les aspects pertinents de l'étude clinique. Ils ont rempli un formulaire de consentement signé de leur main et de celle du représentant légal ayant mené la discussion sur le consentement éclairé de l'étude. Chaque volontaire a gardé le droit de se retirer du protocole à tout moment sans justification. L'ensemble des participants ont été indemnisés pour la participation à l'ensemble de l'étude.

I. Sujets volontaires

Douze hommes adultes en bonne santé (moyenne \pm écart-type : 32 ± 4.8 ans, 177.9 ± 6.7 cm ; 74.8 ± 1.5 Kg) ont participé à l'étude de 3 jours d'immersion sèche (Tab.2)

Sujets	Age (ans)	Taille (cm)	Poids (kg)	Indice de masse corporelle (kg/m ²)
A	39	167	68,5	24,6
B	39	183	87,3	26,1
C	34	172	76,0	25,7
D	36	183	71,0	21,2
E	33	184	73,8	21,8
F	26	174	71,8	23,7
G	30	174	67,5	22,3
H	28	182	80,8	24,4
I	34	189	86,6	24,2
J	26	178	70,5	22,3
K	30	180	77,1	23,8
L	26	169	67,0	23,5

Tableau 2 : Données anthropométriques des 12 sujets participant au protocole de 3 jours d'immersion sèche.

La sélection s'est déroulée en deux phases. Premièrement, une sélection préliminaire sur la base des dossiers d'application, comprenant d'abord un questionnaire sur le mode de vie du sujet,

son parcours scolaire et son expérience professionnelle ; et un deuxième questionnaire médical sur les antécédents médicaux personnels et familiaux. Secondement, une séance de sélection comprenant des examens cliniques et paramédicaux a été effectuée lorsque les enquêtes ont été menées (Clinique spatiale MEDES). Après vérification des résultats des tests, tous les critères d'inclusion ont été vérifiés.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Volontaire masculin en bonne santé
- Age entre 20 à 45 ans
- Ne pas présenter de poids excessif ni de minceur excessive avec un Indice de Masse Corporel (IMC : poids (kg) / hauteur (m²)) entre 20 et 26
- Taille entre 158 cm et 190 cm
- Aucun antécédent personnel ni familial de maladies chroniques ou aiguës ou de troubles psychologiques susceptibles d'affecter les données physiologiques et/ou de créer un risque pour le sujet pendant l'expérience
- Niveau de condition physique spécifique :
 - Âge <35 ans : 35 ml / min. / kg <VO₂max <60 mL.Min⁻¹.kg⁻¹
 - Âge > 35 ans : 30 ml / min. / kg <VO₂max <60 mL.Min⁻¹.kg⁻¹
- Actif et indemne de toutes pathologies orthopédique, musculo-squelettique et cardio-vasculaire
- Non-fumeurs
- Ne pas consommer d'alcool, pas de toxicomanie et aucun traitement médical
- Couvert par un système de sécurité sociale
- Signer le consentement de l'information
- Libre de tout engagement pendant l'étude

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Antécédent d'intolérance orthostatique
- Troubles du rythme cardiaque
- Douleurs chroniques du dos
- Historique de hernie hiatale ou de reflux gastro-œsophagien
- Historique de dysfonctionnement thyroïdien, de calculs rénaux, de diabète, de migraine
- Enregistrements antérieurs de thrombophlébite, antécédents familiaux de thrombose ou réponse positive de dépistage de la thrombose (anti thrombine III, S- protéine, protéine C, mutation de Leiden du facteur V et mutation 20210 du gène de la prothrombine)
- Résultats d'écho-doppler anormaux pour les membres inférieurs
- Historique de claustrophobie
- Historique de maladies musculaires et osseuses génétiques
- Densité minérale osseuse : T-score ≤ -1.5 sur la hanche
- Présence de matériel d'ostéosynthèse et d'implants métalliques
- Historique de problèmes de genou ou chirurgie articulaire / jambe cassée
- Administration de sang (plus de 8 mL/kg) dans une période de 8 semaines ou moins avant le début de l'expérience
- Contre- indication à la lidocaïne
- Régime alimentaire spécial, végétarien ou végétalien
- Allergie alimentaire
- Positif à l'un des tests suivants : HVA IgM (hépatite A), antigène HB (hépatite B), anticorps anti-HVC (hépatite C), anticorps anti-VIH1 + 2
- Fenêtre acoustique thoracique inappropriée
- Refuse de donner l'autorisation de contacter son médecin généraliste
- Historique d'incarcération

- Sujet qui, selon le jugement de l'enquêteur, est non conforme à l'étude, ou incapable de coopérer en raison d'un problème de langue ou d'un mauvais développement mental
- Sujet d'étude ayant perçu plus de 4500 euros dans les 12 mois pour être un sujet de recherche
- Sujet soumis à une tutelle ou à une cotutelle

Les sujets ont été logés, par pair, pendant 8 jours consécutifs au sein de la clinique spatiale MEDES à Toulouse.

II. Protocole d'étude

Le protocole a duré 8 jours et s'est décomposé de la manière suivante : une période de contrôle ambulatoire de 3 jours (période Baseline Data Collection, de BDC-3 à BDC-1), suivie de 3 jours d'immersion sèche (période Dry Immersion, de DI 1 à DI 3) et enfin de 2 jours de réhabilitation (période Recovery, de R+0 à R+1) (Tab.3).

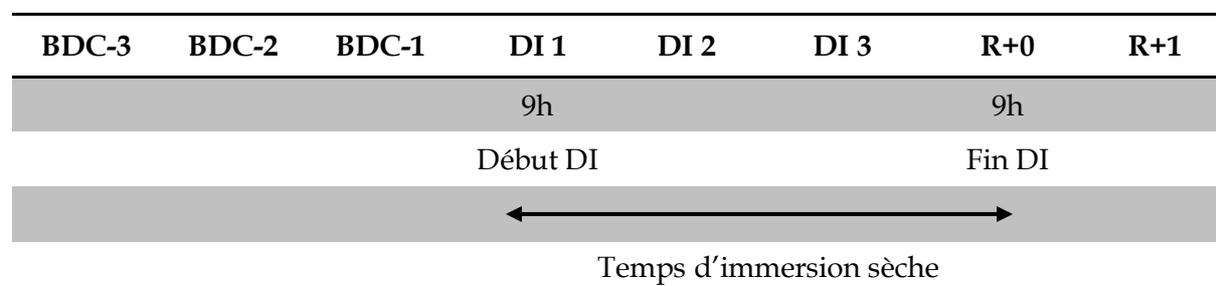


Tableau 3: Protocole du déroulement global de l'immersion sèche.

La mise en place des sujets volontaires dans les bains à immersion a débuté en DI 1, après le petit déjeuner, à 9 heures. Le test de redressement passif, synonyme de fin d'immersion, a eu lieu à R+0, à 9 heures également. Au cours de la période d'expérimentation, les sujets ont été soumis à une surveillance vidéo continue pour s'assurer de leur conformité dans la bonne position. Pendant les périodes BDC et R, les sujets sont restés dans leurs chambres. La caféine, le chocolat, les

médicaments (paracétamol autorisé si nécessaire), le tabagisme, le grignotage et l'alcool n'étaient pas autorisés. Les apports caloriques (160% du taux métabolique basal en pré et post immersion et 130% durant l'immersion) et hydriques (entre 35 et 50 mL/kg/jour) ont été contrôlés par des diététiciens. Les sujets ont reçu trois repas principaux (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) et une collation par jour (après-midi). Les repas ont été définis par le nutritionniste du MEDES, fournis par l'hôpital de Toulouse et livrés aux sujets par les assistants de santé sous la supervision du nutritionniste du MEDES. Les sujets devaient finir leur plateau repas. Dans le cas où ils ne le faisaient pas, les restes ont été pesés à nouveau pour enregistrer la quantité ingérée avec le maximum d'exactitude. L'apport du dîner a été adapté en tenant compte des éventuels restes de déjeuner, de petit-déjeuner et de collations. Les repas ont été distribués à 8h00 (prélèvement urinaire et prise des constantes physiologiques à jeun telles que la température corporelle, la pression artérielle et la fréquence cardiaque), 12h00, 16h00 et 19h00. La majorité des mesures acquises durant les différentes expérimentations étaient non invasives à l'exception des biopsies musculaires et ont été menées dans un environnement à température contrôlée (environ 21°C).

III. Protocole expérimental : head down neck flexion

Le protocole expérimental utilisé lors de cette étude est celui de la méthode du head-down neck flexion (HDNF) ou manœuvre de flexion de cou. Cette technique permet d'observer les effets de la stimulation mécanique des récepteurs otolithiques et des muscles toniques du cou sur le contrôle cardio-vasculaire (Normand et al. 1997). Pour cela, deux conditions de corps randomisées ont été utilisées : les décubitus ventral et latéral droit.

Au cours de l'étude de DI, l'expérimentation a été réalisée deux fois sur la totalité des sujets : à BDC-2 et à R + 0 (durant les 6 heures qui ont suivi le lever). Aucun test n'a été réalisé en période d'immersion par incompatibilité avec l'environnement que représente le bain. Chaque sujet a été étudié dans les deux positions du corps sur une table d'examen spécialement conçue pour soutenir

le cou en extension et également permettre une flexion passive de ce dernier. Le support de tête a été ajusté pour placer le cou en extension dans l'axe du corps, sans rotation. Après que les divers brassards et capteurs ont été mis en place, les sujets restaient en position de repos, immobiles avec les yeux fermés et la tête en extension pendant dix minutes puis les mesures ont commencé et l'ordre de passage de la position de corps a été randomisé. Lors de chaque changement de position de corps, un délai de dix minutes de repos a été respecté. La PA et la Fc ont été moyennées sur 2 minutes en position de référence (cou en extension), puis 2 minutes en flexion de cou, puis de nouveau 2 minutes en position de référence. Au cours de ces trois phases, le débit sanguin dans le membre inférieur a été mesuré deux fois à 1 minute d'intervalle (Fig.22). Le passage de l'extension à la flexion de cou s'est effectué de manière passive par l'expérimentateur. Les sujets ont eu l'autorisation d'ouvrir les yeux exclusivement lors du changement de position de corps.

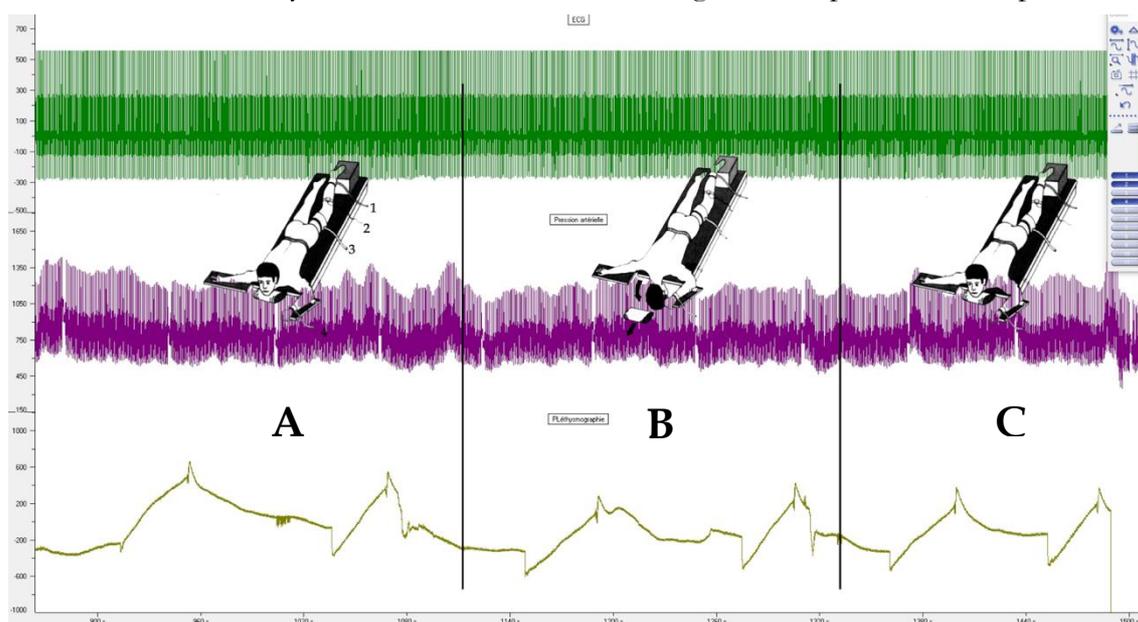


Figure 22 : Capture d'écran de données brutes d'acquisition couplée à un schéma synoptique illustrant la flexion passive de cou lors du HDNF. (adapté à partir de Essandoh, Duprez and Shepherd, 1988). A : tête en extension ; B : tête en flexion ; C : tête en extension. 1 : brassard d'occlusion à la cheville (250mmHg) ; 2 : jauge de contrainte en indium-gallium ; 3 : brassard d'occlusion à la cuisse (50mmHg) ; 4 : Finometer pour pression artérielle. L'expérimentation a été également réalisée en décubitus latéral droit.

IV. Protocole expérimental : stimulation des barorécepteurs

carotidiens

Les sujets ont été placés en position assise sur une chaise d'examen pendant au moins 10 minutes avant de commencer les mesures. Pendant cette période de repos, tous les capteurs de mesures ont été mis en place. Après cette période, la tête des sujets a été placée de façon à ce qu'ils aient le cou légèrement en extension afin de pouvoir placer le collier de pression de stimulation des barorécepteurs carotidiens autour de leur cou. Avant de commencer les premières stimulations, les sujets ont dû fermer les yeux et ne pas bouger la tête. Ensuite, 7 à 8 séries de stimulations des barorécepteurs carotidiens ont été appliquées. Un intervalle de 1 minute a été respecté entre chaque série de stimulations. Ce test a également été réalisé deux fois durant le protocole de DI, à BDC-2 et R+0.

V. Collier de stimulation des barorécepteurs carotidiens

Le contrôle de la Fc et de la PAM par le baroréflexe carotidien a été étudié en utilisant le protocole d'application de trains de pressions négatives et positives. Les pressions ont été appliquées au niveau du cou par l'intermédiaire d'une chambre étanche, réalisée en plomb flexible, couvrant les deux-tiers antérieurs du cou, s'étendant de la mandibule au sternum des sujets (Fig.23). Cette chambre dérive de celle utilisée par (Eckberg 1976). Les pressions positives et négatives ont été créées par deux moteurs d'aspirateur couplés à trois valves solénoïdes permettant d'appliquer rapidement une pression puis de retourner à la valeur de pression atmosphérique. A la fin d'une expiration normale, glotte ouverte, 12 stimulations consécutives (allant de +40 à -80 mmHg), d'une durée de 300 ms chacune ont été appliquées à l'intérieur de la chambre précisément 50 ms après chaque pic R détecté sur l'ECG du sujet, pour obtenir les réponses maximales du baroréflexe. Entre chaque stimulation de 300 ms, la pression à l'intérieur de la chambre retournait à la valeur de pression atmosphérique pour créer un stimulus pulsatile. La pression générée dans la chambre

étanche, correspondant à la pression appliquée sur la région des sinus carotidiens, a été mesurée par un capteur de pression placé au sein même de la chambre. Le sujet a été placé en apnée expiratoire, glotte ouverte, juste avant le départ de la stimulation. Au moins six trains de pressions ont été réalisés avec une latence d'au moins une minute entre chaque train. La pression estimée au niveau des sinus carotidien (ECSP) a été calculée par la soustraction de la valeur de pression appliquée dans la chambre à la valeur de la PAM juste avant le début du train de stimulations. Les courbes des réponses cardiaque et vasculaire du baroréflexe carotidien ont été définies par 9 points de mesure de la Fc et de la PAM correspondant à 4 pressions positives et 5 pressions négatives (+40, +20, +10, +2, -2, -10, -20, -40, -80 mmHg) appliquées dans la chambre (Ogoh, Fadel, et al. 2003). Les paramètres de chaque courbe ainsi obtenue ont ensuite été moyennés pour obtenir la courbe moyenne pour chaque sujet.

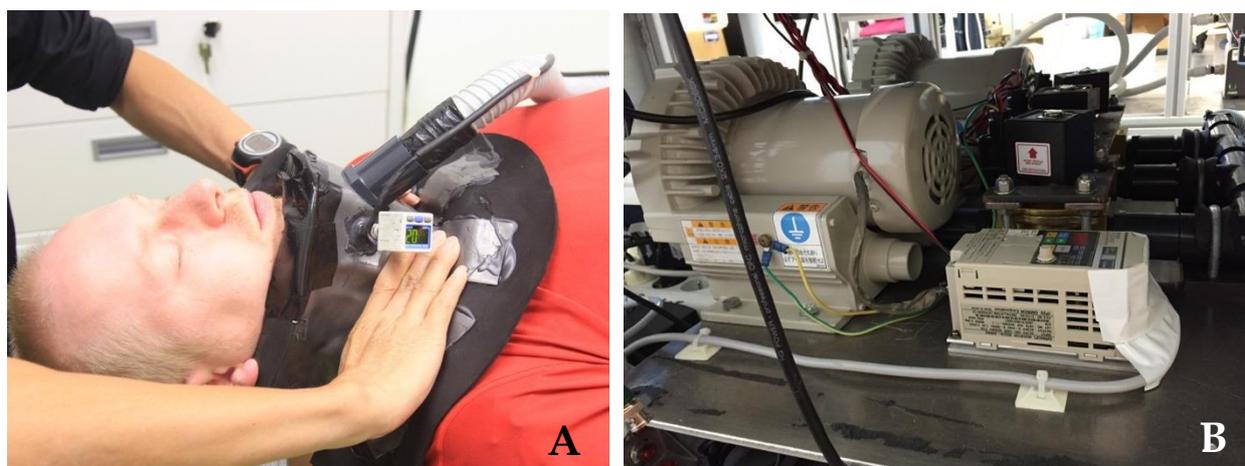


Figure 23 : Photographies de notre système de stimulation des barorécepteurs carotidiens.

A. Sujet portant la chambre étanche permettant d'appliquer des pressions positives et négatives autour du cou. B. Système de moteurs et de valves solénoïdes permettant de créer les pressions positives et négatives sous forme de train de stimulations rapides en repassant à la pression atmosphérique entre chaque créneau de pression.

VI. Fréquence cardiaque et pression artérielle

Les mesures continues de la PA ont été obtenues à l'aide d'un moniteur de pression artérielle automatique (Finometer Pro, FMS, Pays-Bas) dont le capteur a été placé sur le majeur de la main droite. Cet appareil possède un système de correction hydrostatique mesurant, en temps réel, la différence de hauteur entre le cœur et le capteur situé au niveau du doigt. De plus, notre système possède un brassard additionnel permettant une calibration ponctuelle des mesures de la pression artérielle que nous avons utilisé pour chaque sujet lors de la mise en place des différents capteurs et lors de chaque changement de position de corps. Les valeurs de pression ainsi que la détection des variations de pression fournies par ce type d'appareil ne diffèrent pas significativement de celles mesurées directement dans l'artère radiale (Lindqvist 1995; Parati et al. 1989). Ultérieurement, la PAM a été obtenue par intégration du signal de PA.

Concernant la Fc, elle a été enregistrée via un ECG et une dérivation MC5 (PsychLab EKG, UK).

VII. Volumes sanguin et plasmatique

Les volumes sanguin et plasmatique ont été estimés à l'aide de la méthode optimisée de réinspiration du monoxyde de carbone (Schmidt & Prommer 2005; Prommer & Schmidt 2007). Cette technique consiste, en premier lieu, à réaliser un prélèvement sanguin dans une veine antécubitale. Les sujets ont ensuite été connectés par la bouche à un spiromètre et ont commencé la procédure de réinspiration : après une expiration complète, les sujets ont inhalé complètement un sachet de 3L contenant de l'oxygène pur. Un bolus d'environ 70 mL de CO a été appliqué simultanément. Au bout de 10 secondes de retenue de la respiration, les sujets ont continué de respirer par l'embout buccal jusqu'à ce que 2 minutes de réinspiration de CO soient terminées. 5 minutes après la fin de la réinhalation, un deuxième échantillon de sang a été prélevé. Des analyses

de gaz sanguins et de numération sanguine ont ensuite été immédiatement effectuées. À partir de la différence de concentration en carboxyhémoglobine avant et après la réinhalation, le volume de CO, la capacité de liaison de l'hémoglobine pour le CO et la masse totale d'hémoglobine peuvent être dérivés.

Les mesures ont été réalisées le matin avant le petit-déjeuner et l'immersion à DI 1 et immédiatement à la fin de l'immersion à R+0, en position couchée.

VIII. Débit sanguin et résistances vasculaires dans la jambe

Le débit sanguin dans la jambe a été mesuré au niveau du mollet gauche par la technique de pléthysmographie à jauge de contrainte (Hockanson EC6, USA) (Fig.24). Une jauge de contrainte en indium-gallium a été placée autour du mollet du sujet au niveau de sa circonférence maximale (Greenfield et al. 1963). La taille de la jauge a été adaptée au diamètre du mollet. Un brassard d'occlusion veineuse a été placé à la racine de la cuisse et gonflé automatiquement à 50 mmHg à chaque mesure à l'aide d'un compresseur ; le but étant de bloquer le retour veineux du membre inférieur vers le tronc. Un second brassard d'occlusion a été placé au niveau de la cheville et gonflé à une pression de 250 mmHg dans le but de bloquer la circulation artérielle vers le pied et ainsi séquestrer le sang dans la jambe. Le débit sanguin dans le mollet (Calf BF), exprimé en $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$, a ensuite été calculé en déterminant le coefficient de pente des courbes enregistrées par la pléthysmographie. Seule la partie initiale de la courbe a été utilisée pour le calcul de pente. Les résistances vasculaires dans le mollet (Calf VR) sont ensuite déduites du calcul suivant (Levine et al. 1994).

$$\text{Calf VR} = \text{pression artérielle moyenne} / \text{débit sanguin dans la jambe}$$



Figure 24 : Photographie illustrant la mesure de débit sanguin dans la jambe en décubitus latéral droit via la technique de pléthysmographie. Les deux brassards d'occlusion ainsi que la jauge de contrainte sont mis en place et prêts pour la mesure.

IX. Analyse des données et statistiques

Toutes les données ont été enregistrées et analysées sur un ordinateur possédant un logiciel d'acquisition et d'analyse des signaux biomédicaux (Notocord Hem 4.2, France).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un logiciel de statistique traditionnel (Sigma Stat 3.5, Systat Software, USA) et les résultats ont été considérés comme significativement différents uniquement si $P \leq 0.05$. Tous les résultats sont représentés sous forme de moyenne \pm erreur-type.

A. Head down neck flexion

Les mesures de Calf BF enregistrées deux fois pour chaque position de cou ont été moyennées pour obtenir une seule valeur de Calf BF pour chaque position de cou (flexion et extension). Nous avons ainsi obtenu une valeur moyenne pour chaque paramètre cardio-vasculaire (Fc, PAM, Calf BF et Calf VR) pour chacune des conditions testées (décubitus ventral avec le cou en flexion ou extension et décubitus latéral droit avec le cou en flexion ou extension). Lorsque les

sujets sont en décubitus latéral droit, la différence calculée entre les valeurs en extension et en flexion de cou représente l'effet du changement des afférences des mécanorécepteurs des muscles du cou sur le système cardio-vasculaire (réactivité de cou) car la stimulation otolithique reste identique entre les deux positions de tête. Lorsque les sujets sont en décubitus ventral, la différence représente l'effet du changement des afférences des mécanorécepteurs des muscles du cou et des otolithes sur le système cardio-vasculaire (réactivité de cou et des otolithes).

Concernant l'analyse statistique, les valeurs moyennes de PAM, Fc, Calf BF et Calf VR, en flexion et extension de cou pour chaque position de corps, ont été analysées par un test des rangs signés de Wilcoxon car la normalité n'a pas été respectée pour permettre l'utilisation d'un test-t apparié. Les données de variation de Fc, PAM, Calf BF et Calf VR dans les deux positions de corps ont été comparées à l'aide d'un test des rangs signé de Wilcoxon pour la même raison.

B. Stimulation des barorécepteurs carotidiens

Les courbes des réponses cardiaque et vasculaire ont été modélisées sous Sigma Plot 10.0 (Systat Software, USA) en traçant les courbes de la MAP (PAM) et de la HR (Fc) en fonction de l'ECSP. Chaque courbe a été adaptée au modèle logistique décrit par (Kent et al. 1972). Cette fonction prend en compte l'équation :

$$\text{HR ou MAP} = A_1 \{1 + \exp[A_2(\text{ECSP} - A_3)]\}^{-1} + A_4,$$

Dans celle-ci, A_1 est la gamme de réponse, A_2 est la pente de la courbe, A_3 est le point centré correspondant à la pression au niveau de la carotide pour laquelle les réponses pressives et dépressives sont égales, A_4 est la réponse minimale et l'ECSP est la pression estimée au niveau de la carotide, correspondant à la MAP pré-stimulus à laquelle est soustrait la valeur de pression dans la chambre étanche. Les valeurs obtenues pour chaque sujet ont été ajustées à ce modèle par une régression non linéaire des moindres carrés (utilisant un algorithme de Marquardt-Leven-Berg)

(Potts et al. 1993). Le gain de la courbe de réponse est obtenu à partir de la première dérivée de la fonction logistique de Kent et le gain maximal (G_{\max}) correspond à la valeur de ce gain au niveau du point centré (A_3). Le seuil ($ECSP_{thr}$) de la réponse est le point où plus aucune augmentation de la variable (MAP ou HR) n'est obtenue malgré la diminution de l'ECSP et la saturation ($ECSP_{sat}$) correspond au point pour lequel plus aucune diminution de la variable n'apparaît alors que l'ECSP augmente. La différence entre le seuil et la saturation de la courbe définit la plage de fonctionnement du baroréflexe (Fig.25).

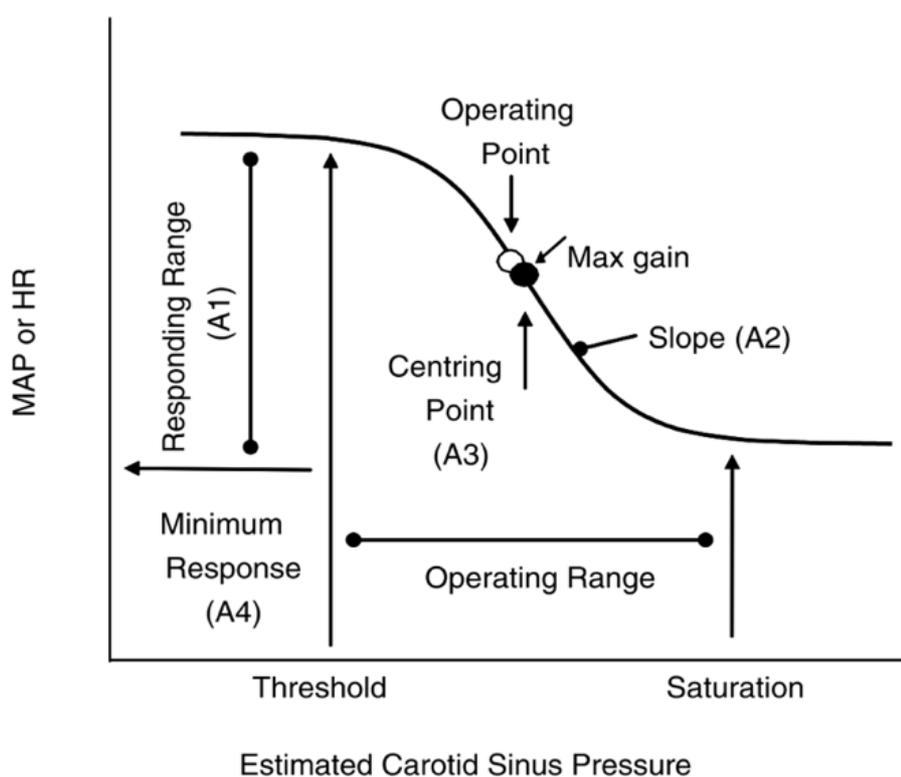


Figure 25 : Modèle schématique de la courbe de réponse du baroréflexe carotidien avec ses différents paramètres opérationnels. (Raven et al. 2006)

D'un point de vue de l'étude statistique, chaque paramètre (A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , $ECSP_{thr}$, $ECSP_{sat}$ et G_{\max}) décrivant les courbes moyennes des réponses cardiaque et vasculaire a été comparé entre les différentes périodes d'expérimentations à l'aide d'un test d'analyse de variance pour les mesures répétées (RM ANOVA) associé à un test post' hoc de Tukey.

Étude 2 :

Alitement prolongé déclive de 60 jours

Avant de prendre part à l'étude d'alitement prolongé tête déclive de 60 jours, tous les participants ont donné leur consentement écrit. Ces derniers ont été approuvés par le comité d'éthique de la « Northern Rhine Medical Association », basé à Düsseldorf en Allemagne, ainsi que par l'office fédérale de protection des personnes contre les radiations. L'ensemble des participants ont été indemnisés pour la participation à l'étude.

I. Sujets volontaires

Vingt-quatre hommes adultes en bonne santé (moyenne \pm écart-type : 29 ± 6 ans ; 181 ± 6 cm ; 77 ± 7 Kg) ont été recrutés pour participer au protocole de 60 jours d'alitement prolongé tête déclive. Au matin de HDT-1, les sujets ont été séparés de manière randomisée dans deux groupes distincts : un groupe contrôle (CTRL) ($n=11$; 28 ± 6 ans ; 181 ± 5 cm ; 76 ± 8 kg) et un groupe entraîné aux sauts (JUMP) ($n=12$; 30 ± 7 ans ; 181 ± 7 cm ; 77 ± 7 kg) (Tab.4).

Les critères de base pour le recrutement des sujets étaient les suivants : masculin, âge entre 20 et 45 ans, indice de masse corporelle entre 20-26kg/m², non-fumeur, pas de médicament, pas d'athlète compétiteur et pas d'antécédent de fractures osseuses. Après ce premier tri, les sujets retenus ont passé une première visite médicale pour exclure certaines pathologies telles que : hypertension chronique, diabète, obésité, arthrite, hyperlipidémie, hépatite A et C ainsi que des troubles de l'équilibre du calcium et du métabolisme osseux. Les sujets médicalement éligibles ont ensuite passé un test psychologique impliquant questionnaires et entretiens. La dernière étape du recrutement a consisté en un test d'absorption aux rayons X dans le but de mesurer la densité osseuse au niveau du fémur et de la colonne vertébrale lombaire. Sur 494 candidats volontaires, seuls 27 ont réussi l'intégralité des tests. Il a été retenu alors les 24 participants parmi ces derniers. Néanmoins, l'un d'entre eux (sujet T) a été rapidement exclu pour raisons médicales (mise en évidence d'extrasystole) au jour BDC-4.

Les sujets ont été logés pendant 89 jours dans les locaux du Envihab au sein de la DLR à Cologne (Allemagne).

Sujets	Age (ans)	Taille (cm)	Poids (kg)	CTRL	JUMP
A	25	185	84,3	X	
B	23	181	83	X	
C	22	177	68,7	X	
D	21	176	70,1		X
E	42	183	73,8		X
F	35	188,5	86,6	X	
G	34	186	67,8		X
H	26	188	76	X	
J	27	171	77		X
K	27	178	80	X	
L	29	169,5	67,3		X
M	28	172,5	67,7	X	
N	24	190	80,5		X
P	25	181	80		X
Q	35	181	68,4	X	
R	41	179	74,4		X
S	33	185	85,8		X
T	40	180	83,5		
U	22	180	83,5	X	
V	28	189	84,5		X
W	28	176	76,5	X	
X	31	178	79,5		X
Y	39	179	63,7	X	
Z	25	186	86		X

Tableau 4 : Données anthropométriques des 24 sujets participant au protocole de 60 jours d'alitement prolongé tête déclive.

II. Protocole d'étude

Le protocole de HDBR, d'une durée totale de 89 jours, s'est organisé de la même manière que celui décrit dans l'étude précédente sur la DI à l'exception de la durée de chaque phase. Il comprenait 15 jours de période BDC (de BDC-15 à BDC-1), 60 jours d'alitement prolongé tête déclive (période Head Down Tilt, de HDT 1 à HDT-60), et se terminait avec 14 jours de période Recovery (de R+0 à R+14) (Tab.5).

La mise en place des sujets volontaires dans un lit incliné à -6° a débuté en HDT-1 après le petit déjeuner, à 9 heures. La fin de l'alitement a eu lieu à R+0, à 9 heures également. Au cours de la totalité de la période d'inclusion, les sujets ont séjourné dans des chambres individuelles équipées de la télévision, du téléphone et d'un ordinateur avec un accès à internet. Ils ont également été soumis à une surveillance vidéo continue pour s'assurer de leur conformité dans la bonne position durant toute la période HDT. Les sujets n'avaient pas le droit d'élever leur tête à plus de 30° par rapport à l'horizontal et toutes contractions musculaires dynamique ou statique étaient strictement prohibées. Cette position a été maintenue durant toute la période HDT et ce, même lors des activités d'hygiène personnelle telles que la douche ou la toilette. De plus, une procédure de suivi médical standardisé, comprenant la prise des paramètres généraux de santé tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le volume urinaire, a été réalisée tous les matins à 6h30 à l'état à jeun. L'extinction des lumières était faite à 23h00. Pendant les périodes BDC et R, les sujets sont restés dans leurs chambres respectives où les apports caloriques (variable selon les phases) et hydriques (50 mL/kg/jour) étaient contrôlés par des diététiciens.

La majorité des mesures acquises durant les différentes expérimentations étaient non invasives à l'exception des biopsies musculaires et du MSNA. Les expériences ont été menées dans un environnement à température (20-23°C) et humidité (30-50%) contrôlées.

BDC-15 à BDC-1	HDT-1 à HDT-60	R+0 à R+14
	9h	9h
	Début HDBR	Fin HDBR

Tableau 5 : Protocole du déroulement global de l'alitement prolongé tête déclive.

III. Protocole d'entraînement

La méthode d'entraînement s'est déroulée sur un système de saut avec un siège de type luge (Fig.26) qui a été développé par Novotec Medical GmbH (Pforzheim, Allemagne). Il consiste en un cadre sur roues et un siège de type luge légère de 5 kg fixé à un rail des deux côtés du cadre. La construction permet au siège luge de glisser uniquement le long des rails. Le siège luge est attaché aux rails avec des sangles qui permettent un mouvement perpendiculaire au sens du mouvement ainsi qu'une certaine rotation (Fig.27). Le sujet est attaché au siège luge par deux sangles autour des épaules, permettant un mouvement naturel. La force qui tire le siège luge vers les plaques de force est générée par quatre cylindres à basse pression. Un cylindre peut générer 450 N à pleine capacité, c'est-à-dire que toute force comprise entre 0 et 1800 N peut être réglée en modifiant la pression des cylindres. Les forces de réaction au sol ont été enregistrées via deux plaques de force, et la position du siège luge a été enregistrée via un encodeur incrémental. Un moniteur de retour des données est placé au bas du système et a été utilisé pour fournir des données en direct (par exemple, une hauteur de saut ou une force maximale) pour chaque saut.

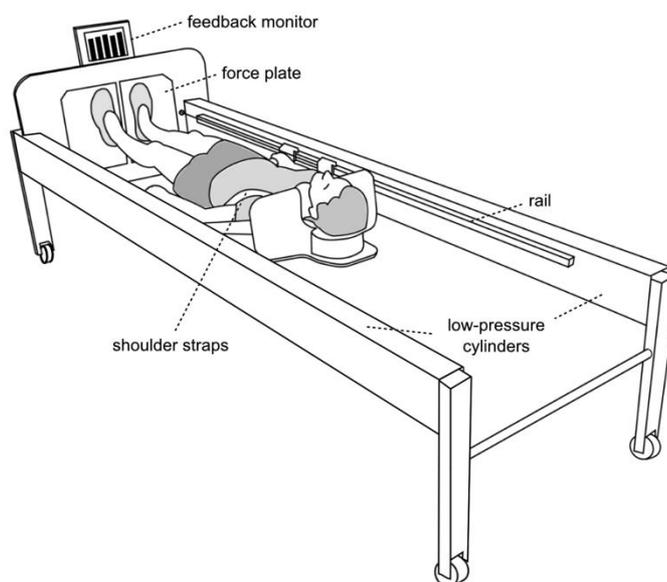


Figure 26 : Système de saut avec siège de type luge utilisé comme contre-mesure lors du HDBR de 60 jours à la DLR, Allemagne (Kramer et al. 2017).

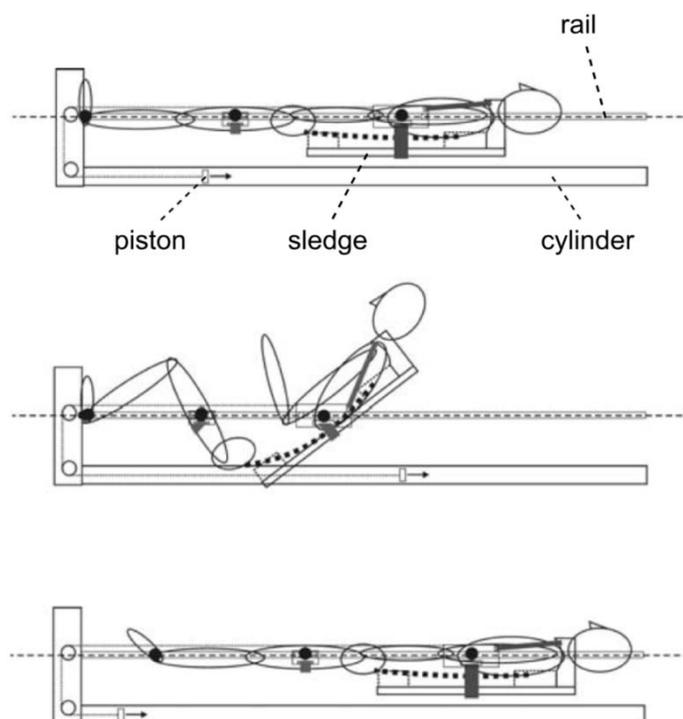


Figure 27 : Coupe longitudinale du système de saut avec siège de type luge illustrant les mouvements perpendiculaires et les rotations possible grâce aux sangles attachant le siège luge aux rails (Kramer et al. 2017).

Le protocole d'entraînement pour le groupe JUMP au cours des 60 jours de HDBR comptait 48 séances d'entraînement (6 types A, 15 types B, 14 types C et 13 types D). Une session d'entraînement standard consistait en 4x10 sauts à contre-mouvement et 2x10 sauts dans un système de sauts sur siège luge. Les variations selon les types d'entraînement (A, B, C et D) étaient essentiellement des différences sur le nombre de saut et leur intensité. Le groupe JUMP devait suivre 5 à 6 séances par semaine. Chaque séance commençait par un échauffement puis les consignes étaient les suivantes pour les sauts sur siège luge : « Sautez aussi raide que possible, c'est-à-dire fléchissez le moins possible les articulations de la cheville, du genou et de la hanche tout en continuant à sauter aussi haut que le permet la rigidité élevée ; ne laissez pas les talons toucher la plaque lors de l'atterrissage, maintenez le temps de contact le plus court possible et sautez le plus possible. ». Pour les sauts à contre-mouvement les consignes étaient les suivantes : « Laisse-toi vite

tomber et accroche-toi puis saute aussi haut que possible ». Ces instructions ont été répétées et l'exécution correcte démontrée chaque fois que nécessaire. Toutes les séances ont été supervisées et documentées, et les sujets ont été encouragés verbalement au cours des exercices.

IV. Protocole expérimental : head down neck flexion

Le protocole expérimental utilisé lors de cette étude est exactement le même que celui utilisé et décrit dans le « étude 1 ; III. Protocole expérimental : head down neck flexion ».

Durant l'étude HDBR, le HDNF a été réalisé cinq fois : à BDC-3, HDT-16, HDT-30, HDT-57 pour la totalité des sujets et à R+3 pour une partie des sujets seulement (10 sujets).

V. Protocole expérimental : stimulation des barorécepteurs carotidiens

De la même façon que ci-dessus, ce protocole expérimental est similaire à celui décrit en détail dans le « étude 1 ; IV. Protocole expérimental : stimulation des barorécepteurs carotidiens » à l'exception de la position du sujet lors de l'expérimentation. En effet, le sujet était en décubitus dorsal sur une table inclinée à -6° lors de ce protocole et non pas en position assise sur une chaise. Ce test a été réalisé six fois durant le protocole de HDBR : à BDC-3, HDT-30, HDT-57, R+1, R+3 et R+7.

VI. Collier de stimulation des barorécepteurs carotidiens

La méthode utilisée ici est la même que celle du protocole de DI ; se référer au « étude 1 ; V. Collier de stimulation des barorécepteurs carotidiens » pour une description complète.

VII. Fréquence cardiaque et pression artérielle

Les méthodes de mesures ici utilisées sont les mêmes que celles du protocole de DI ; se référer au « étude 1 ; VI. Fréquence cardiaque et pression artérielle » pour une description complète.

VIII. Volumes sanguin et plasmatique

Les volumes sanguin et plasmatique ont été déterminés avant l'alitement à HDT-1 et au dernier jour d'alitement à HDT-60 à l'aide de la technique optimisée de réinspiration du monoxyde de carbone (CO) décrite dans « étude 1 ; VII. Volumes sanguin et plasmique ».

IX. Débit sanguin et résistances vasculaires dans la jambe

Les méthodes de mesures ici utilisées sont les mêmes que celles du protocole de DI ; se référer au « étude 1 ; VIII. Débit sanguin et résistances vasculaires dans la jambe » pour une description complète.

X. Protocole expérimental : enregistrement continu de la position de la tête

Afin d'évaluer l'effet du repos au lit sur la stimulation vestibulaire, la position de la tête a été enregistrée continuellement pendant 24 heures avant (BDC-11) et 24 heures pendant le repos au lit (HDT-35). L'enregistrement a été réalisé avec un prototype d'accéléromètre d'orientation 3D sans fil miniature (Bodycap) fixé sur le front des sujets.

XI. Protocole expérimental : sensibilité vestibulaire

Les sujets ont été testés pour le changement de la sensibilité vestibulaire avant (BDC-4) et pendant (HDT-11) le HDBR. Pour évaluer la sensibilité vestibulaire, nous avons mesuré le temps

de la réponse perceptuelle à la stimulation galvanique. Pendant le temps de stimulation, l'intensité augmentait légèrement jusqu'à 2 mA. Le stimulateur galvanique DS5-Isolated Bipolar Constant Current de Digitimer (UK) a été utilisé pour générer le stimulus. La durée de la stimulation était d'environ deux minutes. La perception du mouvement et le moment où la sensation est apparue ont été rapportés par le sujet et notés par l'expérimentateur.

XII. Analyse des données et statistiques

Toutes les données ont été enregistrées et analysées sur un ordinateur possédant un logiciel d'acquisition et d'analyse des signaux biomédicaux (Notocord Hem 4.2, France).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un logiciel de statistique traditionnel (Sigma Stat 3.5, Systat Software, USA) et les résultats ont été considérés comme significativement différents uniquement si $P \leq 0.05$. Tous les résultats sont représentés sous forme de moyenne \pm erreur-type.

A. Head down neck flexion

L'analyse de données du HDNF étant la même que celle du protocole de DI, se référer au « étude 1 ; IX. Analyse des données et statistiques ; A. Head down neck flexion » pour une explication complète.

Concernant l'analyse statistique, les valeurs moyennes de PAM, Fc, Calf BF et Calf VR, en flexion et extension de cou pour chaque position de corps, ont été analysées par un test des rangs signés de Wilcoxon car la normalité n'a pas été respectée pour permettre l'utilisation d'un test-t apparié. Les données de variation de Fc, PAM, Calf BF et Calf VR dans les deux positions de corps ont été comparées à l'aide d'un test d'analyse de variance pour les mesures répétées non paramétrique (par défaut d'acceptation de la normalité), le test de Friedman associé à un test post hoc de Tukey.

B. Stimulation des barorécepteurs carotidiens

L'analyse de données de stimulation des barorécepteurs carotidiens étant la même que celle du protocole de DI, se référer au « étude 1 ; IX. Analyse des données et statistiques ; B. Stimulation des barorécepteurs carotidiens » pour une explication complète.

D'un point de vue de l'étude statistique, chaque paramètre (A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , $ECSP_{thr}$, $ECSP_{sat}$ et G_{max}) décrivant les courbes moyennes des réponses cardiaque et vasculaire a été comparé entre les différentes périodes d'expérimentations à l'aide d'un test d'analyse de variance pour les mesures répétées (RM ANOVA) associé à un test post' hoc de Tukey.

C. Enregistrement continu de la position de la tête

Nous avons utilisé deux paramètres indirects pour évaluer la stimulation vestibulaire :

- L'immobilité a été calculée sur 24h comme la somme totale de tous les intervalles de temps lorsque le changement de la position Z de la tête ne dépassait pas $\pm 15\%$ par rapport à une position précédente pendant une période d'au moins 30 secondes.
- L'activité est une somme de changements significatifs dans l'accélération. Pour chaque intervalle de 40 ms, la valeur était « 1 » si l'une des accélérations le long de chacun des trois axes spatiaux dépassait 0,6 g et « 0 » si cela n'était pas le cas. Les valeurs ont été additionnées sur un intervalle de trois secondes. Chaque valeur intégrale de trois secondes est comprise entre 0 et 75.

En raison de multiples dysfonctionnements dans la transmission sans fil, certaines données ont été perdues. Pour le paramètre « activité », nous avons obtenu des ensembles de données

complètes pour 10 sujets pour BDC-11 et 11 sujets pour HDT-35. Concernant le paramètre «immobilité», nous avons obtenu 13 sujets pour chaque session. Au vu du nombre et de la différence de sujets enregistrés pour chaque session, nous avons comparé les données entre BDC-11 et HDT-35 par l'analogie non apparié et non paramétré du test-t, le test de Welsh.

D. Sensibilité vestibulaire

Les données recueillies en unité de temps pour chaque sujet ont été comparées entre les deux sessions d'enregistrement, c'est-à-dire entre BDC-4 et HDT-11. Elles ont été analysées statistiquement de manière appariée par un test-t.

RÉSULTATS

Présentation & Objectifs

Cette partie sera divisée en deux axes d'étude correspondant aux deux objectifs majeurs réalisés au sein du modèle de la DI et du HDBR. L'axe 1 portera sur l'évaluation de l'influence du système otolithique sur le système cardio-vasculaire au cours de l'étude 1 (immersion sèche de 3 jours) et de l'étude 2 (alitement prolongé tête déclive de 60 jours). Cela permettra également de mettre en évidence un éventuel impact de la durée passée en condition de microgravité simulée sur le réflexe vestibulo-végétatif. Ces objectifs ont été étudiés au travers du protocole de la manœuvre de flexion de cou (HDNF) avec enregistrements de divers paramètres cardio-vasculaires (lors de la DI et du HDBR), mais également via le protocole de stimulation vestibulaire ainsi que l'enregistrement continu des déplacements de la tête dans l'espace (lors du HDBR exclusivement). L'axe 2 concernera l'étude de la sensibilité du baroréflexe carotidien et les interactions possibles avec les afférences otolithiques au cours de l'étude 1 (immersion sèche de 3 jours) et de l'étude 2 (alitement prolongé tête déclive de 60 jours). Ces objectifs ont principalement été étudiés au travers du protocole de stimulation mécanique des barorécepteurs carotidiens par la méthode du collier de pression.

Axe 1 :

Influence otolithique sur la régulation
cardio-vasculaire

I. Étude 1 : immersion sèche de 3 jours

A. Variation des volumes sanguin et plasmatique

Les analyses de volume sanguin ont révélé une diminution de 11% à R+0 comparé à la phase BDC (de 6,45 L à 5,74 L, $P \leq 0.001$). Le volume plasmatique a également diminué de $14 \pm 2\%$ par rapport à BDC-3 ($P \leq 0.001$).

B. Effets de l'immersion sèche sur le système cardio-vasculaire en position de référence

La position de référence représente un sujet allongé, soit en décubitus ventral soit en décubitus latéral droit, avec le cou en extension. Les valeurs moyennes de chaque paramètre cardio-vasculaire mesuré, à chaque période de test (BDC-2 et R+0) pour chaque position de corps (décubitus ventral et latéral droit) avec le cou en extension sont illustrées sur la figure 28.

1. *Décubitus ventral*

En décubitus ventral, nous observons une augmentation significative de la HR, de la MAP et des Calf VR (respectivement $P = 0,002$; $P = 0.009$ et $P \leq 0.001$) accompagnée d'une diminution du Calf BF ($P \leq 0.001$) lors de la phase R+0 par rapport à BDC-2. (Fig.28).

2. *Décubitus latéral droit*

En décubitus latéral droit, les mêmes variations significatives de la HR ($P = 0.002$), du Calf BF ($P \leq 0.001$) et des Calf VR ($P \leq 0.001$) sont mises en évidence lors de la phase R+0 comparativement à BDC-2. Nous n'observons cette fois-ci aucune modification significative de la MAP ($P = 0,086$) (Fig.28).

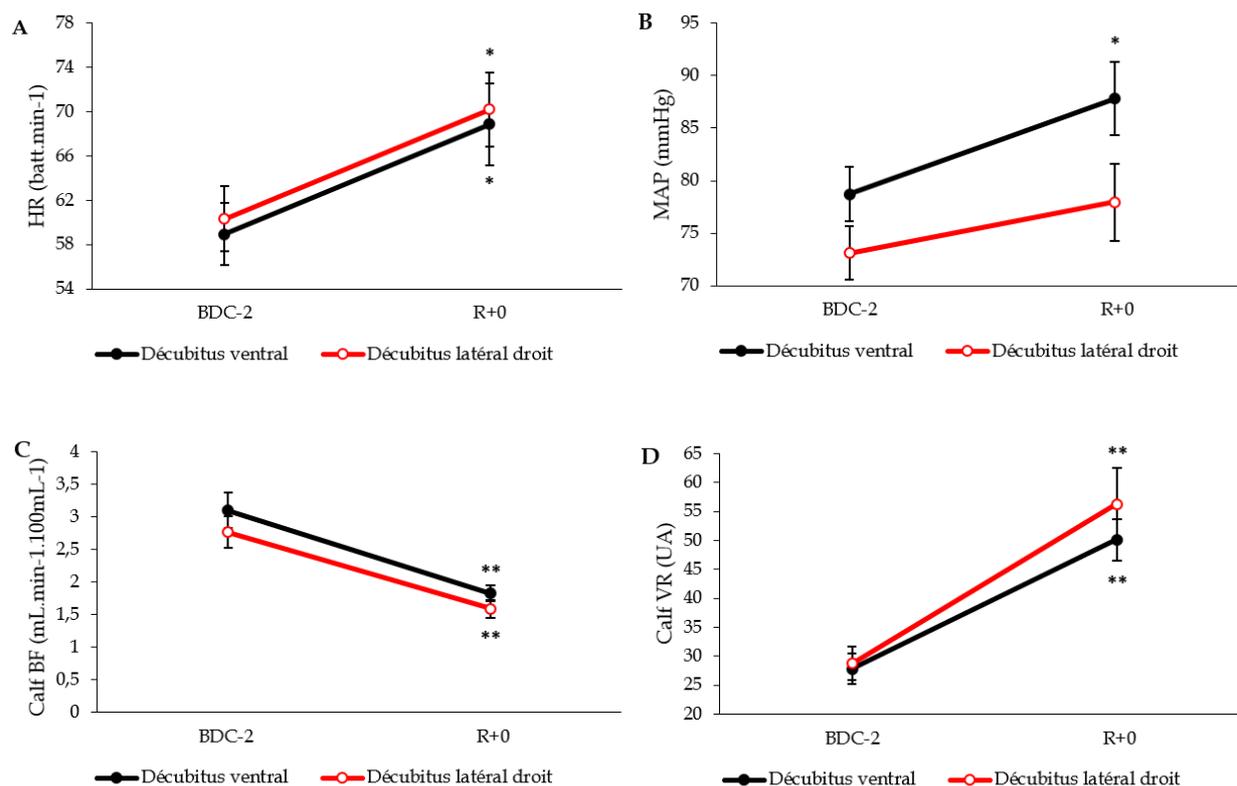


Figure 28: Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit, cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 12$; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

C. Modifications cardio-vasculaires induites par les différentes positions de cou selon la position du corps

Les valeurs moyennes de chaque paramètre mesuré, à chaque période de test (BDC-2 et R+0) pour chaque position de corps (décubitus ventral et latéral droit) et de cou (extension et flexion) sont illustrées sur les figures 29 et 30 présentées aux pages suivantes.

1. *Décubitus ventral*

Au cours de la période BDC-2, la différence des valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou en décubitus ventral est significative pour le Calf BF ($P \leq 0,001$) ainsi que pour les

Calf VR ($P \leq 0,001$). Néanmoins, aucune altération significative de la HR ($P = 0,68$) et de la MAP ($P = 0,79$) n'a été observée.

Au cours de la période R+0, cette différence de valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou était significative pour la HR ($P = 0,005$), le Calf BF ($P \leq 0,001$) et les Calf VR ($P \leq 0,001$). La MAP n'a révélé aucune modification significative ($P = 0,18$) (Fig.29).

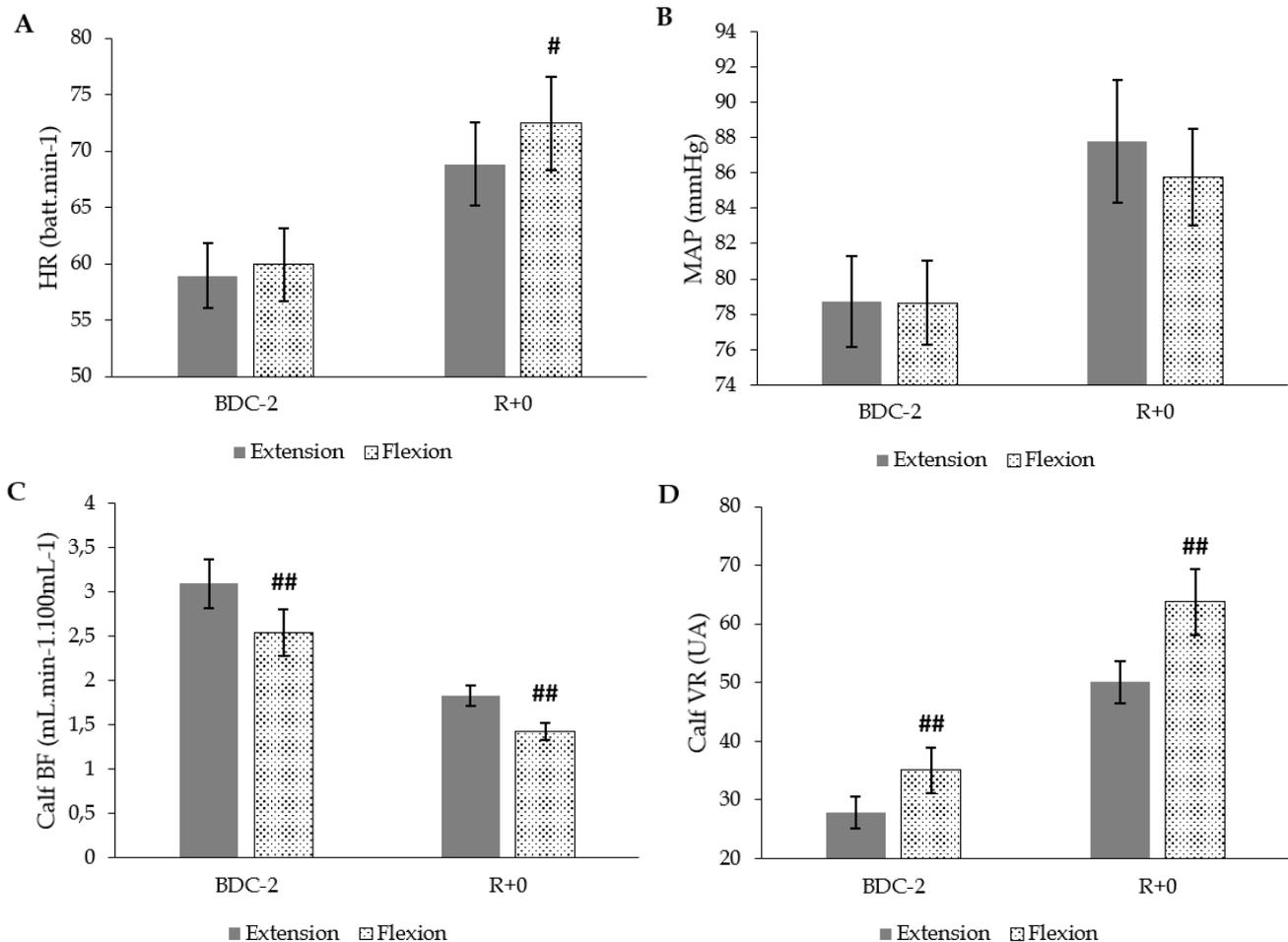


Figure 29: Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus ventral** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, n = 12 ; ## $P \leq 0,001$; # $P \leq 0,05$ entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

1. Décubitus latéral droit

En revanche, aucune différence de la HR, du Calf BF et du Calf VR n'a été observée en position latérale quel que soit la période. Seule la MAP montre une différence significative ($P = 0,04$) des valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou en période BDC-2 (Fig.30).

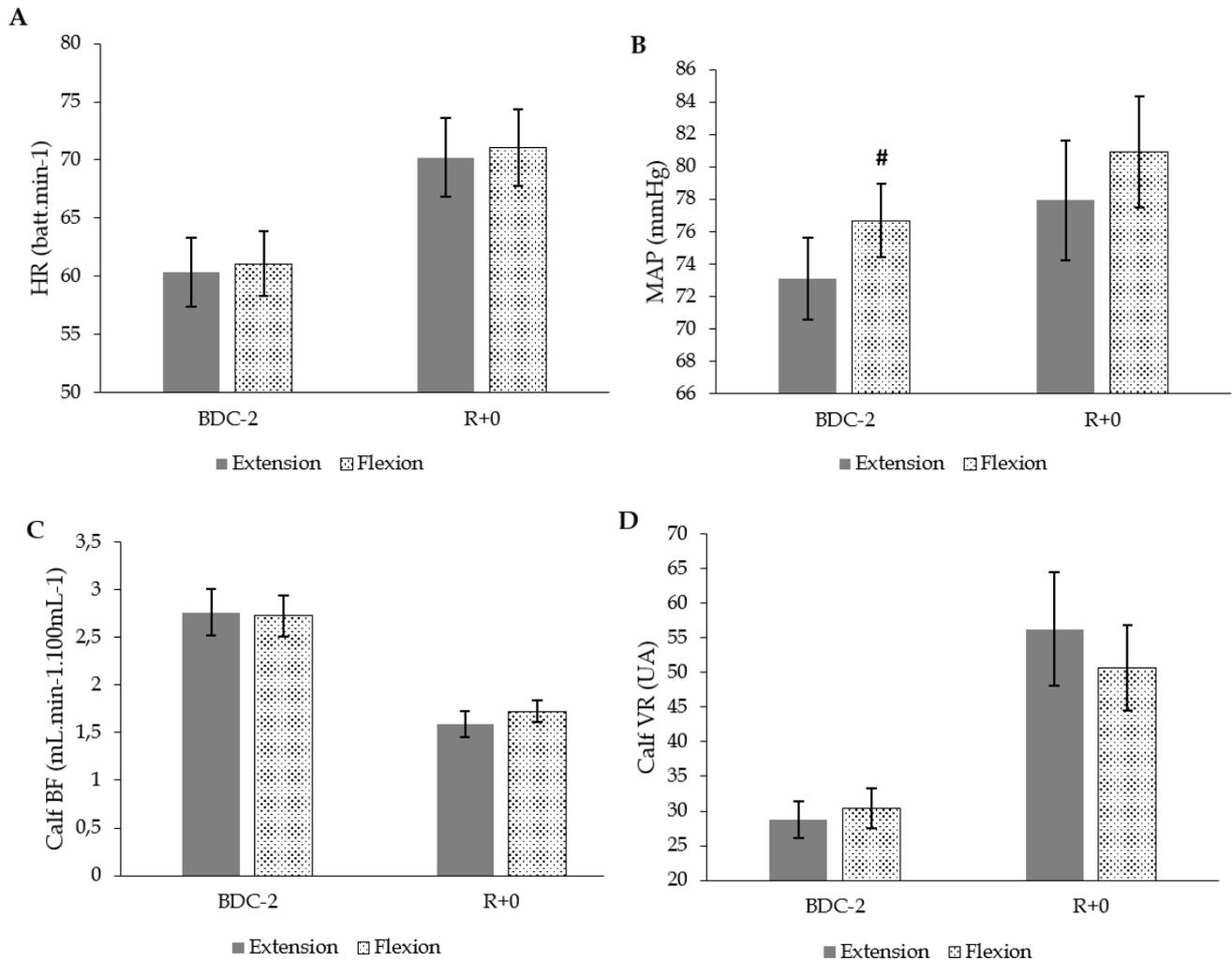


Figure 30 : Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 12$; ## $P \leq 0.001$; # $P \leq 0.05$ entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

2. Différence extension-flexion : effets de la flexion de cou sur le système cardio-vasculaire

Les données illustrant la flexion de cou sont obtenues en soustrayant les valeurs moyennes de flexion à celles d'extension de cou pour chaque position de corps et sont ici représentées en figure 31 sous forme de variations des différents paramètres cardio-vasculaires mesurés.

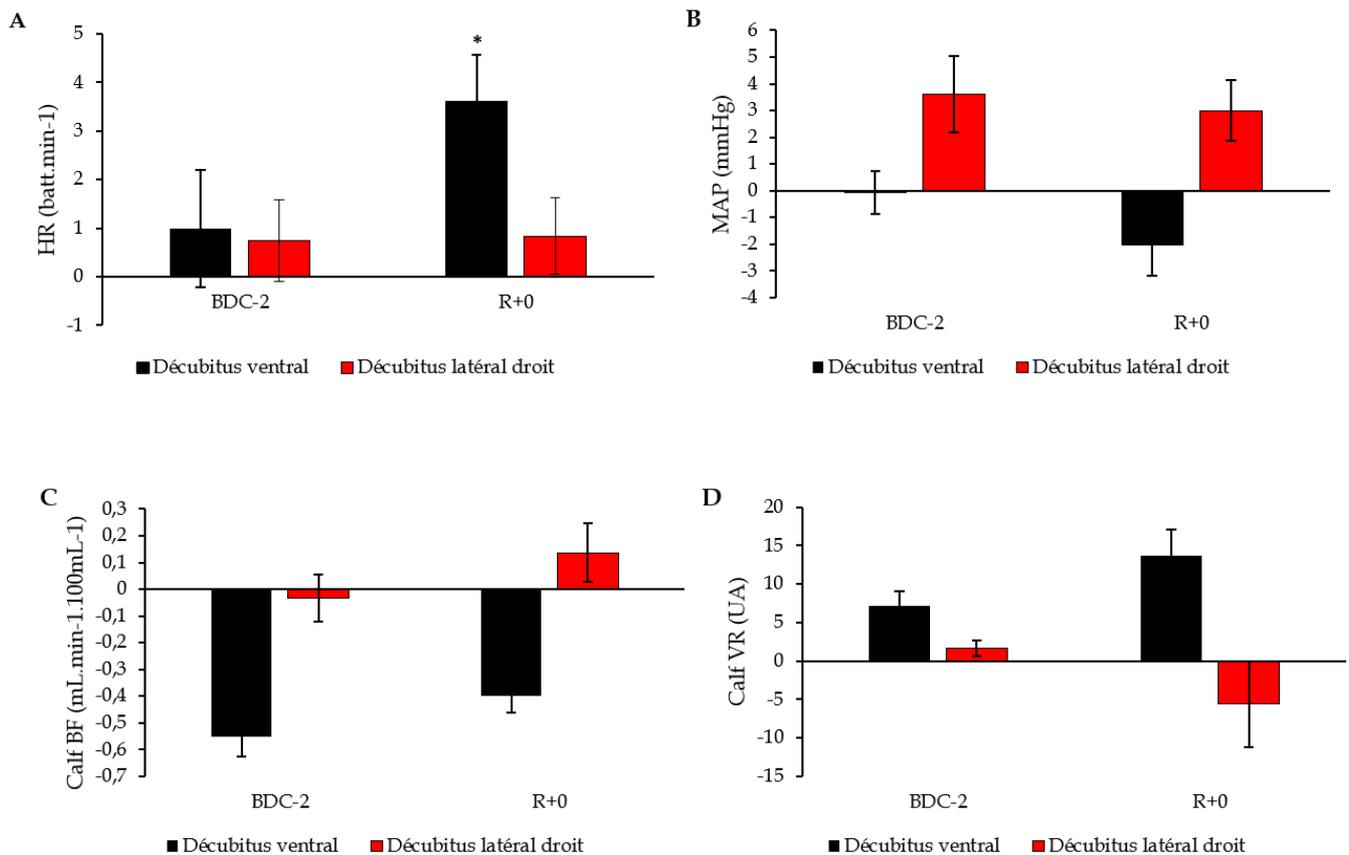


Figure 31 : Histogrammes représentant les **variations** en **décubitus ventral** et **latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne ± erreur-type, n = 12 ; ** P ≤ 0.001; * P ≤ 0.05 vs. BDC-2, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

A l'exception de la fréquence cardiaque dont l'augmentation lors de la flexion de cou est plus importante en R+0 ($P = 0,04$) comparativement à BDC-2, aucune des autres variations ne diffère entre BDC-2 et R+0 (Fig.31).

II. Étude 2 : alitement prolongé tête déclive de 60 jours

A. Variation des volumes sanguin et plasmatique

Les analyses de volume sanguin ont révélé une diminution de $13 \pm 6 \%$ à HDT-60 comparé à BDC-7 (de $6,01 \pm 0,72$ L à $5,48 \pm 0,70$ L, $P \leq 0.001$). Le volume plasmatique a également diminué de $13 \pm 6 \%$ par rapport à BDC-7 ($P \leq 0.001$).

B. Effets de l'alitement prolongé tête déclive sur le système cardio-vasculaire en position de référence

La position de référence prise ici est la même que celle décrite dans le chapitre précédent sur l'immersion sèche, c'est-à-dire un sujet allongé en décubitus ventral ou latéral droit, avec le cou en extension. Les valeurs moyennes de chaque paramètre cardio-vasculaire mesuré dans ces conditions pour chacun des deux groupes (CTRL : n=11 et JUMP : n=12) ont été comparées. Seule la fréquence cardiaque montre une différence significative ($P \leq 0.5$ à BDC-3) entre les deux groupes, c'est pourquoi nous avons décidé de rassembler les groupes ensemble pour les trois autres paramètres cardio-vasculaires que sont la MAP, le CBF et les CVR (les graphiques détaillés pour chaque groupe distinct sont visibles en annexe 1 et 2) afin d'augmenter l'effectif (n=23) et ainsi la puissance statistique. Ces valeurs moyennes, à chaque période de test (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57) pour chaque position de corps (décubitus ventral et latéral droit) avec le cou en extension sont illustrées sur la figure 32 et 33.

1. *Décubitus ventral*

En décubitus ventral, nous observons une augmentation significative de la HR dans le groupe CTRL à HDT-57 ($P \leq 0.001$). Il n'y a aucune modification dans le groupe JUMP (Fig.32). Nous observons également une augmentation des Calf VR ($P \leq 0.001$ durant toute la phase HDT)

accompagnée d'une diminution du Calf BF ($P \leq 0.001$ durant toute la phase HDT) par rapport à BDC-3. La MAP ne subit aucune modification significative tout au long de la phase HDT (Fig.33).

2. Décubitus latéral droit

En décubitus latéral droit, les mêmes variations significatives de la HR, uniquement dans le groupe CTRL, ($P \leq 0.5$ à HDT-30 et $P \leq 0.001$ à HDT-57), du Calf BF et des Calf VR ($P \leq 0.001$ durant toute la phase HDT) sont mises en évidence comparativement à BDC-3 ; de même pour la MAP qui ne subit pas de variations significatives au cours de la phase HDT (Fig.32 et 33).

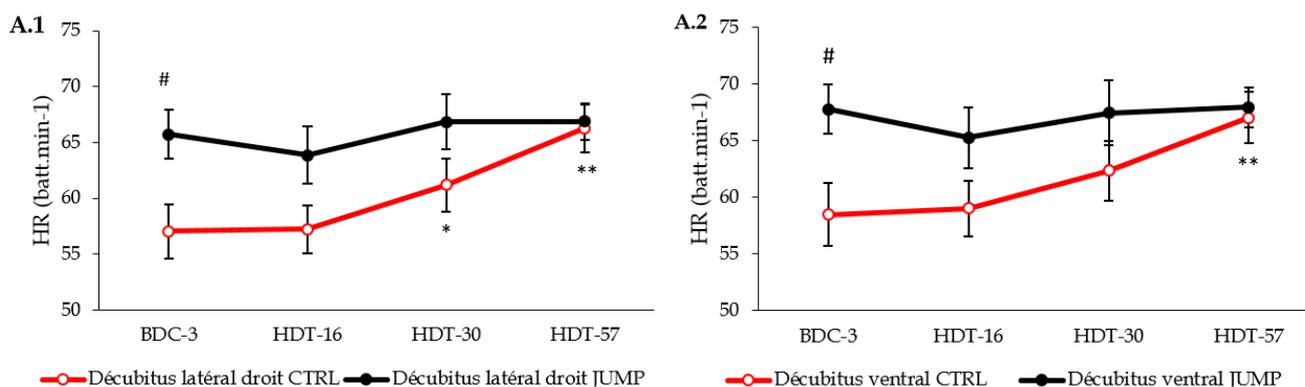


Figure 32 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit, cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque pour le groupe CTRL (A.1) et le groupe JUMP (A.2) au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, CTRL : n=11 ; JUMP : n=12 ; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey ; # $P \leq 0.05$ vs CTRL, test des rangs signé de Wilcoxon).

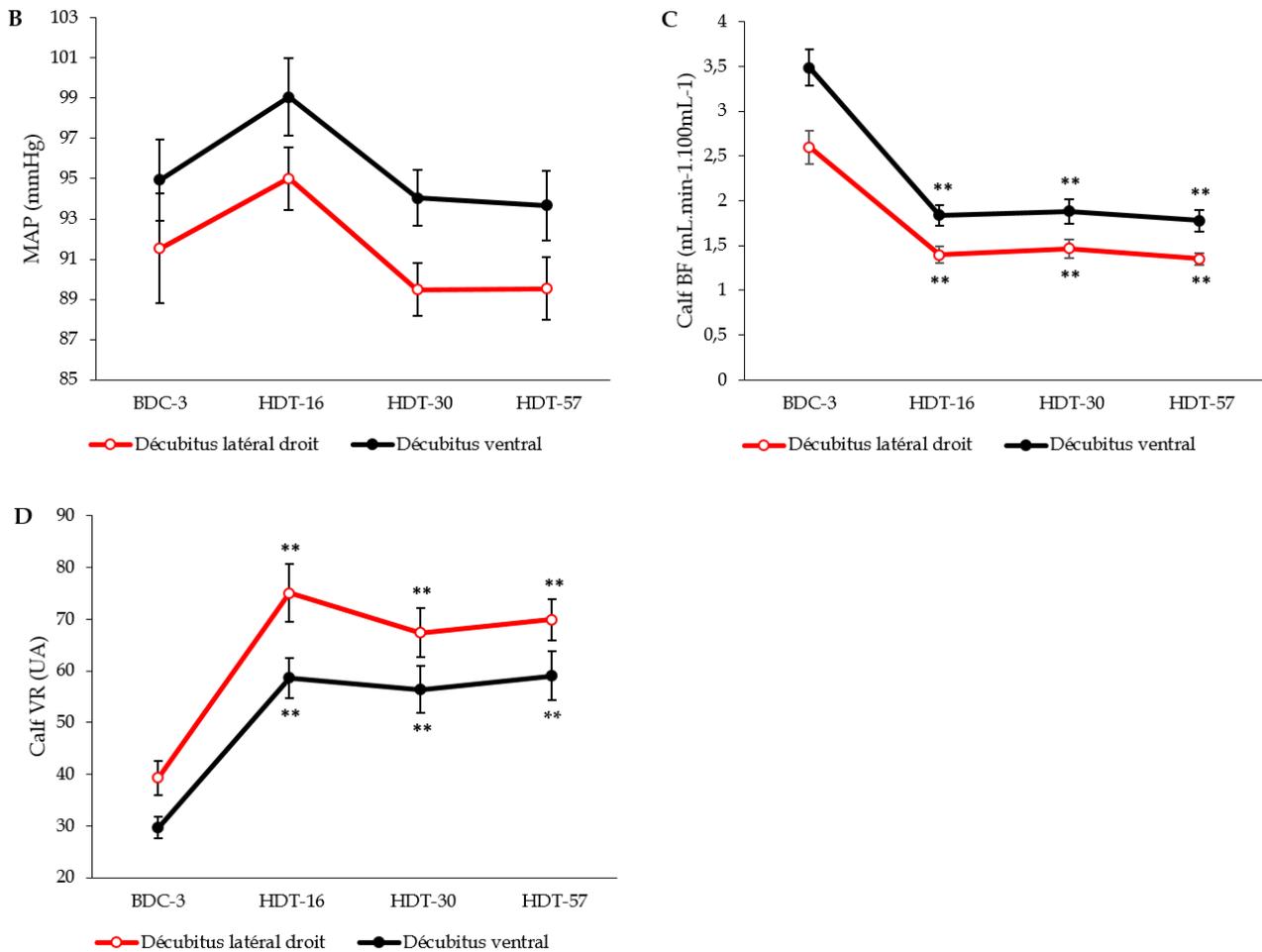


Figure 33 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit, cou en extension** (position de référence), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 23$; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey). UA : unité arbitraire.

C. Modifications cardio-vasculaires induites par les différentes positions de cou selon la position du corps

Les valeurs moyennes de chaque paramètre mesuré, à chaque période de test (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57) pour chaque position de corps (ventrale et latérale) et de cou (extension et flexion) sont illustrées sur les figures 34 et 35 et présentées aux pages suivantes. Nous

avons ici rassemblé les valeurs des deux groupes pour la HR, car l'objectif ici n'étant pas de faire la distinction de l'effet des JUMP par rapport au CTRL mais exclusivement l'effet des différentes positions de corps et de cou indépendamment de toute autre condition.

1. *Décubitus ventral*

Au cours de la période BDC-3, il existe une différence des valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou en décubitus ventral pour la HR ($P=0,003$), la MAP ($P=0,02$), le Calf BF ($P\leq 0,001$), ainsi que les Calf VR ($P\leq 0,001$) (Fig.34).

Au cours de la période HDT, cette différence de valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou était, de nouveau, significative pour la HR (HDT-16 : $P=0,004$; HDT-30 : $P\leq 0,003$; HDT-57 : $P\leq 0,001$), pour la MAP (HDT-30 : $P=0,04$ et HDT-57 : $P\leq 0,02$), pour le Calf BF (HDT-16, HDT-30 : $P\leq 0,001$ et HDT-57 : $P=0,046$) ainsi que pour les Calf VR (HDT-16 et HDT-30 : $P\leq 0,001$) (Fig.34).

2. *Décubitus latéral droit*

Durant la période BDC-3, en décubitus latéral droit, la différence de valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou était significative pour la HR ($P=0,001$) et pour la MAP ($P=0,005$). Le Calf BF ($P=0,27$) et les Calf VR ($P=0,17$) ne montrent aucune différence significative. (Fig.35).

Concernant la période HDT, toujours pour la position en décubitus latéral droit, cette différence de valeurs moyennes entre l'extension et la flexion de cou était, de nouveau, significative pour la HR (HDT-16 et HDT-57 : $P\leq 0,001$; HDT-30 : $P=0,002$) et pour la MAP (HDT-16 : $P\leq 0,001$; HDT-30 : $P\leq 0,004$). Le Calf BF n'a montré aucune modification significative tout au long de l'alitement prolongé, tout comme les Calf VR, à l'exception de la période HDT-16 ($P=0,01$) exclusivement (Fig.35).

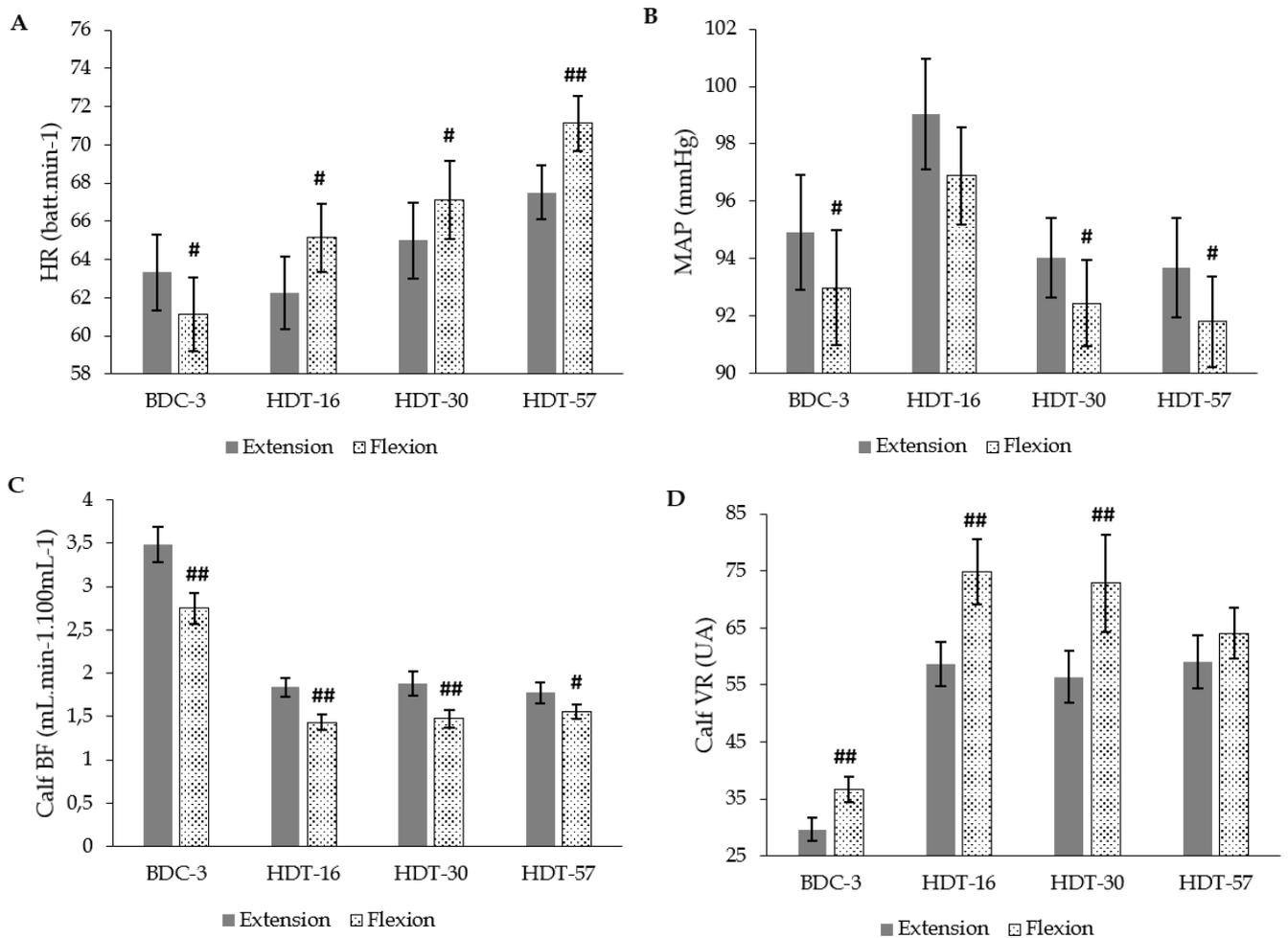


Figure 34 : Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus ventral** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête déclinée (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, n = 23 ; ## P \leq 0.001 ; # P \leq 0.05 entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

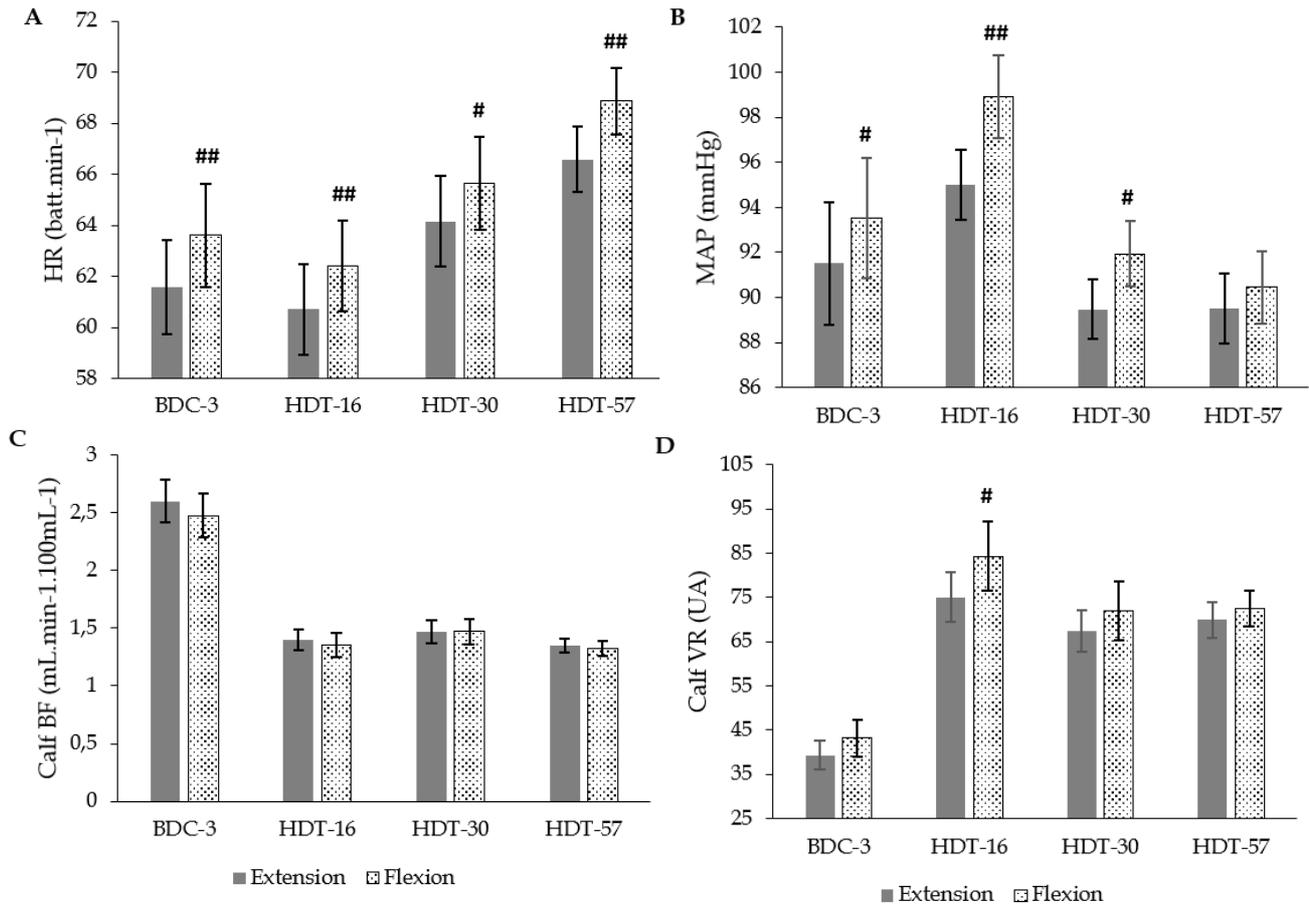


Figure 35 : Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête déclinée (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 23$; ## $P \leq 0.001$; # $P \leq 0.05$ entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

D. Différence extension/flexion : effets de la flexion de cou sur le système cardio-vasculaire

Rappelons également ici que les données illustrant la flexion de cou sont obtenues en soustrayant les valeurs moyennes de flexion à celles d'extension de cou pour chaque position de corps et sont ici représentées en figure 36 sous forme de variations des différents paramètres cardio-vasculaires mesurés. De la même manière que précédemment, les deux groupes (CTRL et JUMP) ont été regroupés pour l'ensemble des paramètres cardio-vasculaires

En décubitus ventral, la flexion de cou a pour conséquence une augmentation de la HR lors de la période HDT (HDT-16 : +4,65% $P \leq 0,001$; HDT-30 : + 3,28% $P \leq 0,001$; HDT-57 : 5,34% $P \leq 0,001$) comparativement à BDC-3. Précisons, dès à présent, que cette augmentation significative dans la variation de la HR s'explique par le sens opposé des variations entre la phase BDC-3 et HDT. Il a également été observé une diminution significative du Calf BF lors de la flexion de cou à HDT-57 (- 12,47% $P=0,015$) comparativement à BDC-3 (Fig.36).

Aucune des autres variations ne diffèrent entre BDC-3 et la période HDT (Fig.36), en particulier pour la position en décubitus latéral droit.

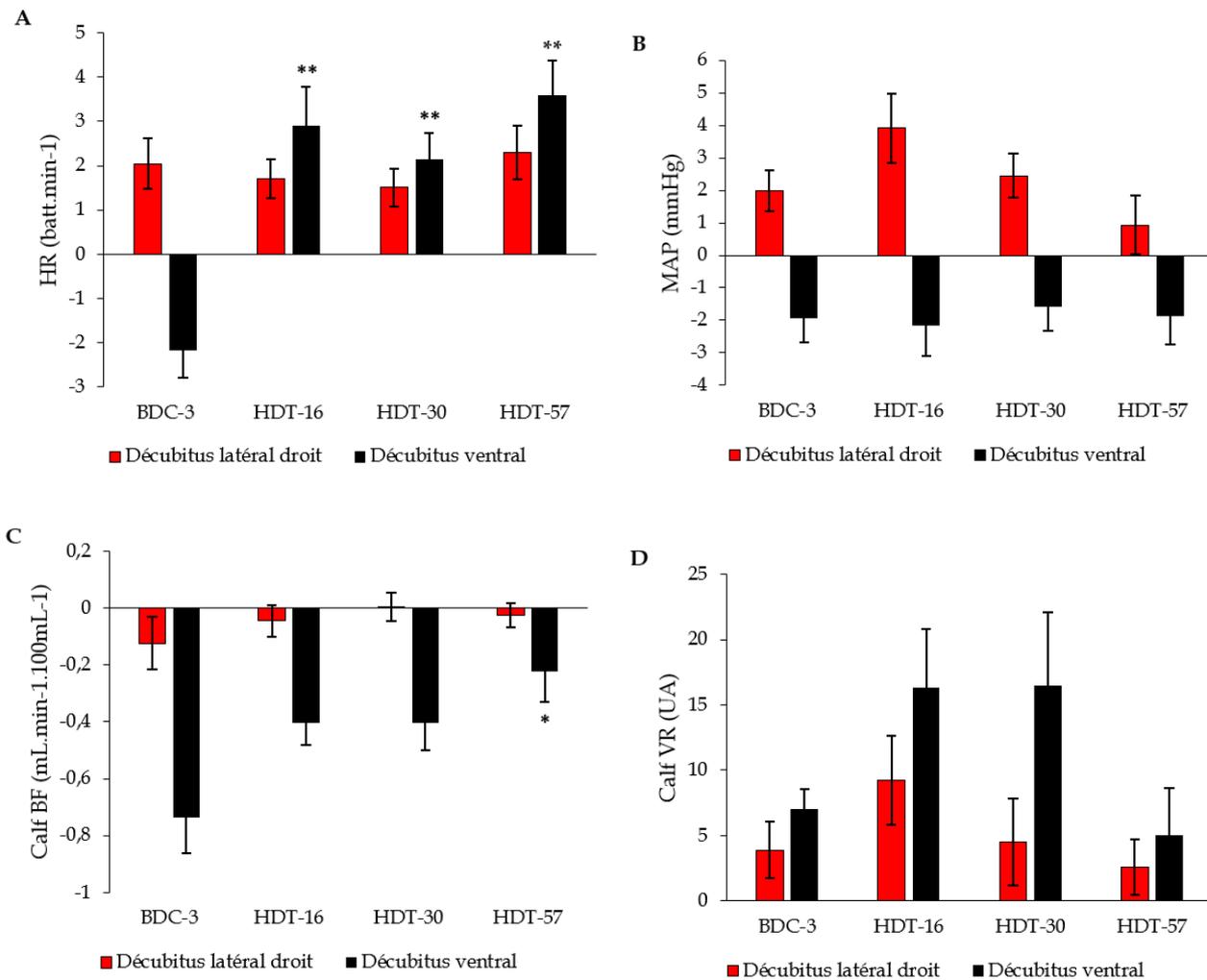


Figure 36 : Histogrammes représentant les variations en décubitus ventral et latéral droit de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête déclinée (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, n = 23 ; ** P \leq 0.001; * P \leq 0.05 vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey). UA : unité arbitraire.

E. Impact de l'alitement prolongé tête déclinée sur l'activité physique

Les deux paramètres enregistrés et quantifiés par l'accéléromètre, placé sur le front des sujets, étaient l'immobilité et l'activité.

Entre la période BDC-11 et HDT-35, les deux paramètres étaient significativement différents ($P < 0,001$ pour l'immobilité et $P < 0,001$ pour l'activité).

Concernant ces deux mêmes paramètres enregistrés cette fois-ci seulement durant la nuit, aucune différence significative n'a été observée.

F. Évolution de la sensibilité vestibulaire

La sensibilité vestibulaire, évaluée par mesure du temps d'apparition des premiers signes de perturbation et d'illusion de mouvements durant une stimulation galvanique, a été réalisée aux périodes BDC-4 et HDT-11.

Aucune variation significative n'a été observée entre ces deux périodes ($P = 0,86$).

Axe 2 :

Sensibilité du baroréflexe carotidien

I. Étude 1 : immersion sèche de 3 jours

Les valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant les courbes du baroréflexe carotidien sont présentées dans les tableaux 6 et 7. Sur les 12 sujets étudiés, seulement 6 d'entre eux ont fourni des données analysables et interprétables, ce qui diminue fortement la puissance de l'analyse statistique.

	BDC-2	R+0
A1 (beats.min)	11,53 ± 1,41	21,13 ± 3,03 *
A2	0,15 ± 0,02	0,09 ± 0,01
A3 (mmHg)	88,61 ± 3,61	108,80 ± 10,89
A4 (beats.min ⁻¹)	56,50 ± 4	65,95 ± 4,89
G _{max} (beats.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	- 0,42 ± 0,05	- 0,45 ± 0,08
ECSP _{thr} (mmHg)	72,09 ± 4,58	83,88 ± 9,44
ESCP _{sat} (mmHg)	105,13 ± 4,27	133,71 ± 13,19

Tableau 6 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse cardiaque** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-2 et R+0. Moyenne ± erreur-type, n = 6. * P ≤ 0.05 vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil du baroréflexe carotidien, ESCP_{sat} : saturation du baroréflexe carotidien.

Concernant les principaux paramètres des courbes de réponse cardiaque du baroréflexe carotidien, un paramètre a subi une modification significative à R+0. En effet, le paramètre A1 (gamme de réponse) a subi une augmentation de 11,53 ± 1,41 à 21,13 ± 3,03 battements par minutes (P<0,05) (Tab.6 et Fig.37). Les autres paramètres que sont A2 (P=0,11), A3 (P=0,18), A4 (P=0,07), G_{max} (P=0,77), ECSP_{thr} (P=0,30) et ESCP_{sat} (P=0,15) n'ont pas été altérés durant l'immersion sèche.

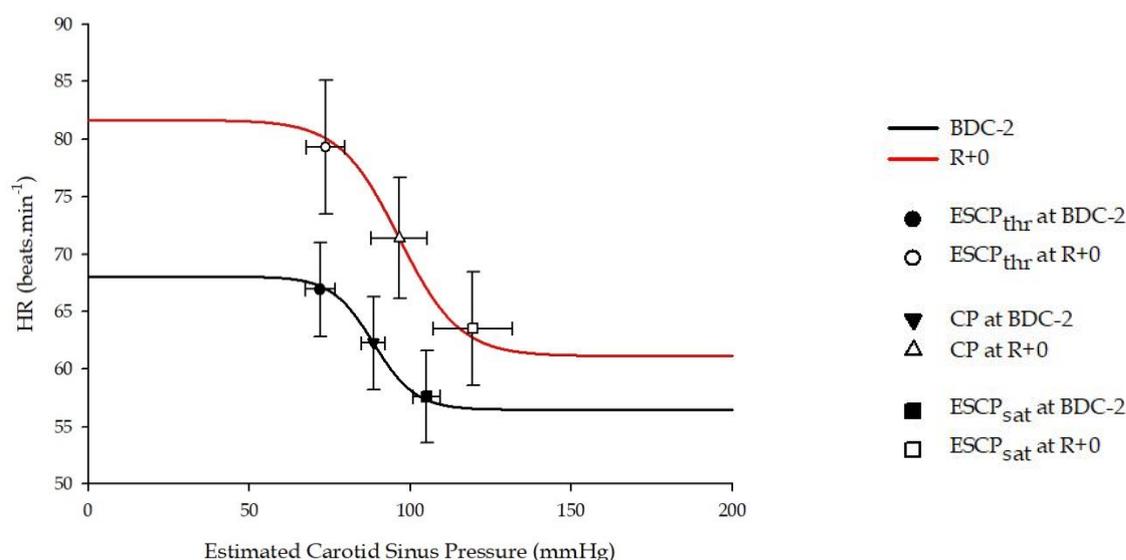


Figure 37 : Modélisation des courbes de la **réponse cardiaque** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, $n = 6$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), HR : fréquence cardiaque.

	BDC-2	R+0
A1 (mmHg)	$12,67 \pm 3,19$	$10,71 \pm 1,3$
A2	$0,16 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02$
A3 (mmHg)	$83,28 \pm 5,62$	$114,22 \pm 13,24$
A4 (mmHg)	$81 \pm 5,23$	$95,89 \pm 9,38$
G_{max} (mmHg.mmHg ⁻¹)	$-0,34 \pm 0,05$	$-0,30 \pm 0,07$
$ECSP_{thr}$ (mmHg)	$64,14 \pm 9,78$	$93,63 \pm 13,19$
$ECSP_{sat}$ (mmHg)	$102,41 \pm 3,94$	$134,81 \pm 14,27$

Tableau 7 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse vasculaire** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, $n = 6$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil du baroréflexe carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation du baroréflexe carotidien.

En revanche, aucune différence significative n'a pu être constatée au niveau des paramètres des courbes de réponse vasculaire du baroréflexe carotidien, entre les deux sessions d'expérimentation (BDC-2 et R+0) (Tab.7 et Fig.38).

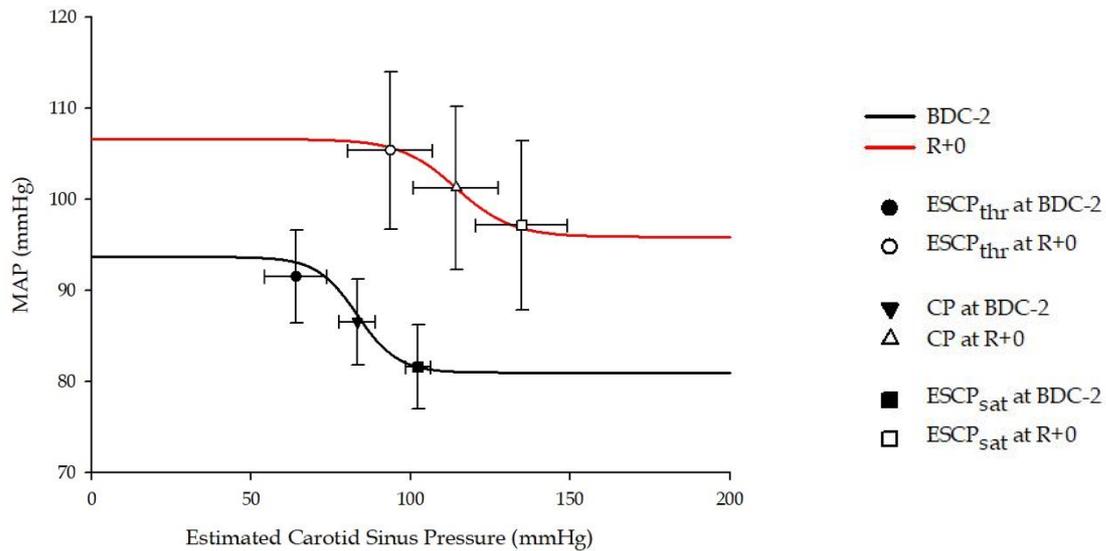


Figure 38 : Modélisation des courbes de la **réponse vasculaire** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, n= 6. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), MAP : pression artérielle moyenne.

II. Étude 2 : alitement prolongé tête déclive de 60 jours

Les valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant les courbes du baroréflexe carotidien sont présentées dans les tableaux 8 et 9. Sur les 23 sujets étudiés, seulement 9 d'entre eux ont fourni des données analysables pour élaborer la courbe de réponse cardiaque du baroréflexe carotidien (n=4 CTRL ; n=5 JUMP) et 16 pour celle de la réponse vasculaire du baroréflexe carotidien (n=8 CTRL ; n=8 JUMP). Après analyses statistiques, il n'y a pas de différence majeure entre les deux groupes (essentiellement pas de modification du G_{\max} au cours du temps) (Tableaux en annexe 3 et 4). Nous avons donc regroupé les groupes ensemble pour avoir un échantillon plus conséquent.

	BDC-3	HDT-16	HDT-57	R+1	R+3	R+7
A1 (beats.min ⁻¹)	10,89 ± 1,27	8,97 ± 1,77	10,48 ± 1,07	11,29 ± 1,78	10,16 ± 1,44	12,02 ± 1,70
A2	0,20 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,25 ± 0,05	0,2 ± 0,02
A3 (mmHg)	84,39 ± 6	97,57 ± 6,78	95,91 ± 3,29	91,25 ± 2,43	95,29 ± 2,42	90,2 ± 3,60
A4 (beats.min ⁻¹)	63,55 ± 2,95	60,17 ± 2,11	64,71 ± 2,51	65,78 ± 2,24	66,8 ± 2,35	69,09 ± 3,39
G_{\max} (beats.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	-0,52 ± 0,09	-0,41 ± 0,06	-0,44 ± 0,05	-0,47 ± 0,07	-0,52 ± 0,03	-0,52 ± 0,06
ECSP _{thr} (mmHg)	76,93 ± 6,3	85,14 ± 7,55	81,48 ± 4,37	78,58 ± 2,05	84,51 ± 2,94	76,57 ± 4,09
ECSP _{sat} (mmHg)	101,85 ± 6,23	110,01 ± 6,72	110,35 ± 3,72	103,92 ± 3,27	106,07 ± 2,69	103,82 ± 4,26

Tableau 8 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse cardiaque** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne ± erreur-type, n = 9. * P ≤ 0.05 vs. BDC-3, RM ANOVA + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{\max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil du baroréflexe carotidien, ECSP_{sat} : saturation du baroréflexe carotidien.

Les principaux paramètres des courbes de réponse cardiaque du baroréflexe carotidien ne révèlent aucune modification de l'ensemble de ces paramètres. Nous pouvons malgré tout observer une diminution, bien que non significative, du G_{\max} durant le HDBR ($-0,41 \pm 0,06$ et $-0,44 \pm 0,05$ pour HDT-16 et HDT_57 respectivement, $P=0,67$) puis un retour à la valeur basale enregistrée à BDC-3 ($-0,52 \pm 0,09$) durant la période de réhabilitation ($-0,47 \pm 0,07$, $-0,52 \pm 0,03$ et $-0,52 \pm 0,06$ pour R+1, R+3 et R+7 respectivement) (Tab 8 et Fig. 39).

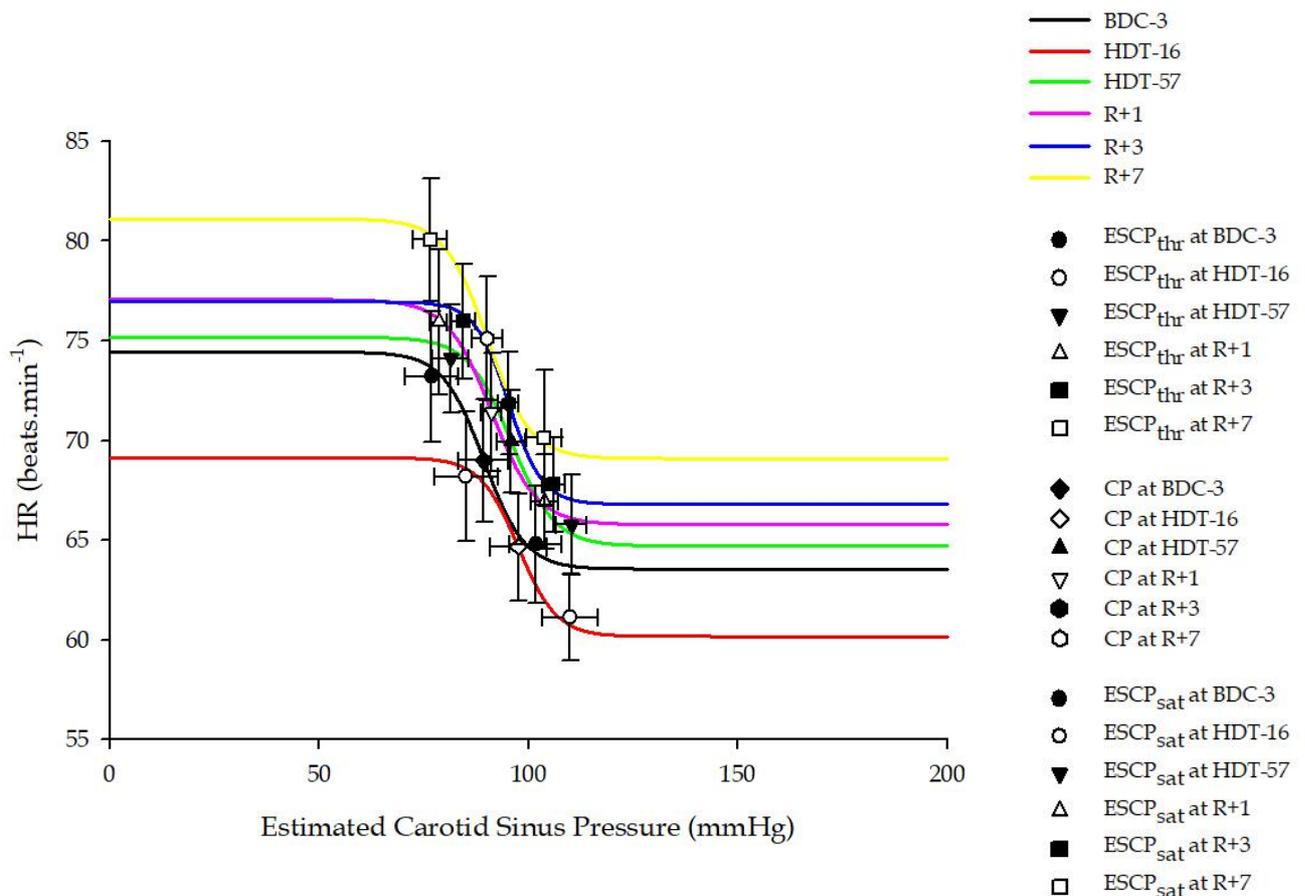


Figure 39 : Modélisation des courbes de la **réponse cardiaque** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, $n=16$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), HR : fréquence cardiaque.

	BDC-3	HDT-16	HDT-57	R+1	R+3	R+7
A1 (mmHg)	8,22 ± 0,87	9,6 ± 0,92	11,87 ± 0,93 *	11,42 ± 0,96 *	9,68 ± 0,79	11,1 ± 1,08
A2	0,19 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,13 ± 0,01 *	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,13 ± 0,01 *
A3 (mmHg)	97,64 ± 3,31	106,02 ± 3,29	105,79 ± 3,35	96,55 ± 4,35	99,05 ± 2,91	97,48 ± 3,60
A4 (mmHg)	93,86 ± 2,94	99,15 ± 2,50	94,66 ± 3,11	85,94 ± 2,31	89,64 ± 1,94	85,7 ± 2,46
G_{max} (mmHg.mmHg ⁻¹)	-0,36 ± 0,04	-0,34 ± 0,04	-0,34 ± 0,02	-0,41 ± 0,03	-0,36 ± 0,03	-0,33 ± 0,02
ECSP_{thr} (mmHg)	85,04 ± 3,76	90,01 ± 2,42	87,21 ± 2,94	81 ± 3,79	84,57 ± 2,44	80,25 ± 3,01
ESCP_{sat} (mmHg)	110,23 ± 3,3	122,03 ± 4,56	124,36 ± 4,31	112,09 ± 5,15	113,54 ± 3,83	114,71 ± 4,44

Tableau 9 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse vasculaire** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne ± erreur-type, n = 16. * P ≤ 0.05 vs. BDC-3, RM ANOVA + Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil du baroréflexe carotidien, ESCP_{sat} : saturation du baroréflexe carotidien.

Deux principaux paramètres des courbes de réponse vasculaire du baroréflexe carotidien ont été modifiés par le HDBR. A1 a été augmentée significativement après 57 jours d'alitement (11,87 ± 0,93, P<0,05) et au lendemain du levé (11,42 ± 0,96, P<0,05). De plus, A2 a subi une diminution de sa valeur à HDT-57 et R+7 (0,13 ± 0,01 et 0,13 ± 0,01 respectivement, P<0,05). Les autres paramètres que sont A3, A4, G_{max}, ECSP_{thr} et ESCP_{sat} n'ont pas été altérés durant le HDBR (Tab 8 et Fig.40).

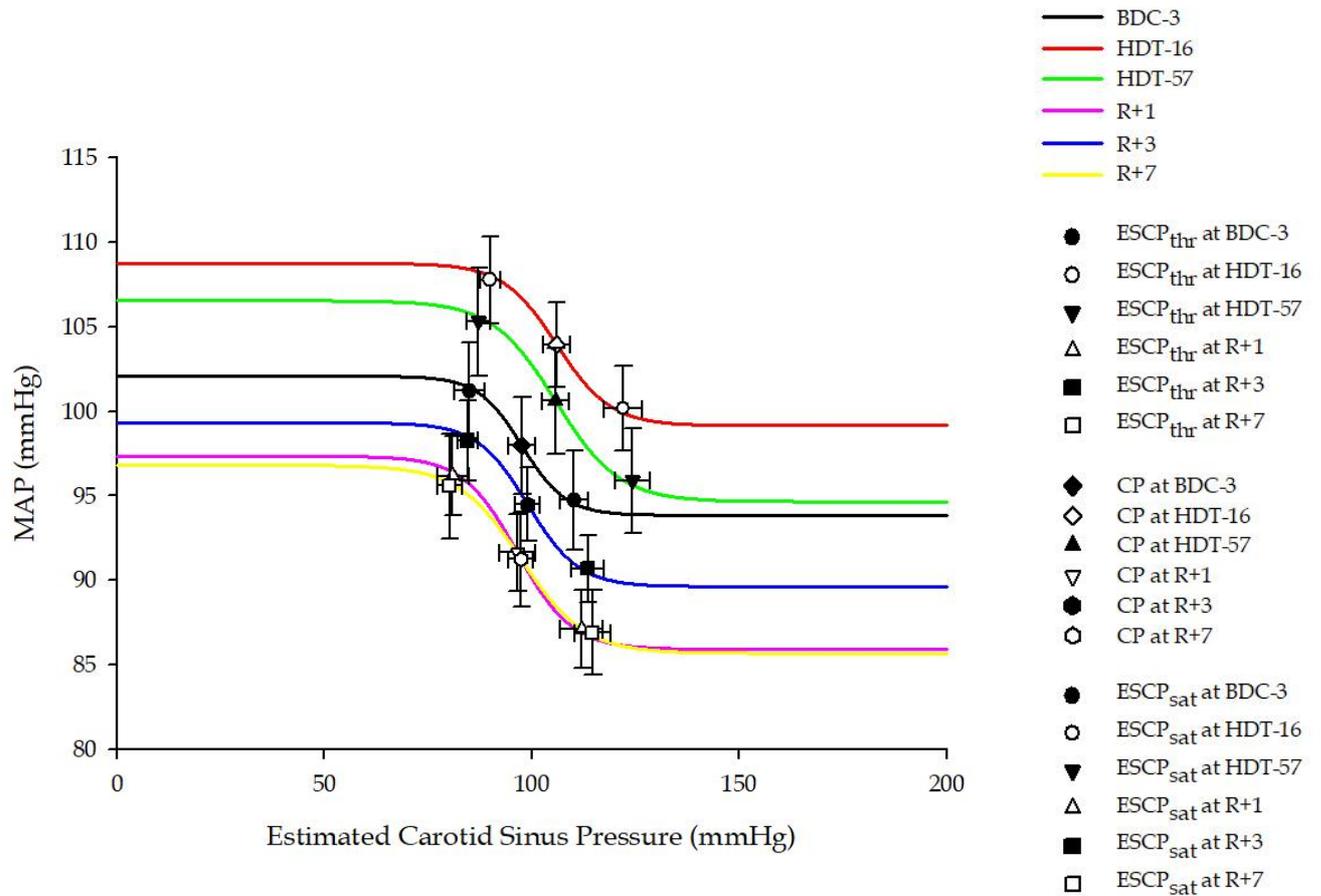


Figure 40 : Modélisation des courbes de la **réponse vasculaire** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, $n = 16$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ESCP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ESCP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), MAP : pression artérielle moyenne.

DISCUSSION

Présentation & Objectifs

Les protocoles d'immersion sèche et d'alitement prolongé tête déclive sont reconnus comme étant des modèles terrestres de simulation des séjours en impesanteur induisant des troubles physiologiques similaires à ceux subits par les astronautes lors de leur retour de missions spatiales (Pavy-Le Traon et al. 2007; Navasiolava et al. 2011). Ils sont tout particulièrement reconnus pour induire un déconditionnement cardio-vasculaire proche de celui induit par un vol spatial caractérisé par une intolérance orthostatique (Arbeille & Herault 1998; Convertino et al. 1990), une tachycardie et une diminution des capacités à l'exercice (Convertino 1997; Ferretti et al. 1998). Cependant, contrairement à un séjour en impesanteur, les sujets participant à ces protocoles continuent à être soumis au champ gravitationnel terrestre et donc leur système otolithique continue à détecter la gravité. Il n'y a donc pas de réinterprétation des entrées otolithiques comparables à ce qui est décrit par von Baumgarten, en 1986, indiquant des inclinaisons sous forme de translation. Toutefois, l'activité des afférences otolithiques est très probablement perturbée du fait de l'inactivité des sujets et de l'absence de redressement du corps pendant plusieurs jours. De plus, en immersion sèche, les afférences somesthésiques du corps sont en grande partie supprimées (en raison du manque de support physique solide, le lit utilisé pour le HDBR étant remplacé par de l'eau qui contraint le sujet à flotter en DI), ce qui a pour conséquence d'augmenter l'inactivité physique et ainsi permettre une apparition accélérée des signes de déconditionnement. Les changements neuro-vestibulaires induits par ces deux modèles de microgravité sont à ce jour peu connus (Pavy-Le Traon et al. 2007; Navasiolava et al. 2011) mais au vu du rôle joué par le système vestibulaire dans le maintien de la pression artérielle lors des changements de posture (Yates & Kerman 1998; Yates 2004; Yates, Jakus, et al. 1993), l'hypothèse peut être émise que la diminution d'activité otolithique au cours de la DI et du HDBR puisse entraîner des modifications dans l'intégration des afférences otolithiques participant, avec d'autres facteurs, au déconditionnement cardio-vasculaire.

I. Effets cardio-vasculaires des modèles d'impesanteur

A. Effets de 3 jours d'immersion sèche sur les paramètres cardio-vasculaires

Le modèle de DI a la réputation d'induire un déconditionnement cardio-vasculaire (DCV) et musculo-squelettique de façon accélérée par rapport à d'autres modèles de stimulation d'impesanteur notamment le HDBR (Navasiolava et al. 2011). En effet, il induit une forte inactivité physique mais possède en plus l'avantage de supprimer en grande majorité les influx sensoriels somesthésiques par absence de support physique sur des zones spécifiques telles que la plante des pieds et le dos (Gevlich et al. 1983; Grigor'eva & Kozlovskaja 1983; Kozlovskaja 2008; Miller et al. 2004). De nombreuses études mettent en avant la diminution de volume plasmatique (environ 15%) (Johansen et al. 1997; Sigaudou et al. 1998; Iwasaki et al. 2000; de Abreu et al. 2017) ainsi que sa centralisation au niveau thoraco-céphalique pour expliquer le DCV. Nous avons de même constaté une diminution de 14% du volume plasmatique suite aux 3 jours d'immersion.

En position de référence, c'est-à-dire allongé sur le dos avec la tête en extension, nous avons observé une augmentation de la HR après la DI (en position ventrale et latérale droite). Il en est de même pour la MAP mais seulement en position latérale droite. Ces résultats sont conformes à ceux décrits par Ogoh concernant la même étude de 3 jours de DI que la nôtre, avec une augmentation de la HR à R+2 et de la MAP à R+1 (Ogoh et al. 2017). de Abreu et al. en 2017, toujours lors de la même étude que la nôtre, ont également mis en évidence une augmentation de la HR à R+0 alors qu'il n'y avait pas de modification à DI3. Ces variations constatées après la période d'immersion, c'est-à-dire une fois que le sujet soit remis en position debout, pourraient traduire le DCV induit suite aux 3 jours d'immersion. En effet, la tachycardie de repos qui se met en place est caractéristique du DCV. Nous remarquons donc ici, le temps relativement court d'exposition à la DI pour d'ores et déjà commencer à induire des modifications physiologiques au DCV.

Cependant certaines études ne montrent pas de différence significative de la HR et de la MAP en position allongée lors de protocole de 3 à 7 jours de DI (Bravyi et al. 2008; Iwase et al. 2000; Navasiolava, Dignat-George, et al. 2010; Shulzhenko et al. 1976; Navasiolava, de Germain, et al. 2010; Vil'-Viliams & Shul'zhenko 1978), mais d'une part le nombre de sujets est plus faible (6 ou 8), la fréquence cardiaque est souvent mesurée à R+2 et surtout ces expérimentations menées en Russie incluent un lever quotidien de 2 fois 15 minutes pour douche et défécation.

Nous avons également observé, en position de référence en décubitus ventral et latéral droit, une diminution du Calf BF accompagnée d'une augmentation des Calf VR. Les études de (Bravyi et al. 2008; Iwase et al. 2000; Navasiolava, Dignat-George, et al. 2010; Shulzhenko et al. 1976; Navasiolava, de Germain, et al. 2010; Vil'-Viliams & Shul'zhenko 1978) montrent de la même façon une augmentation des résistances périphériques totales après 3 à 7 jours de DI. L'augmentation de l'index sympathique dans la jambe a aussi été mise en évidence par (de Abreu et al. 2017; Shulzhenko et al. 1980) après 3 jours de DI en position allongée et Iwase (Iwase et al. 2000) ont montré une augmentation de la fréquence de décharge sympathique après 3 jours de DI en position allongée. Ces observations traduisent une vasoconstriction périphérique.

De plus, il a été montré que plus le temps d'exposition à l'immersion sèche augmente, plus le nombre d'individus présentant une intolérance orthostatique augmente. Ainsi, environ un huitième des sujets en bonne santé sont intolérants à R+1 (Vinogradova et al. 2002), après 1,5 à 3 jours de DI, cette proportion croît à environ un sixième (Iwase et al. 2000; Shul'zhenko et al. 1984b) et après 7 jours d'immersion environ le tiers des sujets sont intolérants (Iarullin et al. 1987).

B. Effets de 60 jours d'alitement prolongé tête déclive sur les paramètres cardio-vasculaires

Une des variables influençant le plus les paramètres cardio-vasculaires au cours d'un HDBR est la cinétique des transferts liquidiens des membres inférieurs vers le pôle thoraco-céphalique et les variations de volume plasmatique (VP). Après 2 jours de HDBR, (Johansen et al. 1997) ont constaté une diminution du VP de 6,1%. D'autres études ont confirmé que cette diminution était d'environ 10% après 4 jours (Sigaud et al. 1996) et 7 jours (Custaud et al. 2002). Il semblerait également que la diminution de VP se stabilise entre -10% et -15% au bout d'un certain temps passé en HDBR, soit -15% pour 16 jours (Blanc et al., 1998) et -11% pour 28 jours (Maillet et al. 1996). Les résultats après 60 jours de HDBR semblent cohérents avec la littérature, avec une diminution du VP d'environ -13% (Kramer et al. 2017).

Les variations physiologiques les plus évidentes au cours d'un HDBR sont l'augmentation des résistances vasculaires des membres inférieurs (Calf VR) et la diminution de débit (Calf BF) concomitantes pendant la période d'alitement et ce, avec la tête en extension et le corps en décubitus ventral ou latéral. Ces observations ont déjà été constatées lors d'études antérieures (Convertino 2002; Kamiya et al. 2000; Normand et al. 1997). L'équipe de Dyckman (Dyckman et al. 2011) a également mis en évidence une diminution de débit sanguin dans l'artère poplitée par mesure doppler après 36 jours de HDBR. Plusieurs études vont dans ce sens, notamment les résultats de (Fortrat et al., 2001) après 42 jours de HDBR et ceux de (Fortrat et al. 2001) après 120 jours de HDBR. Cette augmentation de la vasoconstriction périphérique est généralement observée et associée à une hypovolémie accompagnée d'une centralisation liquidienne au pôle thoraco-céphalique lors des protocoles d'alitement prolongé (Convertino 2002; Coupé et al. 2009). La diminution du débit peut également être due à la fonte accrue de la masse musculaire dans la jambe. Cette diminution de diamètre du mollet se traduit dans la mesure du périmètre du mollet réalisé avant chaque mesure de pléthysmographie pour mettre en place la taille de sonde adaptée.

Cependant, nos mesures réalisées en post-alitement à R+3, nous indiquent un retour du débit et des résistances dans les membres inférieurs aux valeurs initialement mesurées à BDC-3. Or, de toute évidence, les muscles des membres inférieurs n'ont pas retrouvé leur volume ainsi que leur masse après seulement 3 jours en position debout. Nous pouvons donc écarter l'hypothèse de la fonte musculaire comme étant l'origine de la réduction de débit périphérique observée.

C. Impact des contremesures sur les paramètres cardio-vasculaires lors de l'alitement prolongé tête déclive de 60 jours

Lors de la comparaison des variables cardio-vasculaires entre les deux groupes en position de référence (CTRL et JUMP), nous avons observé une différence concernant uniquement la HR, avec une surprenante différence significative exclusivement en pré-alitement, ce qui laisse suggérer que la distribution aléatoire des sujets au sein des groupes a, contre toute attente, instauré une différence basale marquée de la HR. Pour confirmer ce paramètre, nous avons comparé ces résultats avec ceux de l'équipe de Kramer (Kramer et al. 2017) qui ont travaillé sur le même protocole que nous au cours de cette étude et les mêmes sujets, avec pour objectif de comparer leurs données issues des constantes cardio-vasculaires prise chaque matin, à celles prises lors de HDNF. Ils ont également mis en évidence cette différence significative de HR au repos en pré-alitement entre les deux groupes, ce qui tend à exclure une possible erreur et valide nos résultats. Les autres paramètres que sont la MAP, le Calf BF et les Calf VR ne montrent aucune modification entre le groupe contrôle et le groupe ayant réalisé la contremesure. Cela suggère que la contremesure de JUMP n'a aucun impact d'un point de vue cardio-vasculaire au cours d'un alitement tête déclive de longue durée. (Amirova et al. 2016) ont testé un système de contremesure basé sur des chaussures à stimulation mécanique plantaire « Korvit boots ». Ils n'ont mis en évidence aucune efficacité pour moduler les activités sympathique et parasympathique et ainsi améliorer la réponse cardio-vasculaire au stress orthostatique. La contremesure la plus utilisée lors

des vols spatiaux est actuellement celle de l'exercice aérobie pratiqué sur tapis de course, vélo ou rameur. L'exercice est une mesure essentielle pour maintenir la santé et empêcher le déconditionnement des membres d'équipage lors d'un vol spatial prolongé. Cependant, on en sait peu sur la physiologie de l'exercice effectué dans un environnement d'impesanteur. Le mode, le volume et l'intensité des exercices en impesanteur nécessaires au maintien de la santé et de la forme physique dans cet environnement doivent encore être définis avec plus de précision. Les exercices aérobies seuls, sans gravité réelle ou artificielle concurrente, sont insuffisants pour maintenir une capacité d'exercice verticale, une tolérance orthostatique et une masse musculo-squelettique pendant un alitement prolongé (Convertino, 1996) ou un vol spatial (Trappe et al. 2009). Jusqu'ici, la stimulation cardio-vasculaire et la charge d'impact lors de l'exercice sur tapis roulant sont limitées en raison de la biomécanique et de la gêne occasionnée par le système de harnais utilisé pour attacher le membre d'équipage au tapis roulant en exercice (Genc et al. 2006; McCrory et al. 1999). De plus, (Genc et al. 2006; McCrory et al. 1999) suggèrent que le système d'isolation des vibrations utilisé pour isoler le mouvement du tapis de course de la structure de l'ISS peut amortir certaines des forces d'impact. Cependant, les réactions aux exercices après le vol et la tolérance orthostatique restent compromises lorsque les tests après le vol sont effectués en position assise (Moore et al., 2010). Ainsi, les exercices aérobies d'intensité modérée actuellement disponibles dans un environnement de microgravité sont insuffisants pour maintenir les réponses cardiovasculaires après le vol. Néanmoins, l'impact positif de l'exercice aérobie sur la santé mentale demeure évident et cruciale lors des missions de longues durées. Un des systèmes les plus efficace, d'après les études, serait la centrifugation sur bras court dans le but de simuler la gravité. Les résultats obtenus au sol pour les systèmes osseux, musculaire et cardiovasculaire chez l'homme suggèrent qu'une exposition intermittente à la centrifugation pourrait constituer une contre-mesure adéquate (Caiozzo et al. 2009; Iwase et al. 2004; Iwase 2005). La centrifugation peut contrecarrer certains aspects du déconditionnement cardio-vasculaire induit par un alitement prolongé, notamment l'intolérance orthostatique. Ces améliorations sont principalement obtenues grâce à une meilleure réactivité

sympathique au stress orthostatique (Stenger et al. 2012). Cependant, les systèmes de centrifugation à bras court nécessitent des vitesses de rotation importantes et nécessitent une adaptation aux effets vestibulaires initialement déplaisants. Cependant, ce type d'installation est difficile à mettre en place lors des vols spatiaux et y ajouter des exercices de type aérobie est encore plus complexe. Enfin, lorsque la gravité artificielle est appliquée à l'aide d'une centrifugation à bras court, le niveau de gravité appliqué à chaque partie du corps est très dépendant du rayon de la centrifugeuse et de ce fait il est crucial de s'interroger sur l'organe sur lequel on souhaite appliquer une gravité de 1G (système vestibulaire, cœur, vaisseaux des membres inférieurs...). Une autre méthode pour induire les effets d'une gravité simulée est d'utiliser le concept de la contremesure de l'exercice aérobie sur tapis roulant avec un système de LBNP. Cette méthode a été développée et testée pour prévenir le déconditionnement cardio-vasculaire et musculo-squelettique associé à un alitement prolongé tête déclive (Boda et al. 2000; Cao et al. 2005; Lee et al. 1997; LEE et al. 2007; Macias et al. 2007; Monga et al. 2006; Schneider et al. 2002; Schneider et al. 2009; Smith et al. 2003; Watenpaugh et al. 2007; Zwart et al. 2007). Ces études, ainsi que l'étude WISE en 2005, lors de protocole d'alitement de longue durée, ont mis en évidence des effets positifs pour contrecarrer le déconditionnement cardio-vasculaire et musculaire en limitant les altérations physiologiques.

II. Effets des mouvements de tête (HDNF) et sensibilité vestibulaire

A. 3 jours d'immersion sèche

Comme de nombreuses études l'ont déjà démontrée (Essandoh et al. 1988; Normand et al. 1997; Shortt & Ray 1997), la réponse otolithique n'est observable qu'en décubitus ventral et non pas en latéral droit. En effet, la flexion de cou en décubitus ventral implique la stimulation des otolithes et des muscles du cou lorsque le décubitus latéral droit n'induit que celle des muscles du cou. Une étude (Normand et al. 1997) a calculé l'effet otolithique pur en soustrayant les données recueillies en décubitus ventral à celles en latéral. Il en ressort un effet négligeable des afférences des muscles posturaux du cou sur le calf BF, nous avons donc considéré, à l'instar des conclusions émises dans l'ensemble des travaux de Ray, que le décubitus ventral était, sur le plan cardiovasculaire, une position de pure stimulation otolithique. Nos résultats confirment les données de la littérature en mettant en évidence une différence de la HR, du Calf BF et des Calf VR entre la tête en extension ou en flexion. Cependant, nos résultats montrent aussi une augmentation de la MAP lors de la flexion du cou en décubitus latéral. Cette observation avait déjà été faite lors de l'étude de Normand (Normand et al. 1997) ainsi qu'au cours d'un alitement prolongé tête déclive de 5 jours (Marais 2011). De plus, ces deux études montrent une augmentation de la HR dans cette même position lors de la flexion du cou, ce qui laisse suggérer que les muscles du cou agiraient également sur le système nerveux autonome. D'ailleurs une étude de Kuwagata en 1991 (Kuwagata et al. 1991) montre une augmentation de pression artérielle et de HR chez des patients en état de mort cérébrale, lors de la flexion du cou. Cependant, nos résultats ne révèlent pas d'augmentation de HR en décubitus latéral lors de la flexion du cou de sorte qu'il est difficile d'attribuer l'augmentation de MAP retrouvée dans les trois études à une simple augmentation de débit cardiaque. On note cependant que les ordres de grandeur de la variation de HR sont similaires pour les trois études (de 1 à 2 batts/min) et qu'elles vont dans le même sens, mais la distribution non

normale des mesures dans notre étude, à la différence des précédentes, nous a contraint à utiliser des tests non-paramétriques et donc de puissance inférieure. Cette augmentation de la MAP lors de la flexion du cou en décubitus latéral reste donc d'origine mystérieuse.

Après 3 jours de DI, la réduction de débit aux membres inférieurs lors de stimulation otolithique (position ventrale) est toujours présente et inchangée. On note simplement que la HR augmente significativement, ce qui n'était pas le cas en BDC-2. Cette observation est similaire à celle de l'alitement prolongé tête déclive de 2011 (Marais 2011). Lors de la stimulation des muscles du cou (position latérale), l'augmentation de MAP constatée en BDC-2 n'est plus significative.

Nous pouvons conclure que les 3 jours de DI ont modifié la réactivité otolithique sur la HR, mais probablement pas le réflexe vestibulo-sympathique. Cependant, la période de DI utilisée était peut-être trop courte pour entraîner une modification de ce réflexe, et surtout, bien que la position allongée réduise vraisemblablement les stimulations otolithiques, elle est évidemment loin de les supprimer totalement (comme c'est le cas lors d'un vol spatial) puisque les sujets n'avaient pas de consignes d'immobilité de la tête et du cou.

Nous avons comparé nos résultats à ceux d'un autre protocole d'alitement tête déclive de 5 jours, réalisé sur 12 sujets masculins sains (Marais 2011). Il a surtout été observé une vasoconstriction des membres inférieurs (quelle que soit la position du corps et de la tête) mais cette équipe n'a pas non plus mis en évidence d'effet otolithique sur le Calf BF et sur les Calf VR. Leur conclusion converge avec la nôtre, en indiquant que 5 jours de protocole de HDDBR représentent probablement une durée trop courte pour induire une modification du réflexe vestibulo-sympathique.

Si le modèle de DI a la particularité d'induire plus rapidement le DCV que le modèle de HDDBR, il semble donc que la réinterprétation des informations otolithiques ne soit pas le mécanisme principal de cette différence si tant est que la DI modifie les informations vestibulaires.

Cependant, bien que les modifications observées au cours de ce protocole de 3 jours soient faibles, elles pourraient être mises en évidence de façon plus marquée au cours d'un protocole d'une plus longue durée permettant, hypothétiquement, une réinterprétation centrale de la gravité. C'est ce que nous avons réalisé en mettant en place nos expérimentations au cours d'un protocole d'alitement prolongé tête déclive de 60 jours, et au cours duquel nous avons pris la précaution d'évaluer le système otolithique.

B. 60 jours d'alitement tête déclive

Comme des études précédentes l'ont démontrée (Essandoh et al. 1988; Normand et al. 1997; Shortt & Ray 1997; B. Yates et al. 2014), la manœuvre de flexion du cou en décubitus ventral induit une augmentation des Calf VR associée à une diminution du Calf BF. En soustrayant les effets induits par la même manœuvre de flexion du cou, en décubitus latéral, il a pu être déduit que les afférences otolithiques sont responsables de cette vasoconstriction et de cette diminution de débit sanguin au niveau des membres inférieurs (Normand et al. 1997). Ces réponses cardiovasculaires sont la résultante d'une augmentation de l'activité des nerfs sympathiques innervant les muscles lisses des vaisseaux sanguins des membres inférieurs comme cela a été démontré par Shortt et Ray en 1997.

(Dyckman et al. 2011) ont réalisé des mesures de pression artérielle, de fréquence cardiaque, d'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA) et de conductance vasculaire périphérique au cours de flexion de cou (stimulation des otolithes) dans la posture ventrale avant et après un alitement de courte durée (24h) et de longue durée (36 jours). Ils ont constaté une diminution du MSNA en réponse à la flexion de cou lors du HDBR de 36 jours. Leurs résultats indiquent que le HDBR de longue durée contrairement à celui de courte durée, atténue le réflexe vestibulo-sympathique et peut éventuellement contribuer à une intolérance orthostatique après un alitement prolongé chez l'homme. Notre étude se base en partie sur ces observations, dont nous avons

cherché à compléter avec un alitement de plus longue durée (60 jours) ainsi que la mise en place de test de sensibilité vestibulaire.

Nos résultats permettent de mettre en évidence que la diminution de débit sanguin dans les membres inférieurs, induite par la flexion de cou en décubitus ventral, est altérée par un protocole d'alitement prolongé d'une durée de 60 jours. On note en effet une diminution significative du Calf BF à HDT-57 comparativement à la période BDC-3. En revanche, nous n'observons pas de modification significative des Calf VR résistances bien que leur augmentation au cours de l'alitement (à l'exception de HDT-57) soit visible. Cela nous permet de dire que la réactivité otolithique a été modifiée sur le Calf BF de façon relativement tardive, ce qui va dans le sens que la désactivation otolithique puisse perturber la régulation vasculaire. Du point de vue de la MAP, la flexion de cou n'a eu aucun impact mis à part le sens de variation opposé en fonction du décubitus (ventral : négatif ; latéral droit : positif) mais cela sans altération des variations de la MAP au cours de l'alitement prolongé. En revanche, la HR au cours de la manœuvre de flexion de cou en décubitus ventral semble affectée par l'alitement prolongé. Ainsi, dès le 16^{ème} jour d'alitement et ce jusqu'au 57^{ème} jour, on observe une augmentation significative de la HR lors de la flexion de cou. Cette significativité est due au sens de variation opposé de la HR en BDC-3 comparativement aux autres phases HDT. Ce fait a déjà été observé en 2011 par Michaël Marais (Marais, 2011) au cours d'un HDBR de 5 jours. Il a en effet été mis en évidence une variation négative de la HR, lors de la flexion de cou en décubitus ventral, en phase BDC qui devenait positive durant l'alitement puis redevenait de nouveau négative en post-alitement (à R+1 et R+4). Cette variation opposée reste actuellement inexpiquée d'un point de vue physiologique bien qu'une des hypothèses pourrait être les transferts liquidiens et donc les variations de volume plasmatique dans certaines positions. En effet, nous pourrions penser qu'en décubitus ventral, avant l'alitement prolongé, le volume plasmatique étant à une valeur basale et la répartition liquidienne étant également standard, la flexion du cou induit une diminution de la HR. Mais une fois le corps soumis

à l'alitement tête déclive et donc à la diminution du volume plasmatique et à la répartition liquidienne vers le pôle thoraco-céphalique, la flexion de cou induit une augmentation de la HR en réponse à la plus grande quantité de sang présent dans le thorax.

Nous avons donc observé une modification de la réactivité otolithique sur le Calf BF (se traduisant par une diminution) ainsi que sur la HR (se traduisant par une augmentation). Cependant ces modifications hémodynamiques ainsi que la vasoconstriction périphérique devraient être associées à une modification de la MAP ; or cela n'est pas le cas dans notre étude. Notre hypothèse pour expliquer ce phénomène serait que la vasoconstriction périphérique associée à l'activation du RVS (Yates, Bolton and Macefield, 2014; McCall et al., 2018) via les muscles lisses des vaisseaux sanguins pourrait être en réalité accompagnée d'une vasodilatation abdominale (ce qui pourrait être cohérent au vu de la centralisation liquidienne qui a lieu durant un HDBR).

Par ailleurs, comme cela a été indiqué dans la partie « Matériels & Méthodes ; étude 2 ; III. Protocole expérimental : head down neck flexion » nous avons réalisé cette manœuvre de flexion de cou sur une partie des sujets seulement, en phase post-alitement à R+3. Ces résultats pour les quatre paramètres cardio-vasculaires mesurés révèlent tous un retour aux valeurs basales mesurées en BDC-3. Marais en 2011 avait également mis en évidence ces mêmes observations à R+1 et R+4. Le système vestibulaire redevient à la normale quelques heures après le lever et la reprise active des mouvements de tête et de leur détection, notamment les accélérations linéaires. Cela nous permet d'exclure la fonte musculaire comme origine de la vasoconstriction périphérique, puisque de toute évidence les muscles posturaux et ceux des jambes n'ont pas récupéré leur volume de pré-alitement en seulement quelques heures après le lever.

Si on regarde l'effet de l'alitement prolongé en termes de modificateur de la nature et de la variabilité des stimulations produites, susceptible d'affecter le système cardio-vasculaire, parmi les

stimulations barosensibles, visuelles, vestibulaires et somesthésiques, il est probable que les stimulations dépendantes de l'orientation de la tête (visuelles et vestibulaires) sont les moins affectées puisque le mouvement de la tête n'est pas contraint. Bien que nos résultats accélérométriques sur l'analyse de l'activité et l'immobilité de la tête nous révèlent une réelle différence entre la phase BDC et après 35 jours d'alitement (bien entendu moindre à HDT-35), il n'en demeure pas moins que les mouvements de tête ont été présents durant le HDBR. Dès lors, dans l'hypothèse d'une plasticité de la réponse cardio-vasculaire induite par l'alitement prolongé, on peut émettre l'hypothèse que le poids de ces informations puisse croître, le système nerveux utilisant moins les informations barosensibles et somesthésiques. Les modifications d'activité cardio-vasculaire lors de la flexion du cou représenteraient alors en majeure partie celles issues de l'appareil vestibulaire et non celles issues du système visuel puisque la manœuvre de flexion de cou est réalisée les yeux fermés. L'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique, permettant une régulation fine et efficace du système cardio-vasculaire, semble ainsi perturbé par un alitement prolongé de 60 jours car à la suite de la reprise d'activité des sujets, après 3 jours de redressement, toutes les valeurs hémodynamiques ont subi un retour aux valeurs de pré-alitement. Ces résultats tendent à montrer que la modification des afférences susceptibles d'affecter le système cardio-vasculaire liée à l'absence de redressement du corps et de maintien en position debout altère les réactions cardio-vasculaires induites par la stimulation du système otolithique lors des changements de posture et des déplacements du corps dans le champ gravitationnel terrestre. Cette modification de l'interaction centrale des afférences cardio-vasculaires pourrait être un facteur supplémentaire à prendre en compte dans le déconditionnement cardio-vasculaire induit par les protocoles d'alitement prolongé ainsi que lors des séjours en impesanteur. Elle a déjà été soulignée par (Meck et al., 2004).

En revanche, nos résultats concernant la stimulation galvanique vestibulaire n'ont révélé aucune modification de la sensibilité vestibulaire avant et 11 jours après l'alitement. Ces données

vont à l'encontre des hypothèses émises et débattues dans cette discussion. En effet, si la sensibilité vestibulaire reste inchangée durant le HDBR, cela tend à exclure l'hypothèse d'une adaptation vestibulaire à son nouvel environnement et par conséquent une nouvelle intégration centrale de la perception de la gravité. Cependant, ce test de sensibilité vestibulaire n'a été réalisé seulement que 11 jours après le début de l'alitement et non pas jusqu'à la fin. De plus, ce test se base uniquement sur le ressenti de sensations et d'illusions de mouvements perçus par le sujet lors de la stimulation. Il s'est avéré relativement difficile à réaliser, par les sujets ayant des difficultés à définir précisément le moment où les premiers signes de perturbation apparaissaient. D'autres tests complémentaires d'évaluation de la sensibilité vestibulaire auraient pu apporter plus de réponses, tels que les potentiels évoqués vestibulaires myogéniques et la perception de la verticale subjective.

III. Évolution du baroréflexe carotidien

A. 3 jours d'immersion sèche

L'objectif de cette étude était de comparer les baroréflexes carotido-cardiaque et carotido-vasculaire avant et après un protocole court de DI.

Bien que la fonction cardio-vasculaire des astronautes soit normale dans l'espace, bon nombre d'entre eux subissent des modifications hémodynamiques en position debout après leur retour sur Terre, notamment une tachycardie, une hypotension orthostatique et une syncope inhabituelle. Il est maintenant bien établi chez l'homme que les baroréflexes artériels fonctionnent comme un système de rétroaction négative pour réguler la pression artérielle (Raven, Fadel and Ogoh, 2006; Fadel and Raven, 2012). De plus, les barorécepteurs cardiopulmonaires dont la fonction principale est la surveillance du volume sanguin central établissent également un réflexe barosensible sur le contrôle de la pression artérielle par les artères carotidiennes. C'est-à-dire que l'augmentation ou la diminution de leur activité induisent une diminution ou une augmentation du gain de la fonction du réflexe carotidien (Ogoh et al. 2006; Ogoh, Volianitis, Nissen, Wray, Secher & Raven 2003; Pawelczyk & Raven 1989). De même, les entrées non barosensibles provenant des récepteurs visuels (Wood et al. 2000), des mécanorécepteurs du cou (Herault et al. 2002; Normand et al. 1997) et des récepteurs vestibulaires (Convertino et al. 1997; Hume & Ray 1999; Iwata et al. 2011; Ray 2000; Shortt & Ray 1997; Tanaka et al. 2009) ont montré une interaction avec la régulation de la pression artérielle. Des études sur le baroréflexe carotidien au cours de redressement passif du corps, de changement de position (allongé et assis) et d'application de pressions négatives sur les parties inférieures du corps (LBNP) sur des sujets sains montrent que les réponses cardiaque et vasculaire sont différemment modifiées lors de l'implication des afférences otolithiques. En effet, alors que les gains maximaux (G_{max}) de la réponse vasculaire ne sont altérés ni par un passage de la position allongée (décubitus dorsal) à la position assise (Ogoh et al. 2002), ni par le redressement passif à un angle de 40° (Ogoh et al., 2006b), un LBNP de 16

Torr conduit à une augmentation du G_{\max} de la réponse vasculaire (Ogoh et al. 2006). Ces résultats montrent donc que lors d'une simulation de redressement, ne prenant en compte que l'effet du transfert liquidien, les modifications du baroréflexe carotidien ne correspondent pas à celles observées lors d'un redressement réel du corps. Il serait donc possible que les afférences otolithiques détectant le redressement réel du corps soient impliquées dans la modulation des réponses du baroréflexe carotidien. Une récente étude (Ogoh et al. 2018) réalisée en vol parabolique a réalisé ces mesures du baroréflexe carotidien sous un angle d'inclinaison de -2° , angle identifié pour minimiser les modifications de volume sanguin central pendant un vol parabolique et donc bloquer l'interaction des barorécepteurs cardio-pulmonaires. Leurs résultats mettent en évidence une augmentation du G_{\max} des réponses cardiaque et vasculaire en condition 0g par rapport à 1g. Cela suggère que le changement aigu d'activité otolithique induit par le vol parabolique pourrait modifier la fonction du baroréflexe carotidien et indique que le système vestibulaire contribue à la régulation de la pression artérielle en cas de fluctuation des forces gravitationnelles. Le point important de cette étude est la modification du baroréflexe carotidien sans modification du volume sanguin central durant un vol parabolique entraînant des perturbations aiguës de l'activité otolithique, suggérant que le système vestibulaire contribue à la régulation de la pression artérielle sur Terre. Par ailleurs, il a également été montré que lors de protocole d'alitement prolongé tête déclive en tant qu'analogie terrestre de l'impesanceur, le réflexe vestibulo-sympathique diminuait. (Dyckman et al. 2011). Par extrapolation, il est possible que l'atténuation de la fonction du baroréflexe carotidien induite par le vol spatial ait été associée à la diminution du réflexe vestibulo-sympathique.

Les résultats obtenus au cours de cette étude montrent que le gain maximal (G_{\max}) des réponses cardiaque et vasculaire du baroréflexe carotidien reste inchangé après 3 jours de DI. Cependant, à R+O, la pression de saturation ($ECSP_{\text{sat}}$) de la réponse cardiaque du baroréflexe est augmentée. Le point centré tend à être supérieur, tout comme la pression seuil ($ECSP_{\text{thr}}$),

comparés aux réponses en BDC-2. Ces résultats indiquent donc que les réponses du baroréflexe carotidien ont un profil identique entre BDC-2 et R+0, avec pour seules différences, un décalage des courbes de réponse du baroréflexe carotidien : un décalage vers le haut pour la courbe de la réponse cardiaque induite par une HR plus élevée en R+0 et un léger décalage vers la droite de la courbe de réponse vasculaire induisant une réponse identique du baroréflexe pour une pression transmurale au niveau des sinus carotidiens plus élevée.

Ainsi, la principale conclusion de la présente étude est que l'atténuation de la stimulation otolithique induite par 3 jours de DI n'a pas impacté le gain du baroréflexe carotidien. Le rôle de la DI sur la modulation de l'effet de l'activité otolithique sur la fonction de baroréflexe artériel n'est donc pas mis en évidence ici de même que son interaction avec le réflexe vestibulo-sympathique. Cependant, lors de cette même étude de 3 jours de DI, (de Abreu et al. 2017) ont mis en évidence une diminution de la sensibilité baroréflexe à R+0 en position allongée comparativement à BDC-2 puis aucune différence significative à R+1. La différence entre ces résultats réside dans la méthode de mesure du baroréflexe utilisée : la méthode du collier de pression et la méthode spontanée dite méthode des 3 points. La question de la légitimité de la méthode peut donc se poser, tant sur le point de vue de leur précision et de leur approximation respective. Comme nous l'avons mentionné dans l'étude précédente, les limites de notre étude demeurent le faible nombre de sujets analysés ainsi que la courte durée du protocole. Cependant, il est intéressant de mettre en avant le timing ainsi que le rôle de l'adaptation de ces systèmes physiologiques. Si la durée de la DI est trop courte pour modifier le réflexe vestibulo-sympathique (cf étude précédente), il ne serait pas surprenant qu'elle le soit également pour modifier le gain du baroréflexe en lien avec l'activité otolithique.

Enfin, il est intéressant de confronter l'absence de changement de gain baroréflexe de notre étude à celle de (Ogoh et al. 2018), décrite ci-dessus dans ce même paragraphe, d'un point de vue du volume plasmatique, en tant qu'effet direct induit par les modèles d'impesanteur. En effet, cette

étude réalisée en vol parabolique et en position de -2° pour minimiser les variations de volume sanguin central et ainsi réduire le changement d'activité des barorécepteurs cardio-pulmonaires, a révélé une augmentation du gain baroréflexe à 0g. La durée de la phase d'impesanteur d'un vol parabolique est de 20 secondes et se révèle suffisante pour mettre en évidence un changement de gain baroréflexe. Une autre étude (Ogoh, Volianitis, Nissen, Wray, Secher, Raven, et al. 2003) a comparé les changements de gain des réponses cardiaque et vasculaire du baroréflexe carotidien (méthode du collier de pression) induits par l'orthostatisme lors d'un test de redressement passif. Ils ont montré que le gain baroréflexe augmente au fur et à mesure du redressement du sujet, et donc, au fur et à mesure que l'action des barorécepteurs cardio-pulmonaires diminue et que le sang redescend dans la partie inférieure du corps. Dès lors l'absence de changement de gain du baroréflexe à 3 jours de DI peut relever soit d'une adaptation du reflexe vestibulo-sympathique ou du simple fait que l'activité des otolithes est peu modifiée en DI soit d'un effet antagoniste de l'augmentation du volume sanguin central puisque qu'en DI on observe une centralisation liquidienne.

B. 60 jours d'alitement tête déclinée

L'objectif de cette étude est le même que celui présenté ci-dessus, mais cette fois-ci il a été réalisé au cours d'un protocole d'alitement prolongé tête déclinée de 60 jours, toujours dans le but de relier les changements de l'activité otolithique à l'évolution du baroréflexe carotidien.

Les résultats obtenus au cours de cette étude montrent que le gain maximal (G_{\max}) des réponses cardiaque et vasculaire du baroréflexe carotidien reste inchangé durant les 60 jours de HDBR. Nous pouvons néanmoins noter que le G_{\max} de la courbe de réponse cardiaque du baroréflexe carotidien semble diminuer (bien que de façon non significative) durant l'alitement puis revenir aux valeurs basales en phase de réhabilitation. La puissance de la comparaison est entachée du faible nombre de sujets exploitables sur la totalité des mesures.

Cependant, durant la phase HDT, la pression de saturation ($ECSP_{sat}$) de la réponse cardiaque du baroréflexe est augmentée, le point centré tend à être supérieur tout comme la pression seuil ($ECSP_{thr}$) comparé aux réponses en phase BDC et R. Ces résultats indiquent donc que les réponses du baroréflexe carotidien ont un profil identique entre BDC-3 et R+0, avec pour seules différences, un décalage des courbes de réponse du baroréflexe carotidien : un décalage vers le haut pour la courbe de la réponse cardiaque induite par une Fc plus élevée en R+0 et un léger décalage vers la droite de la courbe de réponse vasculaire induisant une réponse identique du baroréflexe pour une pression transmurale au niveau des sinus carotidiens plus élevée. Nous observons donc les mêmes variations que celles observées en immersion sèche.

Ainsi, la principale conclusion de la présente étude demeure la même que celle décrite précédemment, c'est-à-dire que l'atténuation de la stimulation otolithique induite par 60 jours de HDBR n'a pas impacté la sensibilité du baroréflexe carotidien. Il est possible que le faible nombre de sujets analysés dans les 2 conditions limite la puissance de la comparaison. Néanmoins les résultats obtenus lors des tests d'évaluation de la sensibilité vestibulaire au cours du HDBR par stimulation galvanique n'ont mis en évidence aucune diminution de cette sensibilité vestibulaire avec l'alitement prolongé. Cette information pourrait jouer un rôle crucial dans l'interprétation des données du baroréflexe carotidien et de l'effet global du système vestibulaire sur le système cardiovasculaire et en particulier dans la comparaison avec les données obtenues en impesanteur réelle. Nos tests vestibulaires ont cependant été réalisés seulement après 11 jours d'alitement et leur interprétation reste assez subjective. Comme cités précédemment, d'autres tests complémentaires d'évaluation de la sensibilité vestibulaire auraient pu apporter plus de réponses, tels que les potentiels évoqués vestibulaires myogéniques et la perception de la verticale subjective. En vol spatial, plusieurs études antérieures réalisées chez des astronautes ont mis en évidence une interaction entre l'impesanteur et la fonction du baroréflexe carotidien. (Fritsch et al. 1992) ont étudié les réponses cardiaques de baroréflexe carotidien chez 16 astronautes, avant et après un vol

spatial de courte durée (4 à 5 jours) et ont constaté une diminution du gain G_{\max} . De même, (Eckberg et al. 2010) ont analysé les réponses cardiaques du baroréflexe carotidien de 13 astronautes avant, pendant (jours 2 et 8) et après 2 missions en navette spatiale de 9 et 10 jours. Ils ont montré que le gain de la courbe cardiaque de la fonction baroréflexe était diminué en impesanteur par rapport la gravité. De la même façon, (Convertino et al., 1990) ont montré que 12 jours de HDBR à -6° a diminué la réponse cardiaque du baroréflexe carotidien. Chez l'animal, (Abe et al. 2011) ont également mis en évidence une diminution du gain du baroréflexe carotidien à la suite de lésions vestibulaires périphériques réalisés 10 jours avant le test de stress orthostatique dans un environnement de 1g. Le fait intéressant relatif à cette étude, est qu'en position ventrale, les lésions vestibulaires n'affectent pas le gain du baroréflexe carotidien. Cela suggère que les changements de posture jouent un rôle modulateur sur l'effet de l'activité otolithique sur la fonction du baroréflexe carotidien. Dans la mesure où les animaux de l'étude de Abe ont subi une dénervation sino-carotidienne et aortique, la question de savoir par quel mécanisme cette posture est détectée reste posée. Un article récent de Kuldavletova (Kuldavletova et al. 2019) interroge également ce mécanisme, ce papier montrant que le reflexe vestibulo-sympathique est présent chez des patients vestibulo-lésés. Marais en 2011, a également étudié l'effet de la position du corps sur la fonction du baroréflexe carotidien. Ses résultats mettent en évidence une augmentation du gain maximal de la réponse cardiaque du baroréflexe carotidien en décubitus ventral par rapport à celui en décubitus dorsal.

L'ensemble de ces constatations, ainsi que celles discutées dans la partie précédente, nous laisse envisager une interaction entre le système otolithique et la boucle du baroréflexe carotidien, représentant le principal acteur de la régulation à court terme de la pression artérielle, mais cette interaction paraît complexe, probablement intégrée à l'étage central et modulée par l'orientation du corps dans le champ gravitationnel, et mettant possiblement en œuvre des stimulus non encore répertoriés. Lors d'un changement de position du corps tel que le passage du décubitus ventral au dorsal, la principale modification est celle des afférences otolithiques car aucun transfert liquidien

vers les parties inférieures du corps ne se produit ici. Si nous reprenons l'étude de (Ogoh et al. 2018) en vol parabolique et dont les changements de volume sanguin central ont également été en partie supprimés, nous pouvons émettre l'hypothèse que la boucle baroréflexe pourrait être modulée par des afférences qui interviennent dans le contrôle de la posture, mais probablement pas seulement issues du système vestibulaire de sorte que le contrôle de la PA soit obtenu, non pas par de simples réflexes additifs, mais selon une intégration des afférences neuronales évaluant la posture lors des diverses positions physiques.

**SYNTHÈSE DE LA DISCUSSION &
PERSPECTIVES**

Les 2 études réalisées mettent en évidence des points communs entre elles et avec le modèle de HDBR de 5 jours réalisé lors d'une précédente expérience de la même équipe (Marais, 2011).

Une modification de la réactivité otolithique sur la fréquence cardiaque survient après 3 jours d'immersion sèche de même qu'après 60 jours d'alitement prolongé. Une expérience précédente de 5 jours d'alitement prolongé (Marais, 2011) a donné le même résultat. Dans ces 3 situations la manœuvre de flexion de cou en décubitus ventral augmente la fréquence cardiaque après la période de simulation alors qu'elle ne la change pas, voire la diminue avant. La réactivité otolithique sur le débit périphérique (et donc la vasoconstriction sympathique), qui reste le point central de notre étude, ne se manifeste qu'au cours de l'alitement de longue durée, à la fin de la période d'alitement.

La manœuvre de flexion du cou est bien une stimulation otolithique et cette modification de réactivité ne se voit pas en décubitus latéral.

S'agit-il cependant d'une conséquence de la réduction de la sensibilité vestibulaire ?

La question reste posée pour plusieurs raisons. La première est que l'effet otolithique étant supposé lié à une stimulation purement sympathique, on attend plus une variation de débit périphérique que de fréquence cardiaque. La seconde est que, bien que les mouvements de tête soient clairement réduits par le HDBR de 60 jours, les tests sommaires de sensibilité vestibulaire réalisés au cours de ce HDBR ne mettent pas en évidence de diminution de sensibilité. Il reste difficile de conclure néanmoins sur cet aspect car les tests de sensibilité ont été réalisés nettement avant que la réduction d'effet de la manœuvre de flexion du cou ne se manifeste sur le débit périphérique. La troisième est également dans la chronologie : la plasticité de l'intégration des signaux vestibulaires, supposée à l'origine de l'adaptation des astronautes à l'environnement spatial, est acquise en quelques jours alors que, dans notre étude de longue durée, la réduction d'effet de la manœuvre de flexion du cou prend plusieurs semaines (HDT-57) pour devenir significative. Y aurait-il une autre explication ?

Concernant la fréquence cardiaque, non modifiée ou réduite par les changements de position de tête avant la période de simulation en position ventrale mais accélérée en flexion dans toutes les autres situations, il paraît nécessaire de ré-envisager plusieurs hypothèses...

La publication récente de Kuldavletova (Kuldavletova et al. 2019) met en évidence, chez des sujets vestibulo-lésés une réduction de débit périphérique lors de la flexion de cou, identique à celle des sujets normaux. Les auteurs évoquent l'idée que d'autres types de récepteurs, positionnés dans la tête, puissent être à l'origine de la réponse vasculaire à la flexion du cou. Ce serait alors le désengagement de ces récepteurs que nos protocoles mesureraient.

La sensibilité du baroréflexe carotidien au cours de ces protocoles n'est pas modifiée. Concernant le protocole d'immersion sèche, notre interprétation est que 3 jours d'immersion représentent une durée trop courte pour induire une diminution des stimulations vestibulaires et ainsi permettre la mise en place d'une réinterprétation centrale de la gravité impliquant une modification dans la régulation cardio-vasculaire. C'est cette hypothèse qui a motivé de réaliser la mesure de l'évolution du baroréflexe sur une période plus longue, cette fois-ci au cours d'un alitement prolongé tête déclive de 60 jours. Cependant les résultats de la sensibilité du baroréflexe carotidien n'ont montré aucun changement de cette sensibilité au cours des 60 jours d'alitement bien que nous ayons observé une modification de la réactivité otolithique sur deux paramètres cardio-vasculaires (Fc et Calf BF décrits ci-dessus).

Notre équipe a montré, avec la même technique de stimulation directe des barorécepteurs que le gain du baroréflexe était augmenté en impesanteur, c'est-à-dire avec suppression des informations otolithiques. Cela signifie-t-il que l'alitement prolongé ou l'immersion sèche minore l'influence otolithique sur la boucle baroréflexe ? D'autres équipes, avec des méthodologies différentes, ont mis en évidence une réduction du gain du baroréflexe après alitement prolongé ou vol spatial, ce qui pourrait accréditer cette hypothèse, néanmoins, les méthodologies utilisées dans ces études sont critiquables et la question reste donc ouverte.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, notre hypothèse générale d'une modification du contrôle cardio-vasculaire en lien avec la réduction de la stimulation otolithique au cours de protocoles de simulation d'impesanteur n'est pas vérifiée.

Il reste à comprendre la signification réelle de la manœuvre du head-down neck flexion et son lien avec l'authentique stimulation otolithique qu'elle provoque.

Il est vraisemblable que de multiples systèmes sensoriels interviennent dans la régulation cardio-vasculaire en lien avec la gravité. Le rôle spécifique du système vestibulaire sera vraisemblablement mieux appréhendé dans des situations où sa plasticité est le mieux mis en jeu c'est-à-dire en impesanteur réelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abboud, F. M. & Thames, M. D., 1983. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. *Handbook of Physiology, The cardiovascular system, Peripheral circulation and organ blood flow*, Am. Physiol. Soc. (Bethesda, M. D.), sect. 2, vol. 3, part 2. : p 675 - 753.
- Abe, C. et al., 2011. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 111(6), pp.1614–21.
- de Abreu, S. et al., 2017. Multi-system deconditioning in 3-day dry immersion without daily raise. *Frontiers in Physiology*, 8(OCT), pp.1–16.
- Alizadeh Sani, Z. et al., 2014. Automatic Computation of Left Ventricular Volume Changes Over a Cardiac Cycle from Echocardiography Images by Nonlinear Dimensionality Reduction. *Journal of Digital Imaging*, 28(1), pp.91–98.
- Amirova, L.E. et al., 2016. Effects of plantar stimulation on cardiovascular response to orthostatism. *European Journal of Applied Physiology*, 116(11–12), pp.2257–2266.
- Ando, S., Dajani, H.R. & Floras, J.S., 1997. Frequency domain characteristics of muscle sympathetic nerve activity in heart failure and healthy humans. *The American journal of physiology*, 273(1 Pt 2), pp.R205-12.
- Andreuzik, J.A. et al., 1984. Fastigial nucleus projections to the brain stem in beagles: pathways for autonomic regulation. *Neuroscience*, 11(2), pp.497–507.
- Aoki, M. et al., 2012. Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension. *Experimental Brain Research*, 217(2), pp.251–259.
- Aoki, M. et al., 2008. The orthostatic dysregulation of blood pressure in dizzy patients. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 18(4), pp.223–9.
- Arbeille, P. & Hérault, S., 1998. Cardiovascular echographic and Doppler parameters for the assessment of orthostatic intolerance. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, 7(1), pp.53–71.

- Arndt, J.O. et al., 1974. The afferent discharge pattern of atrial mechanoreceptors in the cat during sinusoidal stretch of atrial strips in situ. *The Journal of physiology*, 240(1), pp.33–52.
- Atkov OY, Bednenko VS (1992) Hypokinesia and weightlessness: clinical and physiologic aspects. International University Press, Madison,
- Avan, P. et al., 2018. Noninvasive in-ear monitoring of intracranial pressure during microgravity in parabolic flights. *Journal of Applied Physiology*, 125(2), pp.353–361.
- Balaban, C.D. & Porter, J.D., 1998. Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 8(1), pp.7–16.
- von Baumgarten, R.J., 1986. European vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 1. Overview. *Experimental brain research*, 64(2), pp.239–46.
- Beier, M., Anken, R.H. & Rahmann, H., 2002. Influence of hypergravity on fish inner ear otoliths: II. Incorporation of calcium and kinetotic behaviour. *Advances in space research : the official journal of the Committee on Space Research (COSPAR)*, 30(4), pp.727–31.
- Benarroch, E.E., 2009. Disease implications of the arterial baroreflex Functional organization and involvement in neurologic disease Center on. *Neurology*, pp.1733–1738.
- Bevegård, S., Castenfors, J. & Lindblad, L.E., 1977. Effect of carotid sinus stimulation on cardiac output and peripheral vascular resistance during changes in blood volume distribution in man. *Acta physiologica Scandinavica*, 101(1), pp.50–7.
- Blanc, S. et al., 2000. Fuel Homeostasis during Physical Inactivity Induced by Bed Rest ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(6), pp.2223–2233.
- Blomqvist, C.G. & Stone, H.L., 1979. Cardiovascular Adjustments to Gravitational Stress. In: Comprehensive Physiology R. M. Berne & N. Sperelakis, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular system III*, Chap 28, pp.1–39.

- Boda, W.L. et al., 2000. Supine lower body negative pressure exercise simulates metabolic and kinetic features of upright exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(2), pp.649–54.
- Bravyĭ, I.R. et al., 2008. Dry immersion effects on the mechanisms of metabolic-reflex regulation of hemodynamics during muscular work. *Aerospace and environmental medicine*, 42(5), pp.40–5.
- Brodal, A., 1974. Anatomy of the vestibular nuclei and their connections. *Vestibular System Part 1: Basic Mecanisms* (Kornhuber H, ed), pp 239-352.
- Cai, Y.-L. et al., 2008. Excitatory pathways from the vestibular nuclei to the NTS and the PBN and indirect vestibulo-cardiovascular pathway from the vestibular nuclei to the RVLM relayed by the NTS. *Brain research*, 1240, pp.96–104.
- Caiozzo, V.J. et al., 2009. Artificial gravity as a countermeasure to microgravity: a pilot study examining the effects on knee extensor and plantar flexor muscle groups. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 107(1), pp.39–46.
- Cao, P. et al., 2005. Exercise within lower body negative pressure partially counteracts lumbar spine deconditioning associated with 28-day bed rest. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 99(1), pp.39–44.
- Casadei, B. & Paterson, D.J., 2000. Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? *Journal of hypertension*, 18(1), pp.3–6.
- Chalmers, J. et al., 1994. Central neurons and neurotransmitters in the control of blood pressure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 21, 8 19-829.
- Chapleau, M.W. et al., 2001. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 940, pp.1–19.
- Clément, G. & Pavy-Le Traon, A., 2004. Centrifugation as a countermeasure during actual and simulated microgravity: a review. *European journal of applied physiology*, 92(3), pp.235–48.

- Cobbold, A.F., Megirian, D. & Sherrey, J.H., 1968. Vestibular evoked activity in autonomic motor outflows. *Archives italiennes de biologie*, 106(2), pp.113–23.
- Convertino, V.A., 1995. Exercise and adaptation to microgravity environment. Fregly MJ, Blatteis CM (eds) *Handbook of physiology: environmental physiology. III: The gravitational environment*. vol. 2, Chap. 36.
- Convertino, V.A., 1997. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Medicine and science in sports and exercise*, 29(2), pp.191–6.
- Convertino, V.A. et al., 1997. Effects of vestibular and oculomotor stimulation on responsiveness of the carotid-cardiac baroreflex. *Am J Physiol*, 273(2 Pt 2), p.R615–22.
- Convertino, V.A. et al., 1990. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 68(4), pp.1458–1464.
- Convertino, V.A., 2001. Lower body negative pressure as a tool for research in aerospace physiology and military medicine. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 8(2), pp.1–14.
- Convertino, V.A., 2002. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 9(2), pp.1–13.
- Convertino, V.A. et al., 2011. Optimizing the Respiratory Pump: Harnessing Inspiratory Resistance to Treat Systemic Hypotension. *Respiratory Care*, 56(6), pp.846–857.
- Coupé, M. et al., 2009. Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 169(SUPPL.), pp.10–12.
- Crystal, G.J. & Salem, M.R., 2015. Lower Body Negative Pressure: Historical Perspective, Research Findings, and Clinical Applications. *Journal of Anesthesia History*, 1(2), pp.49–54.

- Cucinotta, F.A. et al., 2013. How Safe Is Safe Enough? Radiation Risk for a Human Mission to Mars. A. A.-J. Golden, ed. *PLoS ONE*, 8(10), p.e74988.
- Custaud, M.A. et al., 2002. Orthostatic tolerance and spontaneous baroreflex sensitivity in men versus women after 7 days of head-down bed rest. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 100(1–2), pp.66–76.
- Davis, J.R. et al., 1988. Space motion sickness during 24 flights of the space shuttle. *Aviation, space, and environmental medicine*, 59(12), pp.1185–9.
- Demontis, G.C. et al., 2017. Human pathophysiological adaptations to the space environment. *Frontiers in Physiology*, 8(AUG), pp.1–17.
- Desplanches, D., 1997. Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness. *International journal of sports medicine*, 18 Suppl 4(S 4), pp.S259–S264.
- Doba, N. & Reis, D.J., 1974. Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in cat. *Circulation research*, 34, pp.9–18.
- Drummer, C., Gerzer, R., et al., 2000. Body fluid regulation in micro-gravity differs from that on Earth: an overview. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 441(2–3 Suppl), pp.R66-72.
- Drummer, C., Heer, M., et al., 2000. Regulation and distribution of body fluid during a 6-day head-down tilt study in a randomized cross-over design. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 7(2), pp.P187-8.
- Dyckman, D.J., Sauder, C.L. & Ray, C.A., 2011. Effects of short-term and prolonged bed rest on the vestibulosympathetic reflex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(1), pp.H368–H374.
- Ebert, T.J. & Cowley, A.W., 1992. Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans. *The American journal of physiology*, 262(5 Pt 2), pp.H1372-8.

- Eckberg, D.L. et al., 1988. Baroreflex modulation of sympathetic activity and sympathetic neurotransmitters in humans. *Acta physiologica Scandinavica*, 133(2), pp.221–31.
- Eckberg, D.L. et al., 2010. Human vagal baroreflex mechanisms in space. *The Journal of physiology*, 588(Pt 7), pp.1129–38.
- Eckberg, D.L., 1976. Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli. *The Journal of physiology*, 258(3), pp.769–82.
- Eckberg, D.L. & Kuusela, T.A., 2005. Human vagal baroreflex sensitivity fluctuates widely and rhythmically at very low frequencies. *The Journal of physiology*, 567(Pt 3), pp.1011–9.
- Essandoh, L.K., Duprez, D. a & Shepherd, J.T., 1987. Postural cardiovascular reflexes: comparison of responses of forearm and calf resistance vessels. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 63(5), pp.1801–1805.
- Essandoh, L.K., Duprez, D.A. & Shepherd, J.T., 1988. Reflex constriction of human limb resistance vessels to head-down neck flexion. *J Appl Physiol*, 64(2), pp.767–770.
- Essfeld, D. & Baum, K., 1996. Influence of gravity on cardiovascular reflexes from skeletal muscle receptors. *Medicine and science in sports and exercise*, 28(10 Suppl), pp.S23-8.
- Fadel, P.J. & Raven, P.B., 2012. Human Investigations into the Arterial and Cardiopulmonary Baroreflexes during Exercise. , 97(1), pp.39–50.
- Ferretti, G. et al., 1998. Effects of prolonged bed rest on cardiovascular oxygen transport during submaximal exercise in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 78(5), pp.398–402.
- Fomin, I.O. et al., 1985. Effect of water immersion on indices of central hemodynamics in subjects older than 45 years. *Kosmicheskaia biologii i aviakosmicheskaia meditsina*, 19(3), pp.37–40.
- Fortrat, J.O. et al., 2001. Effect of prolonged head-down bed rest on complex cardiovascular dynamics. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 86(3), pp.192–201.

- Fritsch, J.M. et al., 1992. Short-duration spaceflight impairs human carotid baroreceptor-cardiac reflex responses. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 73(2), pp.664–71.
- Furchgott, R.F. & Zawadzki, J. V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), pp.373–6.
- Genc, K.O., Mandes, V.E. & Cavanagh, P.R., 2006. Gravity replacement during running in simulated microgravity. *Aviation, space, and environmental medicine*, 77(11), pp.1117–24.
- Gevlich, G.I. et al., 1983. Evaluation of skeletal muscle tonus by the method of recording transverse rigidity. *Kosmicheskaiia biologii i aviakosmicheskaiia meditsina*, 17(5), pp.86–9.
- Gilbey, M. & Spyer, K., 1993. Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillire' s Clinical Endocrinology and Metabolism*, 259, Vol. 7, No. 27(2), pp.259–278.
- Greenfield, A.D., Whitney, R.J. & Mowbray, J.F., 1963. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *British medical bulletin*, 19, pp.101–9.
- Grigor'ev, A.I., Kozlovskaiia, I.B. & Shenkman, B.S., 2004. The role of support afferents in organisation of the tonic muscle system. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*, 90(5), pp.508–21.
- Grigor'eva, L.S. & Kozlovskaiia, I.B., 1983. Effect of 7-day immersion hyperkinesia on the response-strength properties of human skeletal muscles. *Kosmicheskaiia biologii i aviakosmicheskaiia meditsina*, 17(4), pp.21–5.
- Guo, G.B., Thames, M.D. & Abboud, F.M., 1982. Differential baroreflex control of heart rate and vascular resistance in rabbits. Relative role of carotid, aortic, and cardiopulmonary baroreceptors. *Circulation research*, 50(4), pp.554–65.
- Guyenet, P.G., 2006. The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5), pp.335–346.

- Häbler, H.J., Bartsch, T. & Jänig, W., 1996. Two distinct mechanisms generate the respiratory modulation in fibre activity of the rat cervical sympathetic trunk. *Journal of the autonomic nervous system*, 61(2), pp.116–22.
- Hargens, A.R., Bhattacharya, R. & Schneider, S.M., 2013. Space physiology VI: Exercise, artificial gravity, and countermeasure development for prolonged space flight. *European Journal of Applied Physiology*, 113(9), pp.2183–2192.
- Hargens, A.R. & Richardson, S., 2009. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 169(SUPPL.), pp.30–33.
- Hargens, A.R. & Vico, L., 2016. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 120(8), pp.891–903.
- Head, G.A. & McCarty, R., 1987. Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. *Journal of the autonomic nervous system*, 21(2–3), pp.203–13.
- Heesch, C.M., 1999. Reflexes that control cardiovascular function. *Am. J. Physiol.* 277: S234–S243.
- Herault, S. et al., 2002. Effect of human head flexion on the control of peripheral blood flow in microgravity and in 1 g. *European journal of applied physiology*, 87(3), pp.296–303.
- Hinghofer-Szalkay, H., 2011. Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system. *European Journal of Applied Physiology*, 111(2), pp.163–174.
- Hughson, R.L. et al., 2012. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *Journal of Applied Physiology*, 112(5), pp.719–727.
- Hume, K.M. & Ray, C.A., 1999. Sympathetic responses to head-down rotations in humans. *J. Appl. Physiol.*, 86(6), pp.1971–1976.

- Iarullin, K.K., Simonov, L.G. & Vtoryi, S.A., 1987. Changes in regional and central hemodynamics during a 7-day immersion in water. *Kosmicheskaiia biologii i aviakosmicheskaiia meditsina*, 21(4), pp.45–50.
- Ichinose, M. et al., 2005. Time-dependent modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in humans. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 290(4), pp.H1419–H1426.
- Imaizumi, T. et al., 1984. Central effect of intravenous phenylephrine on baroreflex control of renal nerves. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 6(6 Pt 1), pp.906–14.
- Ingber, D.E., 1997. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annual Review of Physiology*, 59(1), pp.575–599.
- Ishikawa, T. & Miyazawa, T., 1980. Sympathetic responses evoked by vestibular stimulation and their interactions with somato-sympathetic reflexes. *Journal of the autonomic nervous system*, 1(3), pp.243–54.
- Iwasaki, K. -i., 2004. Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(5), pp.R1256–R1262.
- Iwasaki, K.I. et al., 2000. Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 279(6), pp.R2189-99.
- Iwase, S. et al., 2004. Effect of centrifuge-induced artificial gravity and ergometric exercise on cardiovascular deconditioning, myatrophy, and osteoporosis induced by a -6 degrees head-down bedrest. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 11(2), pp.P243-4.
- Iwase, S., 2005. Effectiveness of centrifuge-induced artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure during simulated microgravity exposure in humans. *Acta astronautica*, 57(2–8), pp.75–80.

- Iwase, S. et al., 2000. Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial blood pressure in humans. *Journal of the autonomic nervous system*, 79(2–3), pp.156–64.
- Iwata, C. et al., 2011. Role of the vestibular system in the arterial pressure response to parabolic-flight-induced gravitational changes in human subjects. *Neuroscience letters*, 495(2), pp.121–5.
- Jacobsen, T.N. et al., 1993. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress. *Circulation research*, 73(2), pp.367–379.
- Jáuregui-Renaud, K. et al., 2006. Cardio-respiratory responses evoked by transient linear acceleration. *Aviation, space, and environmental medicine*, 77(2), pp.114–20.
- Jáuregui-Renaud, K. et al., 2003. Vestibular function interferes in cardiovascular reflexes [corrected]. *Archives of medical research*, 34(3), pp.200–4.
- Jennings, R.T., 1998. Managing space motion sickness. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 8(1), pp.67–70.
- Jeske, I. et al., 1993. Identification of baroreceptor reflex interneurons in the caudal ventrolateral medulla. *The American journal of physiology*, 264(1 Pt 2), pp.R169-78.
- Jian, B.J. et al., 1999. Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 86(5), pp.1552–60.
- Johansen, L. et al., 1997. Haematocrit, plasma volume and noradrenaline in humans during simulated weightlessness for 42 days. *Clinical Physiology*, 17(2), pp.203–210.
- Julien, C., 2006. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular research*, 70(1), pp.12–21.

- Kamiya, A. et al., 2000. Head-down bed rest alters sympathetic and cardiovascular responses to mental stress. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 279(2), pp.R440-7.
- Kent, B.B. et al., 1972. A mathematical model to assess changes in the baroreceptor reflex. *Cardiology*, 57(5), pp.295–310.
- Kent, B.B., Drane, J.W. & Manning, J.W., 1971. Suprapontine contributions to the carotid sinus reflex in the cat. *Circulation research*, 29(5), pp.534–41.
- Kerman, I.A. & Yates, B.J., 1998. Regional and functional differences in the distribution of vestibulosympathetic reflexes. *The American journal of physiology*, 275(3 Pt 2), pp.R824-35.
- Klam, F. & Graf, W., 2006. Discrimination between active and passive head movements by macaque ventral and medial intraparietal cortex neurons. *The Journal of Physiology*, 574(2), pp.367–386.
- Korner, P.I. et al., 1972. Central nervous system control of baroreceptor reflexes in the rabbit. *Circulation research*, 31(5), pp.637–52.
- Kozlovskaja, I.B., 2008. Fundamental and applied objectives of investigations in immersion. *Aviakosmicheskaja i ekologicheskaja meditsina = Aerospace and environmental medicine*, 42(5), pp.3–7.
- Kozlovskaja, I.B. et al, 1984. Comparative analysis of the effect of weightlessness and its model on the velocity-strength properties and tonus of human skeletal muscles. *Kosmicheskaja biologija i aviakosmicheskaja meditsina*, 18(6), pp.22–6.
- Kramer, A. et al., 2017. High-Intensity Jump Training Is Tolerated during 60 Days of Bed Rest and Is Very Effective in Preserving Leg Power and Lean Body Mass: An Overview of the Cologne RSL Study. *PLOS ONE*, 12(1), p.e0169793.
- Kuldavletova, O. et al., 2019. Vestibulo-sympathetic reflex in patients with bilateral vestibular loss. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*.

- Kuwagata, Y. et al., 1991. Hemodynamic response with passive neck flexion in brain death. *Neurosurgery*, 29 (2): 239-41.
- Lanfranchi, P.A. & Somers, V.K., 2002. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(4), pp.R815–R826.
- Laude, D. et al., 2004. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*, 286(0363–6119), pp.R226–R231.
- Laughlin, M.H., 1999. Cardiovascular response to exercise determinants of maximal oxygen. *Am. J. Physiol.* 277 (ADV. PHYSIOL. EDUC. 22): S244–S259
- Laughlin, M.H. et al., 2012. Peripheral Circulation. In *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 321–447.
- Leach Huntoon, C.S. et al, 1998. Fluid and electrolyte regulation in spaceflight. Science and technology series, a supplement to advances in the *astronautical sciences*, vol 94.
- LeBlanc, A.D. et al., 2007. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: A review. In *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. pp. 33–47.
- Lee, S.M. et al., 1997. Upright exercise or supine lower body negative pressure exercise maintains exercise responses after bed rest. *Medicine and science in sports and exercise*, 29(7), pp.892–900.
- LEE, S.M.C. et al., 2007. Supine LBNP exercise maintains exercise capacity in male twins during 30-d bed rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(8), pp.1315–1326.
- Levine, B.D. et al., 1994. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation*, 90(1), pp.298–306.
- Lindqvist, A., 1995. Beat-to-beat agreement of non-invasive finger artery and invasive radial artery blood pressure in hypertensive patients taking cardiovascular medication. *Clinical physiology*

(Oxford, England), 15(3), pp.219–29.

Lipman, R.D., Salisbury, J.K. & Taylor, J.A., 2003. Spontaneous Indices Are Inconsistent With Arterial Baroreflex Gain. *Hypertension*, 42(4), pp.481–487.

Liu, J.L., Murakami, H. & Zucker, I.H., 1996. Effects of NO on baroreflex control of heart rate and renal nerve activity in conscious rabbits. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 270(6), pp.R1361–R1370.

Macias, B.R. et al., 2007. LBNP treadmill exercise maintains spine function and muscle strength in identical twins during 28-day simulated microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 102(6), pp.2274–2278.

Maillet, A. et al., 1996. Cardiovascular and hormonal response during a 4-week head-down tilt with and without exercise and LBNP countermeasures. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 3(1), pp.37–48.

Marais, M., 2011. Adaptation cardiovasculaire aux vols spatiaux : interaction des stimulations otolithiques et visuelles avec le contrôle baroréflexe de la circulation chez l'Homme. Université de Caen, Normandie; Thèse pour le Doctorat en Sciences.

Matsukawa, T., Sugiyama, Y. & Mano, T., 1996. Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans. *Journal of the autonomic nervous system*, 60(3), pp.209–12.

Mayorov, D.N., 2005. Selective sensitization by nitric oxide of sympathetic baroreflex in rostral ventrolateral medulla of conscious rabbits. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 45(5), pp.901–6.

Mccall, A.A. et al., 2018. Les neurones du noyau vestibulaire répondent au mouvement du membre postérieur chez le chat conscient Abstrait. , 116(4), pp.1–21.

McCall, A.A., Miller, D.M. & Yates, B.J., 2017. Descending influences on vestibulospinal and vestibulosympathetic reflexes. *Frontiers in Neurology*, 8(MAR), pp.1–15.

- McCroory, J.L. et al., 1999. Evaluation of a treadmill with vibration isolation and stabilization (TVIS) for use on the International Space Station. *Journal of applied biomechanics*, 15(3), pp.292–302.
- Meck, J. V et al., 2004. Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension: low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(4), pp.H1486-95.
- Miki, K. et al., 1989. Interstitial and intravascular pressures in conscious dogs during head-out water immersion. *The American journal of physiology*, 257(2 Pt 2), pp.R358-64.
- Miller, T.F. et al., 2004. Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion. *Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 11(2), pp.P135-6.
- Miyazawa, T. & Ishikawa, T., 1983. Cerebellar inhibitory action on vestibulo-sympathetic responses. *Journal of the autonomic nervous system*, 7(2), pp.185–9.
- Monahan, K.D. & Ray, C.A., 2002. Limb neurovascular control during altered otolithic input in humans. *The Journal of physiology*, 538(Pt 1), pp.303–8.
- Monga, M. et al., 2006. Renal stone risk in a simulated microgravity environment: impact of treadmill exercise with lower body negative pressure. *The Journal of urology*, 176(1), pp.127–31.
- Mori, R.L. et al., 2005. Effects of bilateral vestibular nucleus lesions on cardiovascular regulation in conscious cats. *J Appl Physiol (1985)*, 98(2), pp.526–533.
- Nakazato, T. et al., 1998. Nocturnal variation in human sympathetic baroreflex sensitivity. *Journal of the autonomic nervous system*, 70(1–2), pp.32–7.
- Navasiolava, N.M. et al., 2010. Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 299(2), pp.H248-56.
- Navasiolava, N.M. et al., 2011. Long-term dry immersion: Review and prospects. *European Journal of Applied Physiology*, 111(7), pp.1235–1260.

- Navasiolava, N.M., et al., 2010. Skin vascular resistance in the standing position increases significantly after 7 days of dry immersion. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 160(1–2), pp.64–8.
- Normand, H., Etard, O. & Denise, P., 1997. Otolithic and tonic neck receptors control of limb blood flow in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 82(6), pp.1734–1738.
- Ogoh, S. et al., 2003. Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia: Effect of aerobic fitness. *Journal of Physiology*, 551(2), pp.601–608.
- Ogoh, S. et al., 2003. Does pulsatile and sustained neck pressure or neck suction produce differential cardiovascular and sympathetic responses in humans? *Experimental Physiology*, 88(5), pp.595–601.
- Ogoh, S. et al., 2003. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Journal of Physiology*, 551(March), pp.601–608.
- Ogoh, S. et al., 2006. Effects of changes in central blood volume on carotid-vasomotor baroreflex sensitivity at rest and during exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(1), pp.68–75.
- Ogoh, S. et al., 2002. Haemodynamic changes during neck pressure and suction in seated and supine positions. *Journal of Physiology*, 540(2), pp.707–716.
- Ogoh, S. et al., 2018. Interaction between graviception and carotid baroreflex function in humans during parabolic flight-induced microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 125(12), p.jappphysiol.00198.2018.
- Ogoh, S. et al., 2017. Internal carotid, external carotid and vertebral artery blood flow responses to 3 days of head-out dry immersion. *Experimental Physiology*, 102(10), pp.1278–1287.
- Ogoh, S. et al., 2006b. Carotid-cardiac baroreflex function does not influence blood pressure regulation during head-up tilt in humans. *J Physiol Sci*, 56(3): 227-233.

- Oman, C.M., 1987. Spacelab experiments on space motion sickness. *Acta astronautica*, 15(1), pp.55–66.
- Pagani, M. et al., 1988. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 12(6), pp.600–10.
- Paintal, A.S., 1973. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiological Reviews*, 53(1), pp.159–227.
- Parati, G. et al., 2004. Assessing the sensitivity of spontaneous baroreflex control of the heart: deeper insight into complex physiology. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 43(5), pp.e32-4; author reply e32-4.
- Parati, G. et al., 1989. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 13(6 Pt 1), pp.647–55.
- Parker, D.E. et al., 1985. Otolith tilt-translation reinterpretation following prolonged weightlessness: implications for preflight training. *Aviation, space, and environmental medicine*, 56(6), pp.601–6.
- Pavy-Le Traon, A. et al., 2007. From space to Earth: Advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol* (2007) 101:143–194
- Pawelczyk, J.A. & Raven, P.B., 1989. Reductions in central venous pressure improve carotid baroreflex responses in conscious men. *The American journal of physiology*, 257(5 Pt 2), pp.H1389-95.
- Perhonen, M.A. et al., 2001. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *Journal of Applied Physiology*, 91(2), pp.645–653.
- Persson, P.B., 1997. Spectrum analysis of cardiovascular time series. *The American journal of physiology*, 273(4 Pt 2), pp.R1201-10.

- Persson, P.B. et al., 2001. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *Journal of hypertension*, 19(10), pp.1699–705.
- Peveler, R.C. et al., 1983. The effect of phenylephrine upon arterial pressure, carotid sinus radius and baroreflex sensitivity in the conscious greyhound. *Clinical science* (London, England : 1979), 64(5), pp.455–61.
- Pilowsky, P.M. & Goodchild, A.K., 2002. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. *Journal of hypertension*, 20(9), pp.1675–88.
- Platts, S.H. et al., 2009. Cardiovascular adaptations to long-duration head-down bed rest. *Aviation, space, and environmental medicine*, 80(5 Suppl), pp.A29-36.
- Potts, J.T. et al, P.B., 1993. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *The American journal of physiology*, 265(6 Pt 2), pp.H1928-38.
- di Prampero, P.E. & Narici, M. V, 2003. Muscles in microgravity: From fibres to human motion. In *Journal of Biomechanics*. pp. 403–412.
- Prommer, N. & Schmidt, W., 2007. Loss of CO from the intravascular bed and its impact on the optimised CO-rebreathing method. *European Journal of Applied Physiology*, 100(4), pp.383–391.
- Purves, D., 2008. Le système vestibulaire. *Neurosciences*, 3ème édition, traduction de la 3ème édition américaine par Jean-Marie Coquery, (Larcier DB, ed), pp 315-335.
- Radtke, A. et al., 2000. Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man. *Lancet*, 356(9231), pp.736–737.
- Radtke, A. et al., 2003. Vestibulo-autonomic control in man: Short- and long-latency vestibular effects on cardiovascular function. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 13(1), pp.25–37.
- Raven, P.B. et al, 2006. Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Experimental Physiology*, 91(1), pp.37–49.

- Ray, C.A., 2000. Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol - Heart and Circulatory Physiology*, 279(5), pp.H2399–H2404.
- Ray, C.A. et al, 1997. Skin sympathetic outflow during head-down neck flexion in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 273(3), pp.R1142–R1146.
- Reschke, M.F. & Parker, D.E., 1987. Effects of prolonged weightlessness on self-motion perception and eye movements evoked by roll and pitch. *Aviation, space, and environmental medicine*, 58(9 Pt 2), pp.A153-8.
- Ricketts, J.H. & Head, G.A., 1999. A five-parameter logistic equation for investigating asymmetry of curvature in baroreflex studies. *The American journal of physiology*, 277(2), pp.R441-54.
- Rondon, E. et al., 2006. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 291(6), pp.H2801-6.
- La Rovere, M.T., Pinna, G.D. & Raczak, G., 2008. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 13(2), pp.191–207.
- Rowland, T.W., 2001. The circulatory response to exercise: role of the peripheral pump. *International journal of sports medicine*, 22(8), pp.558–65.
- Sagawa, K., 1983. Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. In: Handbook of Physiology. The cardiovascular system. Peripheral circulation and organ blood flow. Bethesda, MD.: Am. Physiol. Soc., sect. 2, vol. 3, part 2.: p 755 - 793.
- Sato, T. et al., 2003. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 285(1), pp.R262-70.
- Schmidt, W. & Prommer, Æ.N., 2005. The optimised CO-rebreathing method : a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. , pp.486–495.

- Schneider, S.M. et al., 2002. Lower-body negative-pressure exercise and bed-rest-mediated orthostatic intolerance. *Medicine and science in sports and exercise*, 34(9), pp.1446–53.
- Schneider, S.M. et al., 2009. WISE-2005: exercise and nutrition countermeasures for upright VO₂pk during bed rest. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(12), pp.2165–76.
- Seagard, J.L. et al., 1993. Selective contribution of two types of carotid sinus baroreceptors to the control of blood pressure. *Circulation research*, 72(5), pp.1011–22.
- Sheperd, G. M., 1988. The sense of balance. in : Neurobiology, second edition. O. U. Press. New York: p 286 - 303.
- Shortt, T.L. & Ray, C.A., 1997. Sympathetic and vascular responses to head-down neck flexion in humans. *Am J Physiol*, 272(4 Pt 2), pp.H1780-4.
- Shul'zhenko, E.B. et al., 1984a. Adaptive effects of repeated immersion exposure on the human body. *Kosmicheskaja biologija i aviakosmicheskaja meditsina*, 18(2), pp.57–9.
- Shul'zhenko, E.B. et al., 1984b. Adaptive effects of repeated immersion exposure on the human body. *Kosmicheskaja biologija i aviakosmicheskaja meditsina*, 18(2), pp.57–9.
- Shulzhenko, E.B. et al., 1976. Deconditioning during prolonged immersion and possible countermeasures. *Life sciences and space research*, 14, pp.289–94.
- Shulzhenko, E.B. et al., 1980. Physiological reactions during acute adaptation to reduced gravity. *Life sciences and space research*, 18, pp.175–9.
- Sigaudo, D. et al., 1998. Changes in the sympathetic nervous system induced by 42 days of head-down bed rest. *The American journal of physiology*, 274(6 Pt 2), pp.H1875-84.
- Sigaudo, D. et al., 1996. Comparison of a 4-day confinement and head-down tilt on endocrine response and cardiovascular variability in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 73(1–2), pp.28–37.

- Smith, S.M. et al., 2003. Evaluation of treadmill exercise in a lower body negative pressure chamber as a countermeasure for weightlessness-induced bone loss: a bed rest study with identical twins. *Journal of bone and mineral research*, 18(12), pp.2223–30.
- Smyth, H.S., Sleight, P. & Pickering, G.W., 1969. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circulation research*, 24(1), pp.109–21.
- Spyer, K.M., 1981. Neural organisation and control of the baroreceptor reflex. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 88, pp.24–124.
- Stauss, H.M., 2007. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(4), pp.362–368.
- Steinbacher, B.C. & Yates, B.J., 1996. Brainstem interneurons necessary for vestibular influences on sympathetic outflow. *Brain research*, 720(1–2), pp.204–10.
- Stenger, M.B. et al., 2012. Artificial gravity training reduces bed rest-induced cardiovascular deconditioning. *European journal of applied physiology*, 112(2), pp.605–16.
- Stuart, C.A. et al., 1988. Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism: clinical and experimental*, 37(8), pp.802–6.
- Summers, R.L. et al., 2007. Computer systems analysis of spaceflight induced changes in left ventricular mass. *Computers in Biology and Medicine*, 37(3), pp.358–363.
- Summers, R.L. et al., 2005. Mechanism of Spaceflight-Induced Changes in Left Ventricular Mass. *The American Journal of Cardiology*, 95(9), pp.1128–1130.
- Sundolf, G. & Wallin, B.G., 1978. Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. *J. Physiol*, pp.621–637.
- Tanaka, K. et al., 2009. Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Autonomic Neuroscience*, 148(1–2), pp.90–96.

- Thorén, P.N., 1976. Atrial receptors with nonmedullated vagal afferents in the cat. Discharge frequency and pattern in relation to atrial pressure. *Circulation research*, 38(5), pp.357–62.
- Trappe, S. et al., 2009. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *Journal of Applied Physiology*, 106(4), pp.1159–1168.
- Uchino, Y. et al., 1970. Vestibular inhibition of sympathetic nerve activities. *Brain research*, 22(2), pp.195–206.
- Vil'Viliams, I.F. & Shul'zhenko, E.B., 1978. Cardiac arrhythmias in exposure to +Gz loads after immersion. *Kosmicheskaiia biologii i aviakosmicheskaiia meditsina*, 12(5), pp.50–6.
- Vinogradova, O.L. et al., 2002. Muscle transverse stiffness and venous compliance under conditions of simulated supportlessness. *Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 9(1), pp.P327-9.
- Voorhees, A.P. & Han, H.-C., 2016. Biomechanics of Cardiac Function. *Compr Physiol* 5:1623-1644,, 5(4), pp.87–92.
- Wallin, B.G. & Sundlöf, G., 1979. A quantitative study of muscle nerve sympathetic activity in resting normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 1(2), pp.67–77.
- Watenpaugh, D.E. et al., 2001. Effects of spaceflight on human calf hemodynamics. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 90(4), pp.1552–8.
- Watenpaugh, D.E. et al., 2007. Lower body negative pressure exercise plus brief postexercise lower body negative pressure improve post-bed rest orthostatic tolerance. *Journal of Applied Physiology*, 103(6), pp.1964–1972.
- Watenpaugh DE and Hargens AR. The cardiovascular system in microgravity. *Handbook of Physiology. Environmental physiology*, edited by Fregly MJ and Blatteis CM. New York: Published for the American Physiological Society by Oxford University Press, 1996, p. 631-674.

- Weinstock, M. et al., 1988. Differentiation of cardiac baroreflex properties by cuff and drug methods in two rabbit strains. *The American journal of physiology*, 255(4 Pt 2), pp.R654-64.
- Wilson, T.D. et al., 2006. Vestibular inputs elicit patterned changes in limb blood flow in conscious cats. *Journal of Physiology*, 575(2), pp.671–684.
- Wood, S.J. et al., 2000. Transient cardio-respiratory responses to visually induced tilt illusions. *Brain research bulletin*, 53(1), pp.25–31.
- Woodring, S.F., Rossiter, C.D. & Yates, B.J., 1997. Pressor response elicited by nose-up vestibular stimulation in cats. *Experimental brain research*, 113(1), pp.165–8.
- Yang, H. & Carter, J.R., 2013. Baroreflex sensitivity analysis: Spontaneous methodology vs. Valsalva's maneuver. *Clinical Autonomic Research*, 23(3), pp.133–139.
- Yates, B.B.J., Bolton, P.S.P. & Macefield, V.G., 2014. Vestibulo-sympathetic responses. *Comprehensive Physiology*, 4(2), pp.851–887.
- Yates, B.J. et al., 1999. Cardiovascular responses elicited by linear acceleration in humans. *Experimental brain research*, 125(4), pp.476–84.
- Yates, B.J., 2004. The vestibular system and cardiovascular responses to altered gravity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286(1), p.R22.
- Yates, B.J., 1996. Vestibular influences on the autonomic nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 781, pp.458–73.
- Yates, B.J., 1992. Vestibular influences on the sympathetic nervous system. *Brain Research Reviews*, 17(1), pp.51–59.
- Yates, B.J. & Bronstein, A.M., 2005. The effects of vestibular system lesions on autonomic regulation: observations, mechanisms, and clinical implications. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 15(3), pp.119–29.

- Yates, B.J., Goto, T. & Bolton, P.S., 1993. Responses of neurons in the rostral ventrolateral medulla of the cat to natural vestibular stimulation. *Brain research*, 601(1–2), pp.255–64.
- Yates, B.J., Holmes, M.J. & Jian, B.J., 2000. Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control. *Brain Research Bulletin*, 53(1), pp.3–9.
- Yates, B.J., Jakus, J. & Miller, A.D., 1993. Vestibular effects on respiratory outflow in the decerebrate cat. *Brain research*, 629(2), pp.209–17.
- Yates, B.J. & Kerman, I.A., 1998. Post-spaceflight orthostatic intolerance: Possible relationship to microgravity-induced plasticity in the vestibular system. *Brain Research Reviews*, 28(1–2), pp.73–82.
- Yates, B.J. & Miller, A.D., 1998. Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 8(1), pp.17–25.
- Yates, B.J., Siniiaia, M.S. & Miller, A.D., 1995. Descending pathways necessary for vestibular influences on sympathetic and inspiratory outflow. *The American journal of physiology*, 268(6 Pt 2), pp.R1381-5.
- Young, L.R. et al., 1986. M.I.T./Canadian vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 1. Sensory adaptation to weightlessness and readaptation to one-g: an overview. *Experimental brain research*, 64(2), pp.291–8.
- Zhang, L.F., 2001. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 91(6), pp.2415–30.
- Zwart, S.R. et al., 2007. Lower body negative pressure treadmill exercise as a countermeasure for bed rest-induced bone loss in female identical twins. *Bone*, 40(2), pp.529–37.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

I. Figures

Figure 1: Cycle cardiaque mis en corrélation avec les courbes de pression et de volume.

(Alizadeh Sani et al. 2014)

Figure 2: Innervation intrinsèque cardiaque. (Physiologie humaine, Vander)

Figure 3: Innervation extrinsèque cardiaque. (Atlas d'anatomie humaine, Netter)

Figure 4: Boucle illustrant le baroréflexe artériel. (Benarroch 2009)

Figure 5: Graphiques illustrant les principales réponses cardio-vasculaires liées à une stimulation progressive par LBNP (Blomqvist & Stone 1979)

Figure 6 : Relation baroréflexe entre la PAD et l'amplitude des décharges nerveuses sympathiques du nerf péronier calculée sur une période de 3 minutes chez un sujet sain au repos. Les barres verticales indiquent l'écart-type des valeurs d'ANS regroupées dans des classes de PAD de 2 mmHg (Wallin & Sundlöf 1978). Noter la relation linéaire inverse entre la PA diastolique et l'ANS musculaire dont la pente indique la sensibilité du baroréflexe sympathique chez ce sujet.

Figure 7: Anatomie du labyrinthe vestibulaire. (Purves, 2008)

Figure 8: Mécano-transduction du signal par les cellules ciliées.

- A. (schéma de gauche): Mouvement du kinocil vers les stéréocils entraînant une hyperpolarisation (fermeture des canaux K^+ et Ca^{2+}), réduisant la libération du

glutamate, et donc la fréquence de décharge. B. (schéma de droite) : Mouvement des stéréocils vers le kinocil entraînant une dépolarisation par une entrée massive de K^+ . L'ouverture des canaux voltage-dépendants augmente la libération de glutamate et donc la fréquence de décharge de la fibre afférente. (Purves, 2008)

Figure 9 : Exemple de forces agissant sur la tête et déplaçant ainsi la membrane otolithique par rapport à la macula utriculaire. (Purves, 2008)

Figure 10 : Organisation fonctionnelle des canaux semi-circulaires et perception des mouvements de la tête. A. Position de la cupule sans mouvement de tête (ou lors d'accélération linéaires). B. Distorsion de la cupule pendant une accélération angulaire. (Purves, 2008)

Figure 11 : Voie thalamo-corticale des projections vestibulaires. (Purves, 2008)

Figure 12 : Voies du réflexe vestibulo-sympathique. (McCall et al. 2017)

Figure 13 : Répartition liquidienne et pression artérielle avant, pendant et après un vol spatial. (Hargens & Richardson 2009)

Figure 14 : Graphiques illustrant l'évolution du débit et des résistances périphériques avant, pendant et après un vol spatial (Watenpaugh and Hargens, 1996).

Figure 15 (à gauche) : Graphique illustrant l'évolution de la compliance veineuse avant, pendant et après un vol spatial (Watenpaugh et al. 2001)

Figure 16 (à droite) : Graphique illustrant l'évolution du volume plasmatique et de la masse des globules rouges durant des vols spatiaux de différentes durées (Watenpaugh and Hargens, 1996).

Figure 17 : Graphiques illustrant le remodeling vasculaire et cardiaque durant un vol spatial (Zhang 2001; Perhonen et al. 2001)

Figure 18 : Graphique illustrant la tachycardie de repos en post-vol spatial en position orthostatique (Watenpaugh and Hargens, 1996)

Figure 19 : Graphique illustrant la diminution de la capacité aérobie à l'exercice ($VO_2\text{max}$) en post-vol spatial en position orthostatique (Watenpaugh and Hargens, 1996)

Figure 20 : Représentation des vecteurs de gravité. A. Posture verticale sur Terre, vecteur de 1 Gz de la tête aux pieds avec pression hydrostatique. B. Durant HDBR, le vecteur Gz est perdu, le corps s'adapte à un vecteur Gx. C. Dans l'espace, aucun vecteur de gravité et le corps s'adapte aux conditions de microgravité. (Hargens & Vico 2016)

Figure 21 : Sujet prêt à être immergé (image de droite) et durant l'immersion sèche (image de gauche). (CNES, 2015)

Figure 22 : Capture d'écran de données brutes d'acquisition couplé à un schéma synoptique illustrant la flexion passive de cou lors du HDNF. (adapté à partir de Essandoh, Duprez and Shepherd, 1988). A : tête en extension ; B : tête en flexion ; C : tête en extension. 1 : brassard d'occlusion à la cheville (250mmHg) ; 2 : jauge de contrainte en indium-gallium ; 3 : brassard

d'occlusion à la cuisse (50mmHg) ; 4 : Finometer pour pression artérielle. L'expérimentation a été également réalisée en décubitus latéral droit.

Figure 23 : Photographies de notre système de stimulation des barorécepteurs carotidiens

A. sujet portant la chambre étanche permettant d'appliquer des pressions positives et négatives autour du cou. B. Système de moteurs et de valves solénoïdes permettant de créer les pressions positives et négatives sous forme de train de stimulations rapides en repassant à la pression atmosphérique entre chaque créneau de pression.

Figure 24 : Photographie illustrant la mesure de débit sanguin dans la jambe en décubitus latéral droit via la technique de pléthysmographie. Les deux brassards d'occlusion ainsi que la jauge de contrainte sont mis en place et prêts pour la mesure.

Figure 25 : Modèle schématique de la courbe de réponse du baroréflexe carotidien avec ses différents paramètres opérationnels. (Raven et al. 2006)

Figure 26 : Système de saut avec siège de type luge utilisé comme contre-mesure lors du HDDBR de 60 jours à la DLR, Allemagne (Kramer et al. 2017)

Figure 27 : Coupe longitudinale du système de saut avec siège de type luge illustrant les mouvements perpendiculaires et les rotations possible grâce aux sangles attachant le siège luge aux rails (Kramer et al. 2017).

Figure 28 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit**, **cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans

la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, n = 12 ; ** P \leq 0.001; * P \leq 0.05 vs. BDC-2, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 29 : Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus ventral** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, n = 12 ; ## P \leq 0.001 ; # P \leq 0.05 entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 30 : Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension** et de **flexion de cou** en **décubitus latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, n = 12 ; ## P \leq 0.001 ; # P \leq 0.05 entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 31 : Histogrammes représentant les **variations** en **décubitus ventral** et **latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'immersion sèche (BDC-2 et R+0). (Moyenne \pm erreur-type, n = 12 ; ** P \leq 0.001; * P \leq 0.05 vs. BDC-2, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 32 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit**, **cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque pour le groupe CTRL (A.1)

et le groupe JUMP (A.2) au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, CTRL : n=11 ; JUMP : n=12 ; ** P \leq 0.001; * P \leq 0.05 vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey ; # P \leq 0.05 vs CTRL, test des rangs signé de Wilcoxon).

Figure 33: Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral et latéral droit, cou en extension** (position de référence), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, n = 23 ; ** P \leq 0.001; * P \leq 0.05 vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey). UA : unité arbitraire.

Figure 34: Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension et de flexion de cou en décubitus ventral** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête décline (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, n = 23 ; ## P \leq 0.001 ; # P \leq 0.05 entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 35: Histogrammes représentant les valeurs moyennes d'**extension et de flexion de cou en décubitus latéral droit** de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête décline (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, n = 23 ; ## P \leq 0.001 ; # P \leq 0.05 entre flexion et extension de cou, test des rangs signé de Wilcoxon). UA : unité arbitraire.

Figure 36 : Histogrammes représentant les **variations en décubitus ventral et latéral droit** de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole d'alitement prolongé tête déclinée (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 23$; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey). UA : unité arbitraire.

Figure 37 : Modélisation des courbes de la **réponse cardiaque** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, $n = 6$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), HR : fréquence cardiaque.

Figure 38 : Modélisation des courbes de la **réponse vasculaire** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, $n = 12$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), MAP : pression artérielle moyenne.

Figure 39 : Modélisation des courbes de la **réponse cardiaque** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, $n = 23$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), HR : fréquence cardiaque

Figure 40 : Modélisation des courbes de la **réponse vasculaire** du baroréflexe carotidien enregistrées à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, n= 16. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. ECSP : pression estimée au niveau du sinus carotidien, ECSP_{sat} : saturation de la réponse du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil de la réponse du baroréflexe carotidien, CP : point centré (A3), MAP : pression artérielle moyenne

II. Tableaux

Tableau 1 : Changements physiologiques induits par un vol spatial et au cours d'un HDBR. (Pavy-Le Traon et al. 2007)

Tableau 2 : Données anthropométriques des 12 sujets participant au protocole de 3 jours d'immersion sèche.

Tableau 3 : Protocole du déroulement global de l'immersion sèche.

Tableau 4 : Données anthropométriques des 24 sujets participant au protocole de 60 jours d'alitement prolongé tête déclive.

Tableau 5 : Protocole du déroulement global de l'alitement prolongé tête déclive.

Tableau 6 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse cardiaque** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, n = 6. * P \leq 0.05 vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{\max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil du baroréflexe carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation du baroréflexe carotidien.

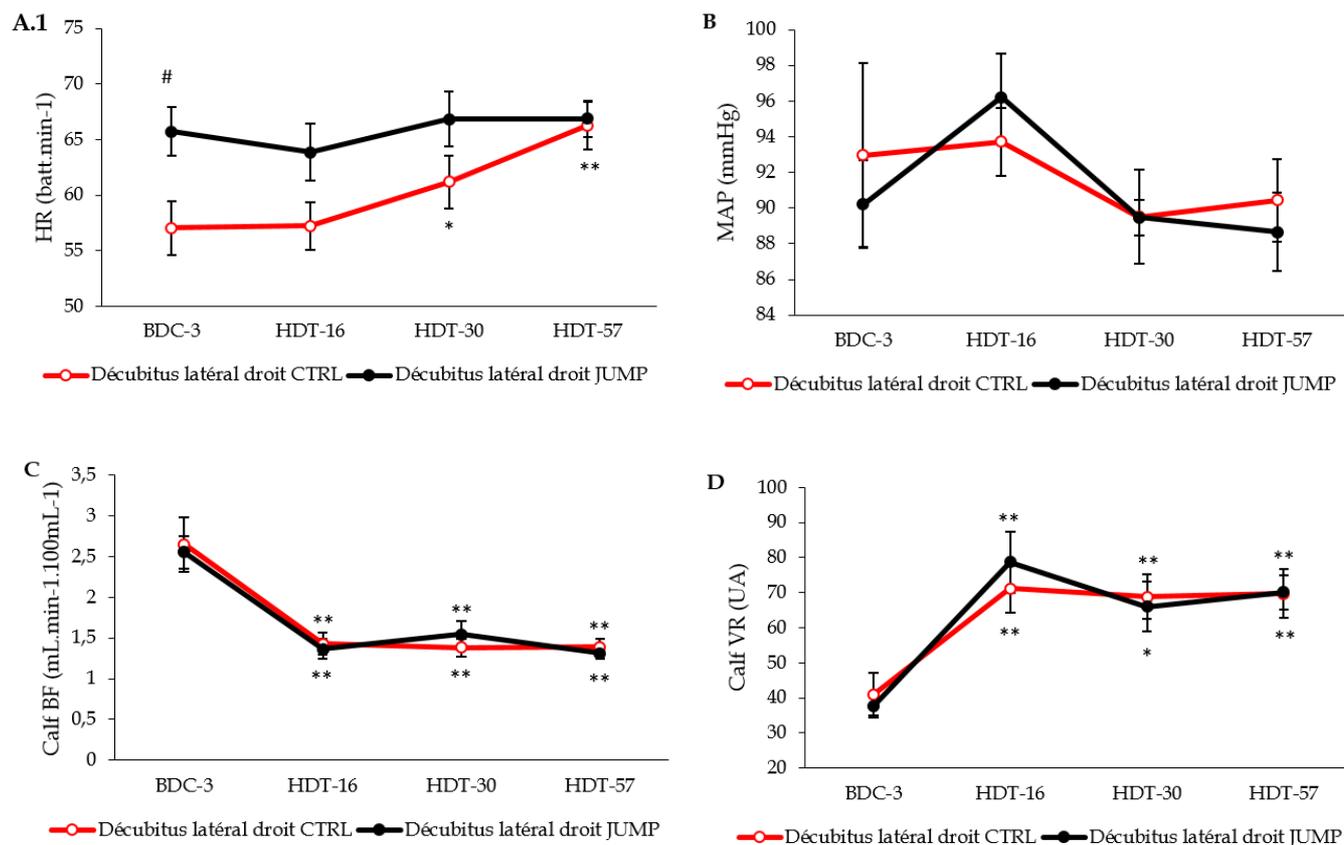
Tableau 7 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse vasculaire** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-2 et R+0. Moyenne \pm erreur-type, n = 6. * P \leq 0.05 vs. BDC-2, RM Anova + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du

baroréflexe carotidien, A_2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A_3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A_4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{\max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil du baroréflexe carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation du baroréflexe carotidien.

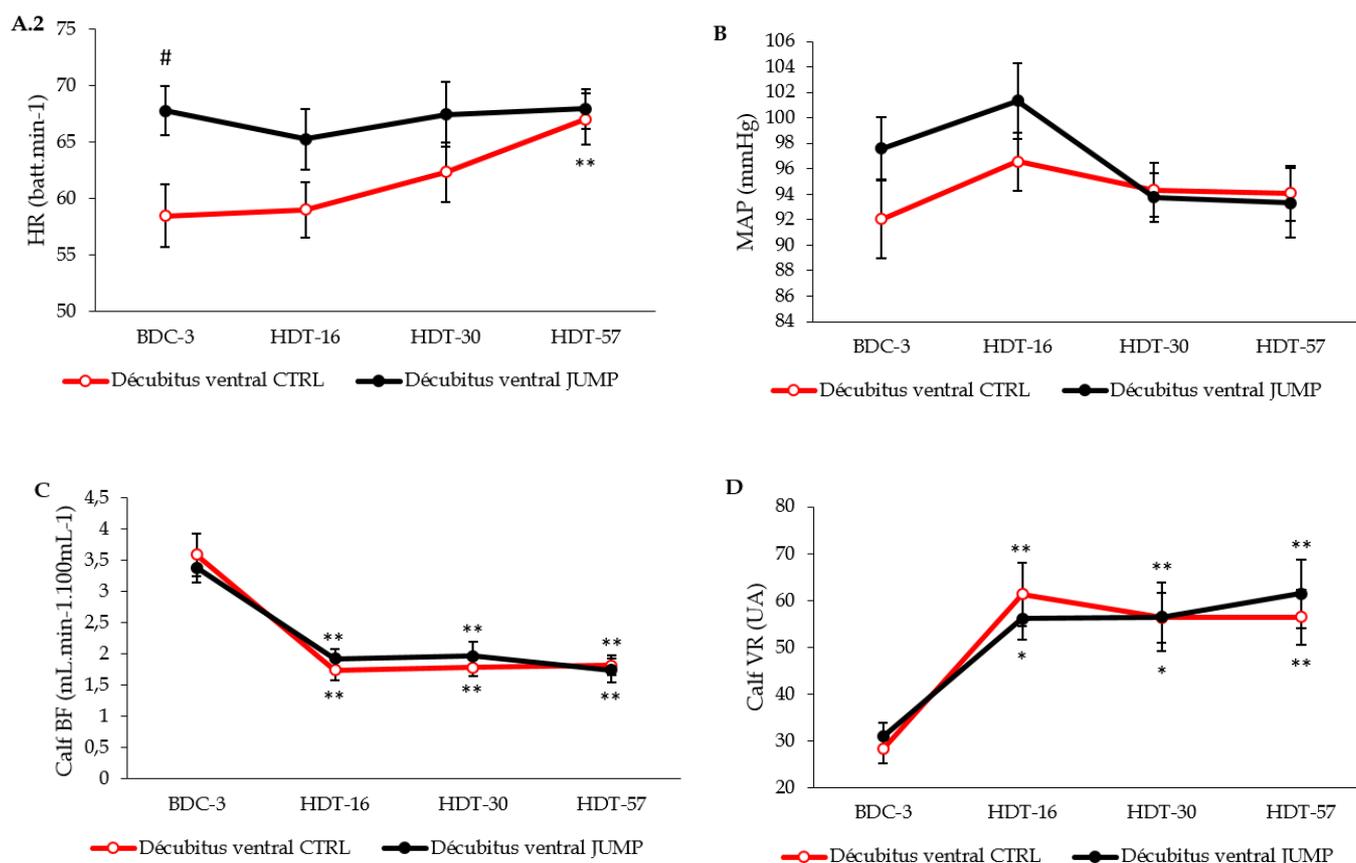
Tableau 8 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse cardiaque** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, $n = 9$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, RM ANOVA + test de Tukey. A_1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A_2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A_3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A_4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{\max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil du baroréflexe carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation du baroréflexe carotidien.

Tableau 9 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse vasculaire** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7. Moyenne \pm erreur-type, $n = 16$. * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, RM ANOVA + Tukey. A_1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A_2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A_3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A_4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{\max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, $ECSP_{thr}$: seuil du baroréflexe carotidien, $ECSP_{sat}$: saturation du baroréflexe carotidien.

Annexes



Annexe 1 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus latéral droit, cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque (A.1), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) pour le groupe CTRL et le groupe JUMP au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, CTRL : n=11 ; JUMP : n=12 ; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétées + test de Tukey ; # $P \leq 0.05$ vs CTRL, Test-t).



Annexe 2 : Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral, cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque (A.1), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) pour le groupe CTRL et le groupe JUMP au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30 et HDT-57). (Moyenne \pm erreur-type, CTRL : n=11 ; JUMP : n=12 ; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétée + test de Tukey ; # $P \leq 0.05$ vs CTRL, Test-t).

HR	BDC-3	HDT-16	HDT-57	R+1	R+3	R+7
CTRL						
A1 (batt.min ⁻¹)	13,3 ± 1,9	9,7 ± 1,4	11,0 ± 1,2	14,7 ± 1,6	11,1 ± 1,7	14,7 ± 2,7
A2	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,2 ± 0
A3 (mmHg)	78,3 ± 9,1	81,0 ± 7,4	94,0 ± 4,8	95,7 ± 4,0	89,4 ± 2,6	80,7 ± 3,6
A4 (batt.min ⁻¹)	64,2 ± 1,6	61,5 ± 1,9	70,7 ± 3,2	70,4 ± 1,7	67,2 ± 0,8	66,2 ± 1,6
G _{max} (batt.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	-0,60 ± 0,20	-0,44 ± 0,11	-0,54 ± 0,07	-0,59 ± 0,05	-0,57 ± 0,02	-0,64 ± 0,07
ECSP _{thr} (mmHg)	64,8 ± 9,7	67,3 ± 9,1	82,1 ± 5,8	82,3 ± 2,9	77,8 ± 4,3	66,9 ± 5,3
ESCP _{sat} (mmHg)	91,8 ± 9,4	94,8 ± 7,0	105,9 ± 4,8	109,2 ± 5,7	101,0 ± 1,8	94,5 ± 3,8
JUMP						
A1 (batt.min ⁻¹)	9,0 ± 1,3	8,4 ± 3,2	10,0 ± 1,8	8,5 ± 2,3	9,4 ± 2,3	9,8 ± 1,9
A2	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0
A3 (mmHg)	98,3 ± 6,0	110,8 ± 5,9*	97,5 ± 4,9	87,7 ± 2,2	100,0 ± 2,1*	97,8 ± 2,6*
A4 (batt.min ⁻¹)	63,1 ± 5,4	59,1 ± 3,6	59,9 ± 1,9*	62,1 ± 2,9	66,5 ± 4,4	71,4 ± 6,1
G _{max} (batt.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	-0,44 ± 0,05	-0,38 ± 0,06	-0,37 ± 0,05	-0,38 ± 0,10	-0,48 ± 0,06	-0,43 ± 0,06
ECSP _{thr} (mmHg)	86,6 ± 5,8	99,4 ± 6,4*	81,0 ± 7,0	75,6 ± 2,3	89,9 ± 2,0*	84,3 ± 3,1*
ESCP _{sat} (mmHg)	109,9 ± 7,0	122,2 ± 7,1*	113,9 ± 5,3	99,7 ± 3,0	110,2 ± 3,8	111,2 ± 5,1*

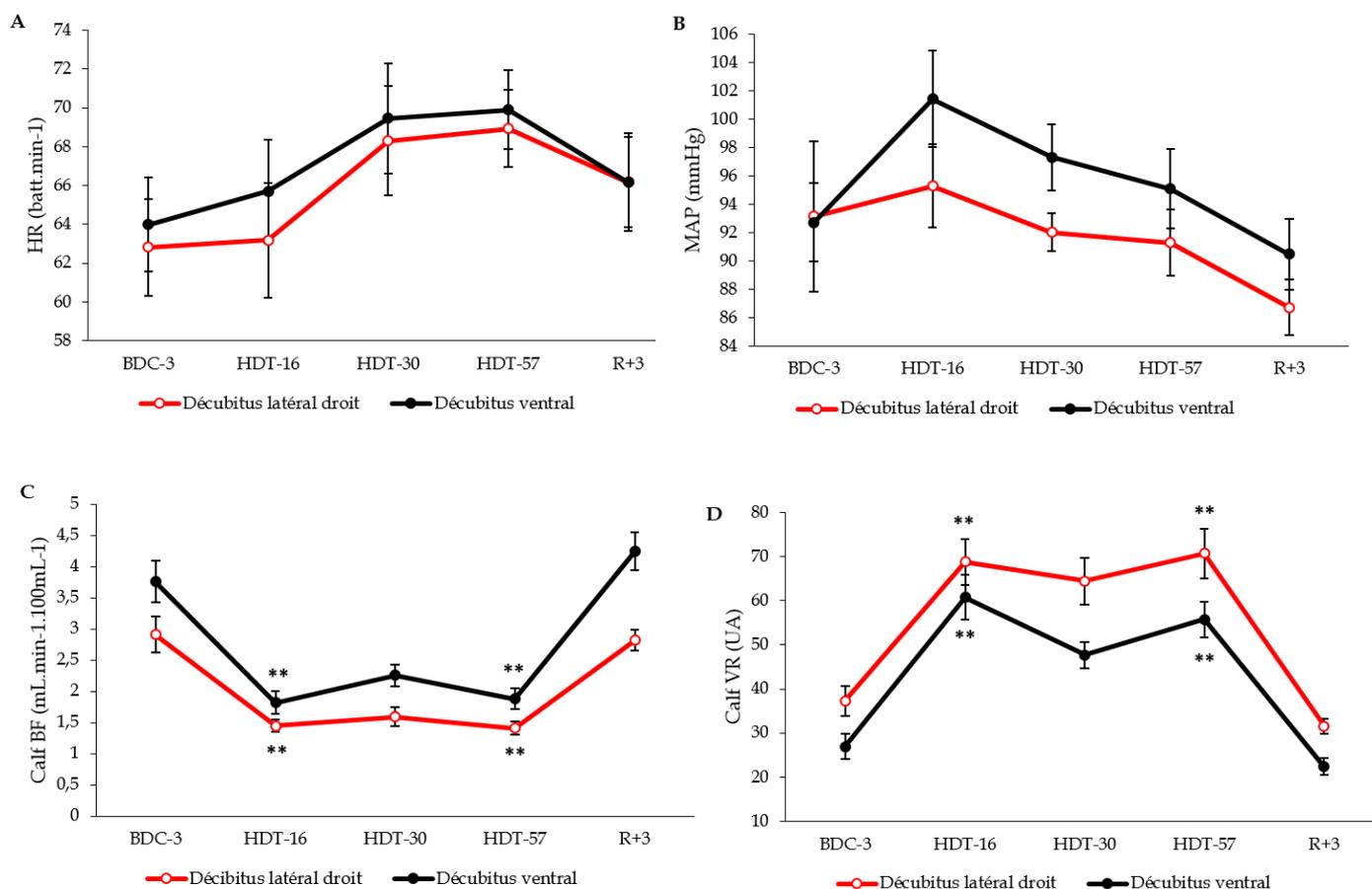
Annexe 3 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la **courbe de réponse cardiaque** moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7 pour le groupe CTRL et JUMP.

Moyenne ± erreur-type, n = 4 CTRL ; n=5 JUMP. * P ≤ 0.05 vs. BDC-3, RM ANOVA + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil du baroréflexe carotidien, ESCP_{sat} : saturation du baroréflexe carotidien.

MAP	BDC-3	HDT-16	HDT-57	R+1	R+3	R+7
CTRL						
A1 (mmHg)	8,1 ± 1,5	9,1 ± 1,1	10,5 ± 1,1	11,3 ± 1,7	9,4 ± 1,0	9,3 ± 0,9
A2	0,2 ± 0	0,1 ± 0	0,1 ± 0	0,1 ± 0	0,1 ± 0	0,1 ± 0
A3 (mmHg)	96,0 ± 5,7	103,4 ± 3,9	108,5 ± 5,1	101,5 ± 5,9	98,6 ± 3,3	96,7 ± 3,7
A4 (mmHg)	92,2 ± 4,3	95,0 ± 2,1	95,7 ± 4,6	87,3 ± 3,5	87,6 ± 2,8	85,3 ± 3,5
G _{max} (mmHg.mmHg ⁻¹)	-0,36 ± 0,07	-0,34 ± 0,06	-0,30 ± 0,01	-0,35 ± 0,05	-0,32 ± 0,03	-0,31 ± 0,03
ECSP _{thr} (mmHg)	84,6 ± 6,1	87,9 ± 3,3	89,5 ± 4,6	84,1 ± 4,8	83,1 ± 3,2	80,7 ± 3,3
ESCP _{sat} (mmHg)	107,4 ± 5,4	119,0 ± 5,3	127,4 ± 6,1	118,8 ± 7,3	114,1 ± 4,5	112,7 ± 4,6
JUMP						
A1 (mmHg)	8,4 ± 1,0	10,1 ± 1,5	13,2 ± 1,4	11,6 ± 1,0	10,0 ± 1,3	12,9 ± 1,8
A2	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,1 ± 0	0,2 ± 0	0,2 ± 0	0,1 ± 0
A3 (mmHg)	99,3 ± 3,7	108,6 ± 5,4	103,1 ± 4,5	91,6 ± 6,3	99,5 ± 5,0	98,3 ± 6,5
A4 (mmHg)	95,5 ± 4,2	103,3 ± 4,2	93,6 ± 4,4	84,5 ± 3,2	91,7 ± 2,7	86,1 ± 3,7
G _{max} (mmHg.mmHg ⁻¹)	-0,36 ± 0,06	-0,34 ± 0,06	-0,39 ± 0,02*	-0,46 ± 0,04	-0,40 ± 0,04	-0,35 ± 0,02
ECSP _{thr} (mmHg)	85,5 ± 4,8	92,2 ± 3,6	84,9 ± 3,8	77,8 ± 6,0	86,1 ± 3,8	79,8 ± 5,3
ESCP _{sat} (mmHg)	113,1 ± 3,9	125,0 ± 7,6	121,3 ± 6,3	105,4 ± 6,9	113,0 ± 6,6	116,8 ± 7,9

Annexe 4 : Valeurs moyennes de chaque paramètre caractérisant la courbe de réponse vasculaire moyenne du baroréflexe carotidien enregistré à BDC-3, HDT-16, HDT-57, R+1, R+3 et R+7 pour le groupe CTRL et JUMP.

Moyenne ± erreur-type, n = 8 CTRL ; n=8 JUMP. * P ≤ 0.05 vs. BDC-3, RM ANOVA + test de Tukey. A1 : gamme de réponse du baroréflexe carotidien, A2 : pente de la courbe du baroréflexe carotidien, A3 : point centré de la courbe du baroréflexe carotidien, A4 : réponse minimale du baroréflexe carotidien, G_{max} : gain maximal du baroréflexe carotidien, ECSP_{thr} : seuil du baroréflexe carotidien, ESCP_{sat} : saturation du baroréflexe carotidien



Annexe 5: Graphiques représentant les valeurs moyennes en **décubitus ventral** et **latéral droit**, **cou en extension** (position de référence), de la fréquence cardiaque (A), de la pression artérielle moyenne (B), du débit sanguin dans la jambe (C) et des résistances vasculaires dans la jambe (D) au cours des différentes périodes de test du protocole de HDBR (BDC-3, HDT-16, HDT-30, HDT-57 et R+3). (Moyenne \pm erreur-type, $n = 10$; ** $P \leq 0.001$; * $P \leq 0.05$ vs. BDC-3, test de Friedman à mesures répétée + test de Tukey). UA : unité arbitraire.

Titre

Interactions vestibulo-végétatives et évolution du baroréflexe carotidien au cours de deux modèles d'impesanceur : l'alitement prolongé tête déclive et l'immersion sèche

Title

Vestibular-vegetative interactions and evolution of carotid baroreflex in two models of weightlessness : prolonged head-down bed rest and dry immersion

Mots clés : inactivité physique - microgravité - cardio-vasculaire - vestibule - déconditionnement cardio-vasculaire - orthostatisme - réflexe vestibulo-sympathique.

Keywords : physical inactivity - weightlessness - cardiovascular - vestibular - cardiovascular deconditioning - orthostatism - vestibulo sympathetic reflex.

Discipline

Physiologie humaine et spatiale

Laboratoire

UMR-S 1075 - Mobilités : vieillissement, pathologie, santé · COMETE

Université de Caen Normandie - UFR Santé - Pôle des formations et de recherche en santé - 2 rue des Rochambelles

14032 Caen cedex 5