

## **La conquête spatiale présente-t-elle des risques pour la santé ? L'espace provoque-t-il des embouteillages dans nos vaisseaux ?**

Dans notre corps, le sang circule partout via nos vaisseaux pour nourrir toutes nos cellules. Il est donc nécessaire d'avoir une bonne circulation sanguine pour maintenir un équilibre général. Il existe deux types principaux de vaisseaux sanguins, les artères et les veines. Les artères transportent principalement le sang chargé en oxygène, alors que les veines transportent principalement le sang pauvre en oxygène. Lorsque l'on se coupe le doigt, on saigne instantanément, mais heureusement le saignement s'arrête rapidement grâce à un système efficace dans notre corps appelé la coagulation. Cet équilibre entre les processus de coagulation et de saignement est appelé la balance hémostatique et dépend de nombreux facteurs. Différentes maladies peuvent apparaître lorsque cet équilibre est rompu [1].

La thrombose est une maladie de la circulation du sang caractérisée par un « bouchon » formé par des cellules sanguines dans les vaisseaux, appelé caillot ou thrombus, empêchant le sang de circuler correctement. Ce caillot peut rester sur place ou voyager vers d'autres organes et ainsi empêcher le passage du sang. Cela peut entraîner un blocage complet d'une artère ou d'une veine, appelé embolie, et peut avoir de graves conséquences [2].

Dans l'espace, nous sommes confrontés à une modification importante du milieu due à une pesanteur très faible, appelée la micropesanteur. Cela implique que l'équilibre naturel de la circulation sanguine pourrait être perturbé. Ces perturbations pourraient provoquer des anomalies notamment au niveau de la coagulation, comme la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins menant à une thrombose [3]. Nous allons ici essayer de comprendre si le voyage dans l'espace augmente le risque de thrombose.

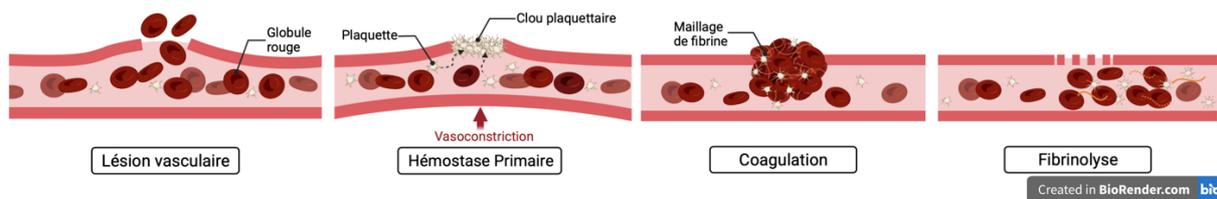
### **Qu'est-ce que l'hémostase ?**

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes qui ont lieu à la suite d'une blessure. Ces mécanismes servent à empêcher ou arrêter les saignements tout en préservant la fluidité du sang. L'hémostase comprend 3 grandes phases : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse [1].

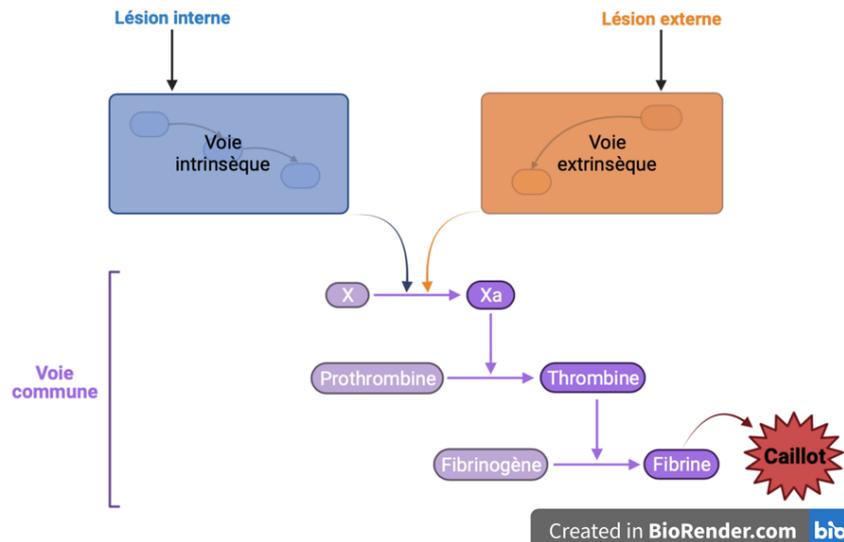
L'hémostase primaire est un ensemble de mécanismes qui aboutit à la formation d'un clou plaquettaire. Dès qu'il y a une blessure, le vaisseau se contracte ce qui sert à réduire le flux sanguin, c'est la vasoconstriction. Ensuite, des plaquettes qui circulent dans le sang viennent se coller au niveau de la blessure pour « boucher » le trou, c'est ce qu'on appelle le clou plaquettaire (Figure 1) [1].

L'hémostase secondaire correspond à la coagulation plasmatique, qui est un phénomène permettant de stabiliser et consolider le clou plaquettaire (Figure 1). Cela se passe sous forme d'une cascade de coagulation [1]. Celle-ci est divisée en 2 chemins, la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, qui sont souvent activés en même temps et vont se rejoindre en une voie commune (Figure 2). La voie intrinsèque est activée par un traumatisme à l'intérieur des vaisseaux (lésion au niveau de la paroi des vaisseaux) et la voie extrinsèque est activée par un traumatisme externe (surface externe). Il y a ensuite une cascade d'activation de différents facteurs dans les 2 voies jusqu'à l'activation du facteur X qui permet de rejoindre la voie commune. Ce facteur active la prothrombine qui se transforme en thrombine. Cette thrombine va casser une grosse molécule, le fibrinogène, en molécules plus petites, la fibrine. Les molécules de fibrine vont s'associer entre elles et agir comme une colle à laquelle vont s'accrocher des globules rouges. Cela va servir à consolider le clou plaquettaire et le transformer en un caillot sanguin ferme (Figure 2) [4].

La fibrinolyse est un processus naturel servant à faire disparaître le caillot. La fibrine va être dégradée et le caillot sera dissous. Cela permet également de réparer le vaisseau grâce à la cicatrisation et la reperméabilisation pour revenir à un état normal (Figure 1) [1].



**Figure 1 : L'hémostase :** À la suite d'une lésion vasculaire, le processus d'hémostase est activé et se déroule en 3 phases. L'hémostase primaire avec une vasoconstriction et une agglomération de plaquettes pour former le clou plaquettaire. Ensuite la coagulation où le maillage de fibrine forme une colle à laquelle s'accrochent les globules rouges pour transformer le clou plaquettaire en un caillot sanguin solide. Enfin la fibrinolyse qui comprend la dissolution du caillot et la cicatrisation du vaisseau.



**Figure 2 : La cascade de coagulation :** Les voies intrinsèque et extrinsèque sont activées par différents événements et se rejoignent en une voie commune. Cette voie commune commence avec le facteur X puis il y a la formation de thrombine qui permet la libération de fibrine. La fibrine va s'associer grâce au facteur XIII et consolider le clou plaquettaire pour former un caillot sanguin.

### Comment se passe une thrombose sur Terre ?

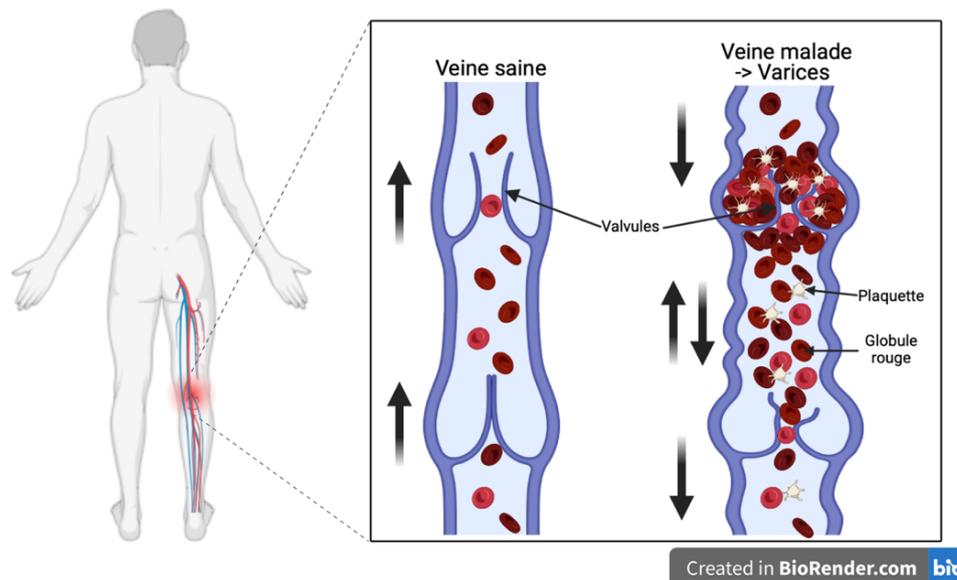
Lors d'une thrombose, la formation du caillot est due à 3 facteurs principaux formant ce qu'on appelle « la triade de Virchow » [5]:

- 1) Une lésion endothéliale : blessure au niveau des cellules constituant la paroi des vaisseaux sanguins.
- 2) Une anomalie du flux sanguin : problème au niveau de l'écoulement du sang et en particulier les phénomènes de stase (arrêt ou ralentissement du flux sanguin).
- 3) Une hypercoagulabilité : formation excessive de caillots non nécessaire.

Il existe 2 types de thromboses, les thromboses veineuses et les thromboses artérielles.

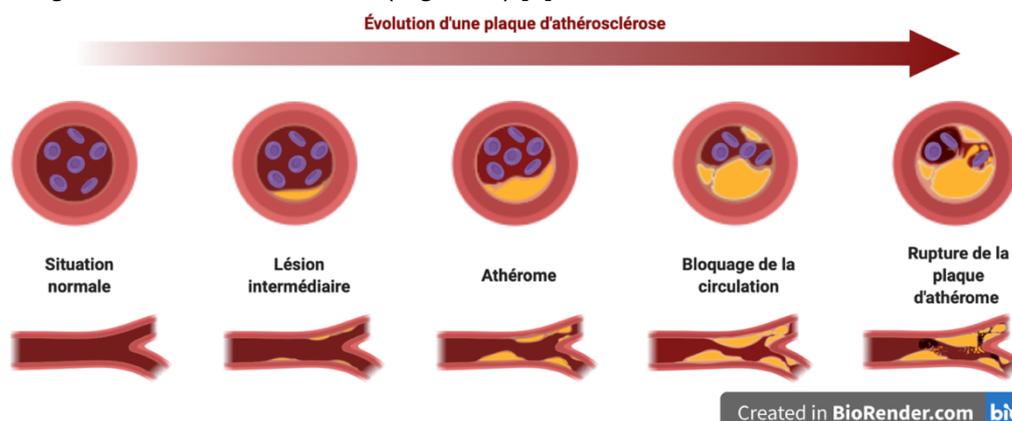
Une thrombose veineuse est la formation d'un caillot sanguin constitué principalement de plaquettes et de fibrine dans une veine. Les plaquettes sont des petits éléments du sang activés lors d'une blessure afin d'arrêter le saignement en créant une croûte [5]. Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. Il y a environ 2 nouveau cas pour 1000 personnes par an en Belgique [6]. Les principaux facteurs de risques de cette maladie sont l'âge, la grossesse, l'obésité, l'immobilisation ou encore la chirurgie [1]. Le caillot formé, s'il se détache, peut voyager et bloquer un vaisseau par exemple au niveau des poumons ce qui provoque une embolie pulmonaire. C'est une maladie grave qui peut causer chez le patient des difficultés à respirer, des douleurs aux poumons et/ou une toux et cela peut aller jusqu'à la mort du patient [2]. Une thrombose veineuse peut être due à deux problèmes majeurs. Soit un mauvais fonctionnement de la thrombine, soit une stase veineuse. Cette stase a lieu principalement au niveau des veines des jambes, car il y a des petites valvules (replis) qui empêchent le sang de redescendre lorsqu'il monte vers le cœur (Figure 3). Si les veines se dilatent (varices), les valvules s'écartent et le sang reflue dans les deux sens et reste bloqué

au niveau de ces valvules. Cela affecte le flux sanguin et un thrombus peut se former (Figure 3). Cette maladie est appelée la phlébite et est une conséquence assez importante des thromboses veineuses [5].



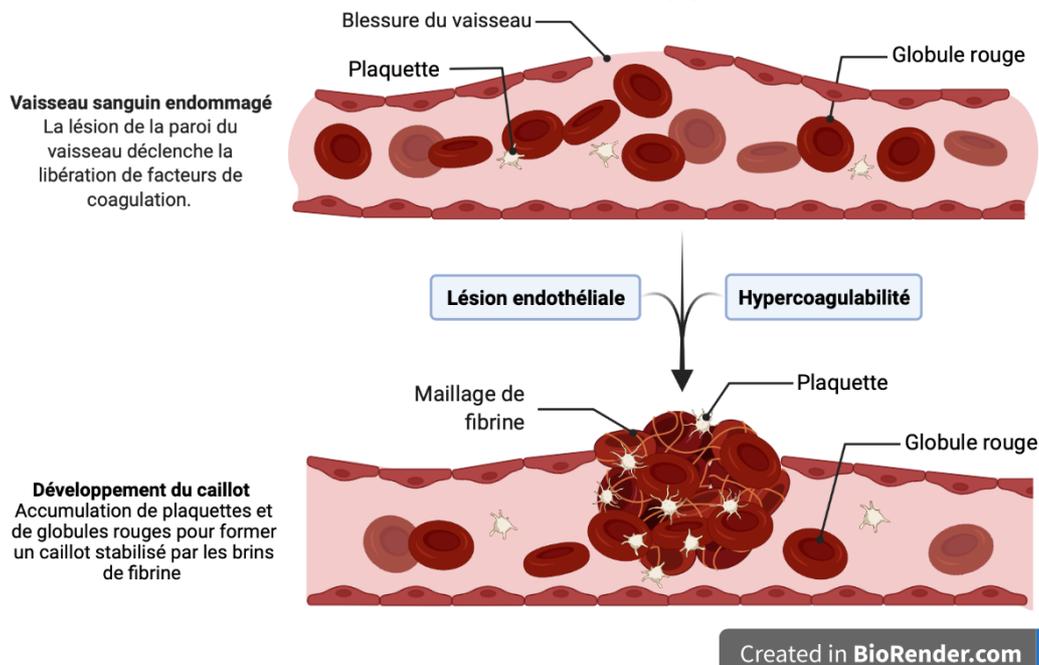
*Figure 3 : La thrombose veineuse : En condition normale, certaines veines possèdent des valvules qui régulent le flux sanguin. Elles s'ouvrent pour permettre au sang de remonter vers le cœur et se ferment pour l'empêcher de redescendre à cause de la gravité. Lorsque les veines se dilatent (varices), ces valvules s'écartent et restent ouvertes donc le sang reflue dans le sens inverse et stagne au niveau de ces valvules ce qui favorise la formation d'un caillot.*

Il y a aussi les thromboses artérielles qui sont principalement dues à la formation, dans une artère, d'une plaque d'athérome, qui est une accumulation de graisses, notamment du cholestérol (lipide gras) (Figure 4) [7]. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), cette maladie est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés à cause du mode de vie de la population. En effet, les facteurs de risques de cette maladie sont notamment l'âge, l'obésité, le tabagisme, le diabète, l'hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol dans le sang) ou encore l'hypertension (tension artérielle trop élevée) [1]. Cette plaque d'athérome qui se forme grossit petit à petit et empêche le sang de circuler correctement dans l'artère. Si cette plaque occupe la totalité du vaisseau, elle peut le boucher ce qui provoque une thrombose. Dans les zones où le flux sanguin est fort et agité, il peut aussi y avoir une rupture de la plaque et la formation d'un caillot qui peut voyager et boucher totalement une autre artère ce qui provoque également une thrombose (Figure 4) [7].



*Figure 4 ; La thrombose artérielle due à une plaque d'athérome : En situation normale, le vaisseau a une paroi saine et flexible. Lorsque la plaque d'athérosclérose commence à se former, on voit une accumulation de lipides à l'intérieur du vaisseau. La quantité de lipides augmente ce qui forme l'athérome. Cette plaque continue à grossir jusqu'à occuper la quasi-totalité du vaisseau et peut le bloquer. Si cette plaque se rompt cela forme un caillot qui peut voyager et boucher une autre artère.*

Une autre cause de thrombose artérielle est une lésion endothéliale qui, cumulée à une hypercoagulabilité, conduit à une accumulation anormale de plaquettes et de globules rouges. Ces éléments forment un caillot qui peut bloquer la circulation sanguine (Figure 5). Les thromboses artérielles peuvent également avoir de graves conséquences si ce caillot se déplace, comme un arrêt de la vascularisation du cerveau (AVC = accident vasculaire cérébral), un arrêt de la vascularisation du cœur (infarctus) ou encore une obstruction des artères au niveau des membres supérieurs ou inférieurs [5].



*Figure 5 : La thrombose artérielle due à une lésion endothéliale : Lorsqu'il y a une lésion endothéliale et une hypercoagulabilité, un grand nombre de facteurs de coagulation sont libérés ce qui active fortement la cascade de coagulation. Les plaquettes vont s'accumuler et former, avec les globules rouges, un bouchon à l'endroit de la lésion. Ce bouchon va être stabilisé en un caillot solide, grâce à un maillage de fibrine, et ne sera pas dissous par la fibrinolyse.*

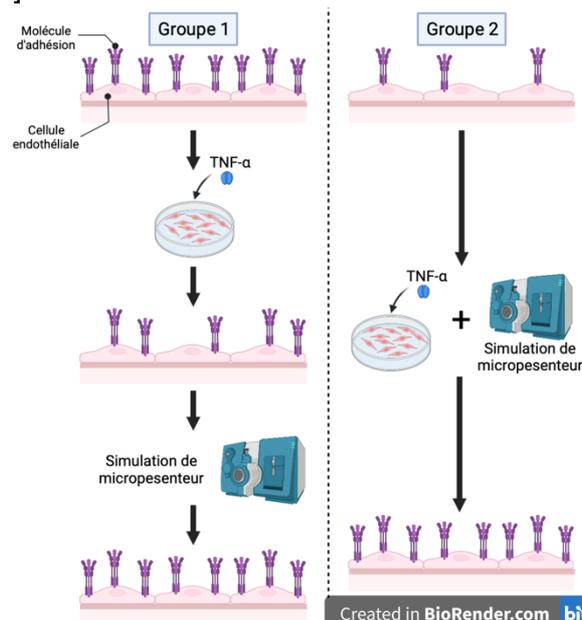
### **Les astronautes sont-ils plus sensibles aux thromboses ?**

Dans l'espace, les astronautes se trouvent dans une station spatiale (par exemple l'ISS) où ils subissent une très faible pesanteur que l'on appelle la micropesanteur. Cela est dû à une sorte de chute libre permanente, la station chute, les astronautes chutent et donc toutes les cellules qui composent leurs corps chutent à la même vitesse. Ce phénomène mène à toutes une série d'adaptations notamment au niveau du système cardiovasculaire. Les premières recherches sur le sujet sont assez récentes et les données sont limitées ; néanmoins certaines recherches suggèreraient que les risques de thromboses dans l'espace sont augmentés [3].

Une première étude effectuée sur 18 astronautes a étudié les changements observés au niveau d'une centaine de protéines dans le sang. Celle-ci a conclu que le corps s'adapterait aux conditions de micropesanteur lorsqu'il est dans l'espace mais que ces changements sont réversibles. Après un délai variable, la physiologie du corps reviendrait à la normale et il n'y aurait pas de dommages à long terme après le retour sur Terre [8].

Une seconde étude a comparé 5 astronautes dans l'espace à un groupe de personnes mis en condition de micropesanteur simulée sur Terre. Ces personnes n'ont présenté aucun changement significatif au niveau de la coagulation. Chez les astronautes, on a d'abord constaté une augmentation de la stase veineuse et du fibrinogène ce qui a favorisé l'hypercoagulabilité. Mais ensuite cela a été compensé par la fibrinolyse et le corps a retrouvé un équilibre. Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse que les modifications observées chez les astronautes seraient principalement dues au stress que subit le corps lors des changements de pesanteur (décollage et atterrissage) plutôt qu'à la micropesanteur elle-même [9].

Voyons maintenant si la micropesanteur a également un impact sur les cellules endothéliales qui sont les cellules qui bordent les vaisseaux sanguins (veines et artères). Ces cellules sont activées lorsqu'un vaisseau est endommagé et sécrètent différentes molécules, comme les molécules d'adhésion et les cytokines. Ces molécules permettent aux éléments sanguins de se lier aux parois des vaisseaux. Certaines cytokines, comme la TNF-alpha, induisent une inflammation qui active elle-même à nouveau les cellules endothéliales et augmente donc aussi l'expression de molécules d'adhésion [10]. Ces cytokines peuvent également intervenir dans la cascade de coagulation car elles régulent la formation de thrombine et la production de fibrinogène ce qui peut favoriser le développement de thromboses [11]. Dans une expérience effectuée sur des cellules endothéliales, ces dernières ont été mises en conditions de micropesanteur et traitées avec TNF-alpha [12]. Ces cellules endothéliales ont été divisées en deux groupes en fonction du nombre de molécules d'adhésion présentes à leur surface. Un premier groupe avec les cellules ayant beaucoup de molécules d'adhésion et un deuxième avec les cellules ayant peu de molécules d'adhésion (Figure 5). Les cellules du premier groupe ont été traitées avec le TNF-alpha et le nombre de molécules d'adhésion a diminué. Cependant, après avoir placé ces cellules en micropesanteur (en plus du TNF-alpha), on a constaté que le nombre de molécules d'adhésion était revenu à la normale. Ensuite, les cellules du deuxième groupe ont également été traitées avec TNF-alpha et mises en micropesanteur. On a constaté que le nombre de molécules d'adhésion a augmenté (Figure 5). Ainsi, on peut en déduire que la micropesanteur stimulerait la production de molécules d'adhésion. Ces molécules permettant de recruter et lier des cellules, cela favoriserait donc la formation d'un caillot [12].



**Figure 5 : Expérience sur les cellules endothéliales :** Le groupe 1 contient des cellules avec beaucoup de molécules d'adhésion à leur surface. On les traite avec TNF-alpha et on voit que le nombre de molécules d'adhésion diminue. Ensuite on les met en simulation de micropesanteur et on voit que le nombre de molécules d'adhésion revient à la normale. Le groupe 2 contient des cellules avec peu de molécules d'adhésion. On les traite avec TNF-alpha et on les met en simulation de pesanteur et on voit que le nombre de molécules d'adhésion augmente.

Dans d'autres études menées lors de vols spatiaux, on a constaté dans certains vaisseaux un flux sanguin diminué, une augmentation de la pression et une distension des veines, ce qui favorise la stase sanguine [13]. On a également observé une augmentation des globules rouges, des plaquettes et du fibrinogène, ce qui provoque une hypercoagulabilité. De plus, il y a un dysfonctionnement des cellules endothéliales dû à la réduction de la masse musculaire. En effet, dans l'espace les systèmes musculaire et osseux ne doivent plus porter le corps donc ils s'affaiblissent et cela a des répercussions sur le système circulatoire. Cette réduction provoque une inflammation et un remodelage de la paroi vasculaire, ce qui engendre un

dysfonctionnement endothélial. Toutes ces observations réunies rassemblent les 3 éléments de la triade de Virchow, ce qui favorise donc la thrombose [13].

Outre les recherches effectuées lors de vols spatiaux, certains chercheurs ont mené des expériences sur Terre en recréant des conditions de micropesanteur. Mais cette reproduction est imparfaite ce qui fausse les résultats. Une revue reprenant plusieurs études a conclu que les résultats observés sur Terre n'étaient pas toujours concluants. Des chercheurs ont observé une augmentation du fibrinogène et une diminution du débit sanguin, ce qui augmenterait les risques de thromboses. Mais d'autres affirment qu'ils n'observent pas de changements significatifs dans la coagulation [3, 13].

En conclusion, il est difficile de trouver une réponse claire à notre question. On ne peut pas affirmer avec certitude que la micropesanteur favorise directement les thromboses. Même si certaines recherches suggèrent que la micropesanteur favorise des événements qui pourraient augmenter les risques de thrombose [3]. Les recherches sur le sujet sont peu nombreuses et limitées car il s'agit d'un problème identifié récemment et qui commence seulement à attirer l'attention. A l'heure actuelle, le sujet est regardé de près et on aura bientôt la réponse à notre question.

### **Peut-on prévenir ou traiter les thromboses ?**

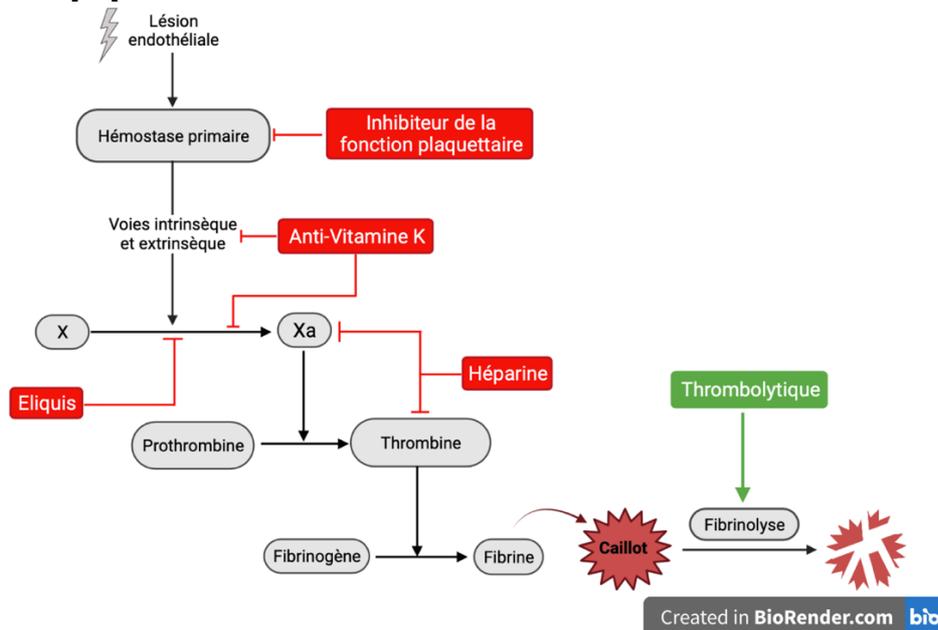
Il existe différentes méthodes de prévention et de traitement des thromboses. Le moyen de prévention le plus efficace est tout simplement d'avoir une bonne qualité de vie : exercer une activité physique régulière (sport), avoir une alimentation équilibrée et éviter de rester trop longtemps sans bouger (que ce soit assis ou couché). Ceci permettra d'avoir un bon flux sanguin afin d'éviter une accumulation de globules rouges et de plaquettes et donc la formation d'une thrombose. Toutefois, cette prévention n'est pas toujours assez efficace car il existe des facteurs de prédispositions génétiques (si par exemple un membre de la famille a déjà eu une thrombose) et environnementaux comme précisé plus haut. Dans ces cas-là, des traitements médicamenteux peuvent être prescrit par le médecin. Il existe des médicaments antithrombotiques qui empêchent la formation ou l'agrandissement du caillot sanguin. Parmi eux, on distingue différentes catégories (Figure 6) [1]:

- Les inhibiteurs de la fonction plaquettaire : ils empêchent que les plaquettes ne se rassemblent trop et s'activent. Ils sont généralement utilisés pour les thromboses artérielles car le rôle des plaquettes est plus important dans ce cas [1].
- Les anti-vitamine K : La vitamine K est nécessaire à l'activation de plusieurs facteurs impliqués dans la cascade de coagulation. Ainsi, en bloquant cette vitamine, les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade sont bloquées ainsi que le facteur X. Ceci empêche une coagulation excessive chez les patients à risque ou ayant déjà eu une thrombose [1, 14].
- L'héparine : il s'agit d'une molécule qui aide à augmenter l'activation d'une enzyme appelée antithrombine. Celle-ci joue un rôle au niveau du blocage de la thrombine en empêchant quasi complètement la formation de caillots, favorisant ainsi la fluidification du sang. L'héparine a donc une action antithrombotique et anticoagulante [1, 14].
- Les nouveaux médicaments antithrombotiques : il y a par exemple Eliquis, qui est une nouvelle catégorie d'anticoagulants. Celui-ci est capable de bloquer de manière directe le facteur Xa qui est un des principaux formateurs de thromboses. Cette caractéristique le rend plus efficace que les anciens anticoagulants tels que les anti-vitamine K [15].

Dans les cas des thromboses veineuses, ce sont les anti-vitamines K, l'héparine, les bloqueurs du facteur Xa ou parfois la combinaison de plusieurs de ces médicaments qui sont généralement prescrits [5]. Ces médicaments peuvent aussi être utilisés dans le cadre d'une prévention. D'autre part, il existe des médicaments thrombolytiques, qui eux s'assurent de la décomposition du caillot sanguin de façon plus rapide qu'une fibrinolyse normale (destruction naturelle du caillot par le corps). Ces traitements sont généralement utilisés dans le cas des thromboses artérielles pour traiter les AVC [16].

Il existe également un traitement non-médicamenteux essentiel dans le cadre des thromboses veineuses et qui est souvent utilisé en prévention chez les patients qui ont déjà eu une thrombose ou sont à risque : les bas de contention. Il s'agit de longues chaussettes ou collants

élastiques exerçant une pression sur les jambes. Cela favorise une bonne circulation du sang ce qui réduit les risques de stase. Aussi appelés 'bas à varices', il existe différentes classes selon l'intensité de la pression du bas. Il s'agit également d'un moyen efficace de prévention avant la formation d'une thrombose chez des patients qui n'ont pas encore eu de thromboses mais qui doivent rester allongés longtemps, par exemple après une opération [14]. Enfin, il existe la possibilité d'extraction du caillot par opération chirurgicale : cette opération solutionne le problème à court terme mais cela pourrait ne pas être efficace s'il s'agit de problèmes génétiques ou physiologiques car à plus long terme, il y aura peut-être à nouveau des caillots qui se formeront [17].



*Figure 6 : Les traitements médicamenteux : Ils agissent à différents niveaux de la cascade de coagulation pour empêcher la formation de caillot. Les inhibiteurs de la fonction plaquettaire agissent sur les plaquettes donc au niveau de l'hémostase primaire. Les anti-vitamine k bloquent la formation de facteurs de coagulation intervenant dans les cascades des voies intrinsèque et extrinsèque ainsi que la formation de facteur X. L'héparine permet la production d'antithrombine qui inhibe la thrombine et inhibe aussi le facteur X. L'Eliquis quant à lui bloque directement le facteur X et empêche ainsi la suite de la cascade. Les thrombolytiques stimulent la fibrinolyse qui dégrade les caillots formés.*

En ce qui concerne l'espace, les premiers cas de thrombose liés à un voyage spatial sont très récents et on a très peu de données concernant le risque que cela représente. Il n'existe donc à l'heure actuelle aucune prévention spécifique pour les astronautes. Toutefois, ceux-ci sont soumis à de nombreux examens très poussés et disposent d'un entraînement physique intense avant leur mission. Ils font également beaucoup de sport dans la station pendant leur mission. Tout cela a pour but entre autres d'écarter au maximum les risques de prédisposition à certaines maladies comme la thrombose et de lutter contre les effets délétères de la micropesanteur [13]. De plus, dans une interview, le célèbre astronaute français Thomas Pesquet a déclaré que lors de leur retour sur Terre les astronautes sont très surveillés. En effet, ils doivent porter des pantalons de contention afin d'aider leur corps à se réhabituer aux effets de la pesanteur sur leur circulation sanguine. On peut donc considérer cela comme une prévention pour éviter les thromboses dues à leur voyage dans l'espace.

### Que peut-on en conclure ?

A l'heure actuelle, il y a encore trop peu d'études sur les sujets et nous n'avons pas assez de preuves pour affirmer que la microgravité cause des thromboses. Plusieurs expériences menées ont conclu qu'il existait bel et bien des risques de thromboses dans l'espace, mais des recherches complémentaires doivent encore être effectuées sur le sujet pour approfondir nos connaissances en la matière. Nous estimons que c'est un sujet important qui mérite que des chercheurs se penchent sur la question. En effet, les voyages dans l'espace sont de plus

en plus courants de nos jours et le tourisme spatial commence à se développer, des personnes ayant des facteurs de risques plus importants risquent donc d'être exposées à cet environnement. Il serait donc bénéfique et nécessaire de connaître les risques exacts qui y sont liés. Cela permettra de mettre en œuvre des stratégies pour éviter que des accidents ne se produisent, que ce soit au niveau de la sélection des participants ou bien des contre-mesures [3, 13].

### **Bibliographie :**

1. Gouault-Heilmann M (2006) Aide-mémoire d'hémostase, 2e ed. M édecine-Sciences Flammarion, Paris, pp 5-35;85-107
2. Key N, Makris M, Lillicrap D (2017) Practical hemostasis and thrombosis, Third edition. John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, pp 195-240
3. Kim DS, Vaquer S, Mazzolai L, et al (2021) The effect of microgravity on the human venous system and blood coagulation: a systematic review. *Exp Physiol* 106(5):1149–1158. <https://doi.org/10.1113/EP089409>
4. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH (2015) How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 50(4):326–336. <https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1050550>
5. Blann AD (2013) Blood science: principles and pathology. John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK, pp173-193
6. santé | Thrombose veineuse profonde (TVP) · Info santé. In: [infosante.be](https://www.infosante.be/guides/thrombose-veineuse-profonde-tvp). <https://www.infosante.be/guides/thrombose-veineuse-profonde-tvp>. Accessed 10 Feb 2022
7. Badimon L, Vilahur G (2014) Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med* 276(6):618–632. <https://doi.org/10.1111/joim.12296>
8. Larina IM, Percy AJ, Yang J, et al (2017) Protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts. *Sci Rep* 7(1):8142. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08432-w>
9. Kuzichkin DS, Morukov BV, Markin AA, Juravlyova OA, Zabolotskaya IV, Vostrikova LV (2010) Hemostasis system indices after short-term space flights and during 7-day “dry” immersion experiment. *Hum Physiol* 36(4):478–482. <https://doi.org/10.1134/S0362119710040158>
10. Meager A (1999) Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 10(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(98\)00024-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(98)00024-0)
11. Nguyễn P, Cochery E, Guenounou M, Potron G (2000) Cytokines et hémostase. *Rev Fr Lab* 2000(328):61–67. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(00\)80110-9](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(00)80110-9)
12. Buravkova LB, Rudimov EG, Andreeva ER, Grigoriev AI (2018) The ICAM-1 expression level determines the susceptibility of human endothelial cells to simulated microgravity. *J Cell Biochem* 119(3):2875–2885. <https://doi.org/10.1002/jcb.26465>
13. Limper U, Tank J, Ahnert T, et al (2021) The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? *Eur Heart J* 42(1):97–100. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa359>
14. (2014) Vidal 2014: Le Dictionnaire. Vidal, Paris
15. Knabb RM, Wexler RR (2021) From basic science to life-saving therapy: the rationale, and drug discovery efforts that led to the direct factor Xa inhibitor eliquis. *J Thromb Thrombolysis* 52(2):403–407. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02529-w>
16. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ (2014) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD000213. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
17. Hoballah JJ, Lumsden AB (2012) *Vascular Surgery*, 1. Aufl., 2013. Springer Verlag London Limited, London, pp 39-53