

**Compte rendu de la réunion du groupe thématique "Sciences de la Vie"  
du 15 octobre 2007**

Après une présentation de la situation actuelle des Sciences de la Vie et de la roadmap, faite par G.Gauquelin-Koch, une discussion sur un certain nombre de généralités a commencé :

L'ensemble des membres du groupe thématique insiste sur le caractère prioritaire à accorder aux recherches fondamentales en biologie sur la pesanteur sachant que tout être vivant et l'Homme, en particulier, subit en permanence des contraintes dues à ce facteur constant de notre environnement. Mieux comprendre ce qui se passe en absence de pesanteur permettra de mieux appréhender les grandes régulations biologiques. Cette recherche explique la diversité et la richesse des thématiques du groupe ad hoc. Toute sélection ne pourrait être qu'un appauvrissement.

***1) Analyse sommaire de l'état actuel***

Plusieurs éléments importants sont apparus :

1) ***l'évolution technologique démontre l'utilisation de plus en plus fréquente et indispensable d'appareils à haut coût*** qu'un seul laboratoire ne peut acquérir. Il faut donc favoriser des regroupements scientifiques et réaliser des "plateformes de haute technologie" permettant l'achat des appareils appropriés assistés d'une logistique humaine performante qui pourraient devenir des "points d'ancrage" scientifiques favorisant des projets novateurs en recherche spatiale. De telles plateformes devraient couvrir les disciplines suivantes :

- système végétatif (cardiovasculaire, nutrition, système immunitaire),
- neurosciences et psychologie (recherches sur le mouvement et la posture; études cognitives et psychologiques sur les déplacements et les repérages),
- développement (animal et végétal),
- tissu de soutien (os, muscle),
- radio-protection.

MEDES constitue l'exemple d'une telle plateforme.

Une plateforme commence à être installée à Marseille en ce qui concerne la physiologie du développement

2) le groupe estime que les publications scientifiques rapportant les expériences spatiales dans leur ensemble sont de très haut niveau.

3) il conviendrait d'avoir plus de lisibilité sur les financements des laboratoires. Dans les demandes et les rapports financiers présentés par les équipes soutenues par le CNES,

il serait utile d'avoir le détail des dépenses et rechercher quand cela est possible des subsides provenant d'autres organismes venant compléter le soutien du CNES, sur des opérations lourdes financièrement :

- quelle est la participation des autres structures de recherches à l'expérience spatiale : CNRS, INSERM, Région, entreprise privée ?,
- pour des expériences importantes : vols, simulations de longue durée, il faudra qu'il y ait un regroupement des scientifiques et une **coordination** pour réduire les frais en personnel (demande unique pour certains protocoles),
- pour le matériel financé par le CNES, quelle est son utilisation en dehors du domaine spatial, ce qui pourrait constituer un début de **valorisation** ?,

## **II) Les priorités pour les prochaines années**

1) Deux structures qui sont en fait des plateformes doivent être privilégiées :

Le CADMOS pour les vols Le MEDES pour les simulations
--

2) Deux instruments doivent être impérativement mis à la disposition des scientifiques si la France veut maintenir son potentiel scientifique et sa place dans le domaine

**PHENIX** : qui fait suite à Ibis et concerne aussi bien la Biologie Cellulaire et la Physiologie Végétale que la Physiologie Animale. Son élément de base est une cassette. Ses avantages sont multiples.

- existence d'une centrifugation continue de contrôle avec possibilité d'observations directes (fluorescence),
- embarquement sur Photon, ce qui libère l'expérimentation des aléas de la Navette dans un premier temps.

**Le groupe a été très satisfait d'apprendre le début de la phase B de Phénix.**

**SENS** : un certain nombre d'appareils pour les Neurosciences doivent obligatoirement être développés afin de maintenir un bon niveau de compétitivité.

3) Le soutien à **MEDES** reste aussi une priorité .Cela permettra l'utilisation de la centrifugeuse financée par l'ESA et la mise en œuvre de la centrifugation comme contremesure. Les expériences de simulation par allègement prolongé sont un apport stratégique et économique majeur. Elles constituent un outil de valorisation dans le domaine de la santé publique (problème des troubles métaboliques, de l'obésité...). Les premiers décubitus commenceront au printemps 2008.

4) Les vols paraboliques doivent être maintenus pour approfondir nos connaissances en neurosciences en particulier dans le domaine des recherches qui concernent le contrôle du mouvement et de la posture. Leur intérêt dans le domaine cardiovasculaire paraît moins évident.

5) La nutrition reste un domaine prioritaire tant du point de vue fondamental (obésité...) qu'opérationnel (Mars).

6) La psychologie, et surtout les neurosciences cognitives apparaissent peu représentées dans le domaine spatial. C'est pourtant un domaine essentiel dans lequel il faudrait solliciter des projets valables. L'inclusion des psychologues et des cognitivistes dans les expériences de confinement est donc indispensable.

7) Les Plantes, dont le développement dépend tout particulièrement de la pesanteur font aussi un bon matériel de recherche pour comprendre l'action de la gravité au niveau cellulaire, tissulaire ou intégré. En particulier, les études sur le rôle des hormones dans la morphogenèse des Végétaux et sur la différenciation du Bois paraissent très prometteuses.

Les propositions scientifiques ont fait l'objet de deux rapports chacune par les membres du groupe de travail. Les dossiers sont d'un bon niveau avec une nette amélioration dans la présentation. Des appréciations ont été mises à chaque avec une priorité de financement pour les expériences en vol.

Un scientifique expert en nutrition est venu exposer ses travaux et sa recherche pour les années à venir.

**Compte rendu de la réunion du groupe thématique "Sciences de la Vie"  
du 3 décembre 2008**

Après une présentation de la situation actuelle des Sciences de la Vie faite par G.Gauquelin-Koch, une discussion sur un certain nombre de généralités a commencé :

L'ensemble des membres du groupe thématique insiste sur le caractère prioritaire à accorder aux recherches à faire en radiobiologie , un groupe de 12 experts s'est formé pour faire une proposition commune de recherches des problèmes de radiobiologie dans l'espace et il a été décidé de programmer un colloque destiné à ces problèmes en Novembre au CNES à Paris pour une cinquantaine de personnes. Un regroupement avec l'INSERM et le CNRS est à faire.

***1) Analyse sommaire de l'état actuel***

Plusieurs éléments importants sont apparus :

**1) l'évolution technologique démontre l'utilisation de plus en plus fréquente et indispensable d'appareils à haut coût qu'un seul laboratoire**

ne peut acquérir. La centrifugeuse installée à Marseille est un excellent exemple de travail regroupant de nombreuses équipes , celle-ci tourne en continu pour fournir des animaux à une dizaine de laboratoires.

2) le groupe estime que les publications scientifiques rapportant les expériences spatiales dans leur ensemble sont de très haut niveau.

3) il conviendrait d'avoir plus de lisibilité sur les financements des laboratoires. Dans les demandes et les rapports financiers présentés par les équipes soutenues par le CNES, il serait utile d'avoir le détail des dépenses et rechercher quand cela est possible des subsides provenant d'autres organismes venant compléter le soutien du CNES, sur des opérations lourdes financièrement :

- quelle est la participation des autres structures de recherches à l'expérience spatiale : CNRS, INSERM, Région, entreprise privée ?,
- pour des expériences importantes : vols, simulations de longue durée, il faudra qu'il y ait un regroupement des scientifiques et une **coordination** pour réduire les frais en personnel (demande unique pour certains protocoles),
- pour le matériel financé par le CNES, quelle est son utilisation en dehors du domaine spatial, ce qui pourrait constituer un début de **valorisation** ?,

***II) Le bilan et les priorités pour les prochaines années sont résumées dans la partie bilan et perspectives des années 2004-2008.***

Les propositions scientifiques ont fait l'objet de deux rapports chacune par les membres du groupe de travail. Les dossiers sont d'un bon niveau avec une nette amélioration dans la présentation. Des appréciations ont été mises à chaque avec une priorité de financement pour les expériences en vol.

Laurent Braak , directeur du Médès, a fait un exposé .

#### RECOMMANDATIONS DU SEMINAIRE DE PROSPECTIVES DE MARS 2004

##### Programmes à développer et accompagnement des laboratoires

Le groupe d'experts propose les programmes suivants pour soutenir les projets listés précédemment . Ces programmes seront basés sur l'utilisation de l'ISS et d'autres moyens (vols paraboliques, bedrest, confinement) avec pour objectif la préparation de vols planétaires.

##### **A court terme (3 ans)**

**Vols ISS (Taxi, increment), vol 0g (pour certains systèmes)  
Concordia (Antarctique), Bedrest longue durée 60 et 90 jours.  
Support Cadmos, Medes.**

## **A moyen terme**

**Vols ISS (reprise navette, Columbus).**

**Vols Columbus « MISS » et Bions.**

**Simulation 1/3 1/6 G (Medes).**

## **A long terme (objectif vols sur la Lune et sur Mars).**

**Expériences en gravité variable.**

**Validation des supports vie, nutrition, psychologie.**

**Optimisation des contres-mesures via la télémédecine.**

Les experts recommandent un développement majeur des collaborations scientifiques et techniques avec, l'Inde, la Chine, le Japon et un renforcement des coopérations avec la Russie et les Etats-Unis. Les expériences passées ont montré, à de nombreuses occasions, l'intérêt de telles coopérations.

Les experts soulignent la nécessité pour les laboratoires français **d'un soutien affirmé du CNES** en particulier au sein des instances spatiales européennes et internationales. Les projets scientifiques français sont évalués par des comités d'expert NASA-ESA. Les règles de sélection prennent en compte la qualité du projet, mais aussi le fait que le programme présenté est soutenu par son agence nationale qui, du reste, s'engage ainsi à le financer en cas de sélection scientifique.

Les experts soulignent le nécessité d'un **soutien financier plus affirmé de la part du CNES** pour les laboratoires français sélectionnés pour des projet européens ou autres. Les laboratoires travaillant dans les programmes spatiaux ne possèdent pas de ressources suffisantes pour maintenir une activité de recherche dans ce domaine sur plusieurs années sans l'aide du CNES.

### Les appareillages à développer :

Le groupe d'experts recommande la réalisation et l'utilisation en vol des appareils suivants :

- a) **Equipements prioritaires** : SENS, appareil générant des stimulations neuro-sensorielles et motrices, permettant de quantifier la réponse
- b) Instruments développés (certains livrés au CNES) à faire voler en priorité (vol avec ou sans navette). Les programmes scientifiques utilisant ces appareillage sont déjà sélectionnés, ou bien ne l'ont pas été car l'appareillage n'était pas identifié comme une facilité disponible pour l'appel d'offre. Exemples : CArdiolab, MEMM - Teresa. L'accès à MARES est également demandé pour les équipes travaillant sur le muscle.
- c) Les experts recommandent la réalisation **d'un instrument dédié à la culture cellulaire** animal / plante.

### Applications citoyennes et valorisation :

#### -1 Biologie végétale gravitationnelle :

Les études dans cette thématique participeront à la compréhension des mécanismes cellulaire et moléculaire du gravitropisme et de la gravimorphogenèse des végétaux.

Les retombées de l'étude fondamentale par approche génomique et protéomique peuvent déboucher sur l'identification de gènes et/ou protéines nouvelles jouant un rôle fondamental dans les processus de croissance et de développement. Pour cette raison, les résultats de cette étude pourraient être utilisés dans des **stratégies d'amélioration des plantes à intérêt agronomique**.

L'étude de l'impact de la gravité sur la formation et la **qualité du bois** chez *Eucalyptus* aura un intérêt commercial significatif. Les connaissances pourront être utilisées pour la manipulation de la synthèse des lignines dans le cadre de la fabrication de la pâte à papier.

#### -2 Physiologie et biologie du développement :

##### **Connaissances fondamentales**

L'adaptation des organismes à une composante environnementale aussi fondamentale que la gravité est un enjeu majeur de la biologie et de la physiologie. De plus, la compréhension des effets de la contrainte gravitaire sur l'expression des gènes constituerait un apport essentiel à la génomique

fonctionnelle, en apportant la possibilité de comprendre comment l'environnement modifie l'expression génique.

Dans le domaine de la santé, la maîtrise des modèles de souris mutées donne une possible ouverture, à terme, sur des **approches de thérapie génique**. Son exploitation éventuelle dans le cadre de la recherche spatiale nécessite la capacité de pouvoir proposer à l'industrie pharmaceutique des moyens et des protocoles expérimentaux éprouvés dans l'espace.

### **-3 Tissu osseux :**

Les programmes de recherche en microgravité ont permis la validation d'un appareil tomographique computerisé, capable d'analyser la microarchitecture tri-dimensionnelle au niveau des radius et tibias distaux (Scanco xtremCT) : établissement de valeurs normales, modifications avec l'âge, capacité à prédire le risque fracturaire seul ou en combinaison avec la densité minérale osseuse et les marqueurs osseux sanguins ou urinaires. On attend, grâce à ces analyses, **une meilleure appréciation de la fragilité osseuse et une meilleure définition du risque ostéoporotique**.

### **-4 Le muscle :**

L'identification des transformations qualitatives ou quantitatives de certaines protéines, la reconnaissance de signaux intracellulaires et des neuromédiateurs ouvrent la voie à des retombées dans le domaine de la **pharmacologie**. La fabrication d'outils moléculaires (nouveaux anticorps par exemple) s'inscrit dans la perspective de la découverte de nouvelles protéines synthétisées à partir de gènes encore inconnus.

Les expériences dans le domaine de la mécanique et de la neurophysiologie musculaires trouvent leur prolongement dans le domaine de la santé en servant à **l'évaluation de programme de rééducation fonctionnelle chez les sportifs, les myopathes ou en fonction de l'âge**. C'est dans cet esprit qu'a été conçu et est maintenant utilisé l'ergomètre cheville implanté à la Cité des Etoiles, mais aussi dans les secteurs clinique et sportif. Toutes ces études permettent également de progresser dans l'efficacité prophylactique de contre-mesures utilisant l'exercice physique, la réactivation du message afférent ou bien de nouvelles molécules qui résultent des avancées génétiques et/ou pharmacologiques.

### **-5 Neurosciences :**

Plusieurs types de retombées des recherches sur les neurosciences sont possibles .

Elles concernent :

- L'exploration fonctionnelle du système nerveux et des fonctions perceptives et sensori-motrices chez des patients neurologiques, ophtalmologiques, oto-rhino-laryngologique ou en rhumatologie.;
- L'exploration du développement de ces fonctions chez l'enfant et lors du vieillissement;
- L'élaboration de méthodes de réhabilitation des fonctions cognitives et sensori-motrices, grâce aux tests cognitifs et au retour d'effort;
- L'élaboration de méthodes de thérapies cognitives pour certaines maladies psychiatriques comme l'agoraphobie et les attaques de panique ou l'anxiété spatiale, ( grâce à la réalité virtuelle);
- L'élaboration de techniques et de méthodes pour l'étude des déficits de la mémoire spatiale chez les patients neurologiques;
- La réalisation de matériels pour les handicapés, l'élaboration de principes et de technologies pour l'interface entre homme et robots et la télé-opération, La mise au point de méthodes de prévention du mal des transport;
- Des applications dans le domaine des simulateurs: vo, automobile ou simulation du travail en condition extrême ( sous-marin, usines nucléaires).

Rappelons que par le passé ces retombées ont été nombreuses. Les équipements Pocket , Superpocket, Emir, Physalie, Viminal, Cognilab, Robotop, etc, ont tous été à l'origine de matériels d'exploration fonctionnelle utilisés en clinique ou pour d'autres applications. Il faut seulement regretter que plusieurs de ces technologies aient été commercialisées par des firmes étrangères. **Il est indispensable que le CNES mette en place une structure de valorisation des projets dans ce domaine.**

### **-6 Cardiovasculaire :**

Les recherches sur la désadaptation cardiovasculaire a permis une meilleure compréhension des mécanismes et facteurs contribuant sur Terre à l'intolérance orthostatique.

\* Les enregistrements en continu de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont permis de mieux comprendre les syncopes du sujet âgé et de mieux identifier les sujets à risque. Le traitement des fluctuations de l'ECG et de la pression artérielle est utilisé pour visualiser les tendances de variation de ces deux données pendant un test orthostatique hospitalier et, notamment, d'évaluer la sensibilité du baroreflexe. Ces enregistrements, parfois ambulatoires, ont été rendu possibles grâce à la miniaturisation exigée pour les programmes spatiaux.

\* Le rôle majeur de la circulation artérielle distale a été démontré grâce aux vols spatiaux et aux *bedrests* et des paramètres non invasifs pour les mesurer ont été mis au point. Un paramètre Doppler de mesure des résistance vasculaire du membre inférieur est utilisé pour vérifier que certains tests « d'effort médicamenteux » induisent bien la réponse vasomotrice escomptée au niveau coronaire. C'est le cas des examens en scintigraphie myocardique sous persentine chez les patients ne pouvant être soumis à un test d'effort physique. Une méthode d'analyse des transferts liquidiens du compartiment vasculaire vers le tissu musculaire (caractérisation tissulaire par ultrasons) mise au point pour les vols et HDT est actuellement utilisée pour évaluer l'efficacité de bas de contention chez les insuffisants veineux.

### **-7 Radiobiologie**

Les retombées de cette recherche se situent, d'une part, dans le développement de nouveaux moyens de radioprotection (pour les personnes effectuant des vols à très haute altitude et dans l'espace) et, d'autre part, dans les traitements plus efficaces de cancers par la radiothérapie et surtout l'hadronthérapie utilisant des protons et des ions lourds accélérés.

### **-8 Nutrition**

De plus en plus de données épidémiologiques, cliniques et expérimentales démontrent l'impact catastrophique de la sédentarité sur le développement de nombreuses maladies chroniques. Aux USA, une revue récente a justement montré que plus de 400000 morts aux USA durant l'année 2000 sont imputables à l'inactivité. La France n'est pas épargnée, avec une augmentation de la prévalence de 36% en seulement six ans. A ce rythme la France aura rejoint les USA en 2015. Le coût sociétal est considérable. Il est estimé à 1,8 milliard d'euros en France car l'obésité est associée à de nombreuses co-morbidités. **Au cours des vingt minutes nécessaires pour lire ce document de prospective, 20 personnes aux USA et 2 en France seront décédées des conséquences de l'obésité.**

La recherche spatiale et l'alitement prolongé (ainsi que le confinement) offrent à l'heure actuelle le seul modèle d'inactivité au long cours pour tester les effets de la sédentarité sur des sujets sains qui récupéreront. Dans ces conditions, les mécanismes délétères de l'inactivité conduisant à un état pathologique peuvent être étudiés. Notre groupe s'attache en particulier à déterminer le rôle de l'inactivité dans les dérégulations de la balance lipidique contribuant à la genèse de l'obésité.

### **-9 Téléopération et télédiagnostic :**

La téléopération de gestes sophistiqués à été appliquée aux programmes de recherche en microgravité dans le domaine des neurosciences et de la médecine. La mise au point d'un bras robotisé pour téléopérer un examen échographique a bord de ISS depuis le sol a trouvé plusieurs applications au sol. Plusieurs démonstrations utilisant des liaisons téléphoniques ou par satellite se sont déroulées avec succès en lien avec des sites isolés en Europe. Par ailleurs le système d'échographie robotisée a trouvé une application majeure entre les hôpitaux périphériques, situés à 40 kilomètres du CHU, qui ont besoin d'échographie en urgence entre 18h et 8h du matin. Actuellement le système est installé à demeure pour une activité de routine entre l'hôpital de Loches téléopérée depuis le centre expert du CHU de Tours. Le projet de Télé-échographie soutenu par l'ESA et le CNES devrait déboucher sur la commercialisation d'un appareil de télédiagnostic.

## Conclusion

Le groupe d'expert a défini trois domaines à privilégier :

- ➔ La recherche en science fondamentale (développement, neurosciences, cardiovasculaire, muscle, os, nutrition, etc.)
- ➔ L'exploration Lune et Mars
  - ⇒ Physiologie: entraînement, préparation,
  - ⇒ Sélection des astronautes, voyages et séjours 0G, 1/3 ou 1/6 G, rentrée.
  - ⇒ Support vie: nutrition, plantes, médecine, radiation, psychologie, développement.
  - ⇒ Télé-opération (réalité virtuelle, télé-diagnostic,
  - ⇒ Télé-chirurgie
- ➔ Les applications au sol (Santé publique, applications citoyennes, enseignement, télémédecine).

## **BILAN DES ANNEES 2004-2008 ET PERSPECTIVES**

### **INTRODUCTION GENERALE :**

C'est la gravité qui a façonné pendant des millions d'années le monde animal et végétal. Si la gravité n'existait pas nous n'aurions pas besoin d'un système cardiovasculaire aussi complexe, en particulier avec la mise en place de mécanismes de protection permettant de maintenir une circulation normale lors de l'orthostatisme. Le tissu osseux serait inutile, de même que le tissu musculaire puisqu'une partie importante du rôle de ces systèmes est de lutter contre la pesanteur. Le tissu osseux est modelé en permanence par la gravité. Même remarque en ce qui concerne le système nerveux central (rôle de la gravité dans le contrôle des mouvements, de la mémorisation des formes....). C'est la gravité qui nous a construit au cours de l'évolution. C'est elle qui nous façonne jour après jour. Ce rôle est déjà évident après 15 jours de microgravité où l'on voit des altérations majeures du système cardiovasculaire, du système osseux, musculaire et nerveux, pour ne citer que les principaux. Même à l'échelon cellulaire, la microgravité entraîne les modifications de l'expression des gènes et des altérations de la réponse et de la morphologie des cellules. Nous passons l'essentiel de notre vie à lutter contre la pesanteur. La démarche scientifique (elle date de Claude Bernard et se poursuit actuellement avec les animaux knock out) consiste donc, pour mieux connaître un système, à étudier les conséquences de son exclusion. Ceci justifie amplement les études humaines ou animales faites lors des vols spatiaux. Il en va de même du règne végétal (gravitropisme). C'est ce que nous ont laissé entrevoir les expériences à bord de la Station Mir, de la navette, ou de l'ISS. Une remarque concerne l'expérimentation animale : l'animal sera indispensable soit à bord de stations automatiques comme cela est déjà le cas (Biocosmos soviétiques, Biosatellites américains) ou des futurs satellites (Bion et Biospoutnik). C'est seulement à bord de ces plateformes que l'on pourra étudier les effets de l'absence de gravité et surtout son effet sur l'évolution.

Il est devenu très vite évident que des contremesures devaient être appliquées pour que l'astronaute ne présente pas trop de troubles dans la station (où l'adaptation se fait rapidement au mal de l'espace) et surtout au retour (déconditionnement cardiovasculaire, atrophie musculaire, déminéralisation osseuse, troubles métaboliques). Ces troubles peuvent avoir un pronostic sévère, c'est pourquoi des contremesures sont indispensables pour masquer les effets physiologiques de l'absence de gravité. Il est toujours impossible de connaître les effets d'une absence de gravité sur l'organisation du vivant et en particulier l'Homme. Bien plus, les conditions environnementales (température, luminosité, teneur en CO<sub>2</sub>) sont mal maîtrisées, sans parler du stress et de la charge de travail. Autre élément dont on



doit tenir compte : l'inactivité qui a des effets très semblables à la microgravité sur le système cardiovasculaire, l'os et le muscle. Les résultats obtenus lors des vols, même s'ils sont partiels, permettent d'entrevoir le rôle majeur de la gravité dans le développement du vivant.

## **LES DIFFERENTS SYSTEMES ETUDIES :**

### **Neurosciences :**

#### **Bilan**

Sur Terre, la force gravitaire est omniprésente. Elle exerce une vaste influence sur l'Homme (et l'animal) puisqu'elle agit directement sur nos systèmes sensoriels et moteurs et par le fait même, sur notre motricité et notre perception de notre corps et de l'environnement. Puisqu'il est impossible de retirer la gravité sur Terre, pour comprendre l'influence de la force gravitaire sur les comportements moteurs et cognitifs, les scientifiques doivent trop souvent se contenter de modèles théoriques, formalisés ou non par des modélisations neuro-compatibles ou biomécaniques. En supprimant la force gravitaire, les expérimentations réalisées en vols paraboliques offrent ainsi la possibilité unique de tester la validité de ces modèles. Cette validation expérimentale constitue une phase indispensable à l'avancement des connaissances.

Les exemples de ce que peuvent apporter les études en apesanteur sont nombreux et variés. Elles nous permettent notamment d'investiguer l'importance du référentiel gravitaire pour organiser nos comportements moteurs et cognitifs. Le système nerveux central dispose de multiples retours sensoriels (e.g. vision, proprioception, informations vestibulaires) qui lui permettent d'être informé sur l'état de notre corps et de notre environnement. De manière à leur donner tout leur sens, c'est-à-dire de façon à ce qu'ils puissent être porteurs d'informations interprétables pas le cerveau, ces signaux sensoriels doivent être codés par rapport à un système de référence. Ce référentiel doit être stable et donc indépendant de la position de notre corps. Un consensus existe au sein de la littérature autour duquel ce référentiel serait géocentrique, centré sur le vecteur gravitationnel. Nous devrions à ce référentiel notre capacité à créer une représentation unifiée et cohérente de la relation corps/environnement.

A l'aide d'études comportementales et neurophysiologiques, le groupe « Contrôle Multisensoriel du Mouvement » dont nous sommes les membres statutaires étudie les comportements moteurs dont la finalité est intimement liée à l'environnement. Il s'agit de comprendre les liens entre sensorialité, représentations internes et production du mouvement. Etant tous soumis à l'influence de la force gravitaire, une compréhension plus aboutie de ces processus et de leurs interactions est favorisée par des études réalisées en condition d'apesanteur.

Nos études récentes ou en cours qui ont été réalisées en vols paraboliques se sont intéressées à l'importance du référentiel gravitaire dans le contrôle de la posture et de la marche. D'autres de nos études actuelles testent la nécessité de référencer les accélérations angulaires détectées par le système vestibulaire par rapport un référentiel gravitaire pour que le cerveau puisse déterminer avec précision la direction des déplacements du corps dans l'espace.

Bien qu'un référentiel absolu, aussi puissant que le vecteur gravitationnel puisse être salutaire pour la majorité de nos comportements, il nous paraît concevable qu'un tel référentiel puisse devenir préjudiciable lorsque nous sommes exposés à une nouvelle relation entre les informations visuelles et sensorimotrices (on parle dans ce cas de conflits visuo-proprioceptifs ou conflits visuo-moteurs). Ce phénomène se produit lorsque la vision de nos mouvements et les retours somatosensoriels qui nous informent de ces mouvements ne sont plus en parfaite adéquation. C'est le cas notamment lorsque nous visualisons nos mouvements au travers un microscope. Des conflits visuo-moteurs apparaissent également lors de télémanipulations de robots (situés en milieu hostile pour l'humain, par exemple) dont les latences des réponses et la dynamique intersegmentaire diffèrent de celles de l'opérateur qui agit sur les robots. En présence de conflits visuo-moteurs, les mouvements deviennent saccadés, imprécis et leur contrôle nécessite des ressources attentionnelles importantes. Ces problèmes persistent dans le temps à cause de la tendance des systèmes sensoriels et moteurs à être réfractaires à des modifications de calibration (ou de mapping). Cependant, grâce à la capacité adaptative du cerveau, nous avons la possibilité d'apprendre avec l'entraînement, à établir une nouvelle relation entre une entrée visuelle et un mouvement à produire (ou une sensation attendue de ces mouvements). Les prochains travaux que nous souhaitons conduire en microgravité et pour lesquels nous avons sollicité une bourse de thèse auprès du CNES auront comme objectif de tester

l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'un référentiel puissant tel que le vecteur gravitationnel pour coder les signaux sensoriels, diminue la rapidité avec laquelle l'Homme s'adapte à de nouvelles relations visuo-motrices. Ainsi, en supprimant ce référentiel gravitaire, la microgravité devrait permettre aux opérateurs d'être moins affectés par la présence de conflits visuo-moteurs que lorsqu'ils sont soumis à la force gravitaire.

Finalement, il est important de noter que les expérimentations en apesanteur ne permettent pas seulement de comprendre comment s'organisent nos comportements moteurs et cognitifs sur Terre, mais permettent également de mieux appréhender les comportements de l'Homme dans l'espace. Cet aspect de la recherche en microgravité est important puisque l'Homme est envoyé dans l'espace non pas en tant que spectateur, mais plutôt en tant qu'acteur capable d'interagir avec son environnement au moyens d'actions motrices. C'est pour toutes ces raisons que nous devons encourager et développer la recherche dans le domaine des sciences de la vie dans le cadre de la recherche spatiale.

Les recherches en microgravité ont tenté de répondre aux nombreuses questions que posent dans le domaine des neurosciences et des sciences cognitives l'adaptation de l'être humain à ces nouvelles conditions, en particulier en ce qui concerne l'organisation des mouvements et des déplacements dans l'espace. Elles s'appuient sur différentes approches expérimentales qui visent à déterminer le rôle de la gravité, de différentes entrées sensorielles (vestibulaire, vision, tact, proprioception...) qui sont utilisées pour construire les représentations internes par lesquelles le sujet dispose d'une image construite par apprentissage de son propre corps et de l'environnement dans lequel il va exercer son action et des référentiels qui seront choisis pour planifier l'action. Enfin, il s'agira de déterminer l'influence de la microgravité sur les modèles internes également construits par apprentissage, qui vont servir à exécuter l'action vers son but.

Les principaux référentiels sont basés sur le corps lui-même, (référentiel égocentrique), construit principalement à partir de la proprioception musculaire, définissant la position des différents segments, et en particulier de la tête et des yeux par lesquels la position des cibles dans l'espace peut être calculée. L'espace lui-même avec les objets qu'il contient, dont le corps lui-même est un autre référentiel (référentiel allocentrique), basé principalement sur la vision. Le lien réalisé entre les différents référentiels est assuré sur terre par le vecteur gravitaire (référentiel géocentrique), sur lequel se construisent les représentations et les actions. Il est basé sur les récepteurs otolithiques, qui renseignent sur l'axe gravitaire mais aussi sur d'autres canaux sensoriels (la vision, la perception du poids du corps (récepteurs de la voûte plantaire), etc..

En microgravité, un élément clé des représentations internes et de l'organisation de l'action disparaît. Le sujet est amené à réorganiser ses représentations internes en l'absence du référentiel géocentrique et à adapter les modèles internes utilisés pour organiser l'action. Cet apprentissage adaptatif n'est pas immédiat. Il faut aussi reconstruire au retour de vols de longue durée les représentations et les modèles d'actions qui existaient au sol (test de la contre-rotation oculaire en roulis, perception exagérée de l'inclinaison, et rechercher éventuellement les contremesures pour favoriser cette réadaptation (centrifugation en vol spatiaux et au sol lors de microgravité simulées, habitude vestibulaire).

Les expérimentations ont été réalisées au sol, en microgravité de courte durée (vols paraboliques), en vol spatial et au retour au sol. Différents moyens en dehors de la microgravité ont été utilisés pour modifier les entrées sensorielles qui interviennent dans les représentations internes, pour créer des « conflits sensoriels » entre les différentes entrées sensorielles qui renseignent sur l'orientation du corps dans l'espace (vision, proprioception, tact, récepteurs vestibulaires) et qui permettent de modifier l'axe gravito-inertiel (centrifugeuse) ou d'utiliser la réalité virtuelle, comme la navigation dans un réseau virtuel en vue de voir leur incidence sur la représentation interne et les modèles internes de l'action.

Les études réalisées au sol et en microgravité montrent l'importante capacité d'adaptation des représentations internes et de l'organisation des mouvements. Les fréquentes modifications du contexte gravitationnel des vols paraboliques peuvent expliquer cependant une mauvaise perception de l'axe corporel, qui peut être corrigée par l'apport d'une stimulation somatosensorielle associée.

Dans le domaine des représentations internes, le référentiel gravitaire joue un rôle important dans la perception d'objets géométriques (carré, losange) ou d'images ambiguës. Cette perception liée à la gravité est ralentie chez le sujet en décubitus. Il en est de même en vol parabolique où le

jugement sur la forme perçue est faite désormais sur la base d'un référentiel égocentrique (axe du corps).

Cependant, on peut retrouver en microgravité le témoin de représentations internes et de modèles internes influencés par l'axe gravitaire. Ainsi, l'axe vertical gravitaire joue aussi un rôle important dans l'anisotropie perceptive observée dans les « effets obliques » qui traduisent une meilleure perception visuelle pour les orientations verticale ou horizontale du stimulus. Cette anisotropie se maintient en microgravité sur la base du référentiel égocentrique (axe du corps). Des phénomènes comparables sont observés pour des tâches perceptives multimodales.

Il en est de même dans les représentations internes et les modèles internes liés à l'organisation des mouvements. Ainsi la capture d'une balle dans un environnement virtuel sur terre et en microgravité reste influencée par le modèle interne de la gravité construit sur terre. C'est également le cas pour les mouvements du bras selon un axe vertical, chez le sujet debout dont les courbes de vitesses sont différentes selon que le mouvement se fait vers le haut ou vers le bas. Cette asymétrie se maintient paradoxalement chez le sujet en décubitus, mais pour les mouvements horizontaux vers la tête ou vers les pieds. Dans ce cas, l'axe corporel égocentrique remplace l'axe gravitaire comme référentiel. Enfin, lors de vols paraboliques, l'asymétrie est présente mais s'atténue avec la répétition des essais.

Sur le plan de l'exécution des mouvements plurisegmentaires ou des mouvements coordonnés, on est surpris de constater la rapidité de l'adaptation de la commande centrale à l'absence de gravité au cours des vols paraboliques. Elle est liée au fonctionnement de modèles internes intégrant la gravité. La cinématique est préservée, et la cinétique que traduit l'activité musculaire profondément modifiée.

Des coordinations plus complexes liées à la gravité comme celles qui caractérisent la coordination entre la force de saisie et la force de soulèvement d'un objet se maintiennent de manière très précise lors des passages successifs de la normogravité à l'hypergravité puis à la microgravité lors des vols paraboliques, grâce sans doute à l'utilisation du modèle interne préexistants intégrant le vecteur gravitaire. Il serait intéressant de voir si des coordinations plus complexes impliquant le système vestibulaire et/ ou le système proprioceptif peuvent s'adapter aussi rapidement au contexte de microgravité.

### **Perspectives :**

Les développements des programmes de recherche dans le domaine de l'organisation des mouvements dans l'espace devraient se développer dans les perspectives suivantes :

Sur le plan des thématiques, il s'agit de poursuivre les travaux sur la transformation des représentations et des modèles internes en microgravité, sur le rôle des différents systèmes sensoriels impliqués, et leurs interactions. Les études devraient être réalisées au sol, avec des situations de substitution de la microgravité (réalité virtuelle, décubitus).

Il semble qu'actuellement les investissements nécessaires pour réaliser des analyses de l'activité cérébrale qui apportent un moyen supplémentaire d'entrer dans la boîte noire des processus cérébraux et de leur adaptation soient trop importants malgré leur intérêt évident.

Les vols paraboliques ont leur intérêt pour étudier les adaptations rapides à la microgravité, notamment dans le domaine de la cinétique et de la cinématique des mouvements et de leur coordination.

Sur le plan des équipes, il paraît souhaitable d'élargir la participation à de nouvelles équipes, et de tenter de coordonner leurs activités.

### **Squelette et microgravité**

#### **Bilan :**

L'os est un tissu actif qui est soumis à un remodelage avec résorption d'os ancien suivie de formation d'os nouveau. Grâce à ce remodelage, l'os s'adapte localement aux contraintes

mécaniques: renforcer là où les contraintes mécaniques augmentent (cas des sports à impact) ou enlever de la matrice osseuse là où les contraintes mécaniques diminuent (microgravité des missions spatiales).

#### *Perte osseuse de l'espace*

Les résultats obtenus après plusieurs missions (russes, américaines, européennes) grâce à l'imagerie pré et post-vol, ont confirmé l'existence d'une perte osseuse rapide dans les os porteurs (fémur, tibia) surtout au niveau trabéculaire, les os non porteurs (radius) ne semblant pas affectés. Les activités de formation ou de résorption osseuses s'apprécient par dosage des marqueurs osseux dans le sang ou les urines. L'utilisation de marqueurs spécifiques étant récente, peu de spationautes ont pu être mesurés. Les résultats suggèrent un véritable découplage du remodelage osseux avec une résorption stimulée. Il semblerait que les modifications des hormones régulant le métabolisme osseux soient plutôt secondaires aux modifications cellulaires.

#### *Prévention*

Les stratégies de prévention de cette perte osseuse sont, pour l'instant, surtout basées sur la pratique d'exercices physiques. On commence à mieux comprendre pourquoi ceux-ci ne sont pas efficaces. Il a en effet, été montré que le nombre et l'amplitude des impacts en orbite sont très faibles comparés à ceux sur terre. Les contre-mesures devraient être capables de reproduire les impacts d'une journée type sur terre en nombre de répétition et en amplitude de force appliquée. La "dose requise d'impacts" pour prévenir la perte osseuse de la hanche a été évaluée à 100 impacts/jour à un niveau de plus de 3,9 g. Il faudrait pouvoir reproduire et quantifier ces paramètres dans de futures missions spatiales afin de maintenir le couple antigravitaire muscle/os. Les interventions pharmacologiques cibleront uniquement le tissu osseux. Les bisphosphonates ont donné de bons résultats dans les bedrest. Un essai est actuellement en cours chez des spationautes à la NASA. Des médicaments à visée pro-formatrice et anti-résorption pourraient également être testés. En plus de la microgravité, des changements musculaires, nutritionnels et les nouvelles répartitions liquidiennes peuvent aussi avoir un impact sur le squelette. Les contre-mesures peuvent cibler uniquement le squelette mais une stratégie plus intégrée (type projet ICARE) est en cours de réflexion.

#### *Récupération*

Dans l'espace, notre squelette semble s'adapter à ses nouvelles fonctions mécaniques. Le problème n'est donc pas pendant l'exposition à la microgravité mais au retour sur terre, d'autant que la récupération semble beaucoup plus longue que le temps de vol. Les spationautes, qui peuvent perdre en six mois ce que perd une femme pendant toute sa vie doivent donc faire l'objet d'un suivi au long cours. Notons cependant que si certains spationautes présentent des pertes osseuses spectaculaires d'autres semblent insensibles. Pourquoi ? Y a-t-il un terrain génétique ? Pourra-t-on un jour sélectionner des spationautes « résistants » ? De telles variabilités individuelles sont aussi retrouvées lors des « bed rest », lorsque des volontaires sains sont alités afin de mimer certains effets de l'espace.

Finalement les problématiques et études effectuées en microgravité permettent avant tout de mieux connaître nos problèmes sur terre.

#### **Perspectives :**

-Etablir une cinétique des changements osseux en microgravité et même à différents niveaux de gravité avec la perspective des vols sur la Lune (1/6 ème de G) et sur Mars (1/3 de G). La connaissance de la cinétique de perte osseuse suivie d'une stabilisation et ce dans les différents sites et compartiments osseux est importante pour définir une stratégie de prévention ou de traitement. La recherche spatiale a contribué à la mise au point d'un petit scanner, le scanner Xtreme CT (Scanco Medical), en cours de validation clinique (les mesures de spationautes ont débuté).

-La résorption, en condition de microgravité, a-t-elle lieu de la même manière dans tous les plans de l'os trabéculaire ? La récupération va-t-elle se faire uniformément ou sélectivement sur des travées à orientation horizontale ou verticale ? Quelles seront les implications biomécaniques tout particulièrement dans les corps vertébraux et la hanche ? (Autrement dit, même si la DMO récupère, il faut vérifier si la nouvelle structure 3D du réseau ne compromet pas son intégrité mécanique).

-Remarquons que nous disposons surtout de données chez des hommes. Il faudrait également analyser le squelette féminin dans ces conditions spatiales

-tester une prévention médicamenteuse agissant sur le versant Formation et Résorption osseuse

- tester des chocs mécaniques capables de générer un niveau de g suffisant

Ces deux types de prévention peuvent être testés à l'occasion de bed rest.

## **Groupe CNES-Développement.**

### **Les Origines :**

Ce groupe existe depuis près de vingt ans et avait été lancé pour que différents laboratoires de Neurosciences se regroupent et travaillent chacun dans leurs spécialités sur un animal commun et confrontent suivant la progression de leurs recherches, les résultats obtenus. Le même animal, a été essentiellement utilisé, le rat, établi une échelle de développement : trois semaines embryonnaires (E0-E21) et trois semaines post-natales (P0-P21). Les travaux ont porté sur le cortex, la vision, le système vestibulaire et l'équilibre, la moelle épinière et la locomotion, les voies sérotoninergiques et leurs répartition dans l'axe cérébro-spinal... Une centrifugeuse installée à Montpellier puis une autre chez Lacour à Marseille a permis de mettre en évidence des périodes critiques pendant cette croissance.

### **Bilan :**

Après une période difficile sans financements du CNES et une réorganisation des laboratoires, le groupe a repris sa course et propose un bilan positif qu'on peut résumer ainsi:

- Installation d'une nouvelle centrifugeuse à la Timone à Marseille. Extrêmement performante elle doit permettre des travaux de haut niveau. Cet appareil doit permettre de valider la stimulation hypergravitaire. Des enregistrements à différents G sur différentes souches de souris (C57B1/6J...) doit permettre d'en mesurer les conséquences comportementales, le stress, l'état moléculaire des muscles...
- Un nouvel animal expérimental privilégié, la souris du fait de ses variétés génétiques, il va falloir qu'une décision définitive soit prise pour faire "voler" cet animal! Cependant le rat est toujours objet d'étude.
- Regroupement de nouvelles équipes avec élargissement des thématiques: Huit groupes collaborent. Si les neurosciences dominent toujours, elles n'ont plus l'exclusivité, les travaux concernent toujours la motricité avec la locomotion, les systèmes vestibulaire...mais il y a aussi des travaux pointus sur le muscle, sur les os, sur le cardio-vasculaire, sur l'immunologie
- Relation internationales et rapports avec l'ESA. à travers un "*topical team*", avec bien des équipes Européennes ( cinq, Belgique, Hollande, Italie...). Il a aussi des relations avec des partenaires industriels.

### **Perspectives :**

Ce groupe semble être très bien reparti car la mise en place de très nombreuses collaborations paraît efficace. Les principaux thèmes d'étude concerneront:

Effets de l'entraînement moteur précoce sur la motricité adulte: Il est prévu des recherches sur les influences vestibulaires sur les performances osseuses, musculaires et vasculaires. On étudiera l'évolution du souriceau en relation avec l'immunité humorale et différents phénomènes de plasticité.

Stimulations mécaniques sur les performances osseuses, vasculaires et musculaires.

Gravité et anticorps...

Relations comportementales et souches de souris ( cage intelligente).

Projet neurochimie avec mise en place des différentes amines (sérotonine, dopamine...) ou des peptides.

## **Le système musculaire :**

### **Bilan :**

Il est actuellement clairement démontré que l'atrophie musculaire est le principal facteur impliqué dans la perte de masse et de force musculaire au cours des vols spatiaux et de l'alitement prolongé. Dans ce contexte, le maintien de la masse musculaire nécessite un équilibre fragile entre les facteurs cataboliques et anaboliques. Plusieurs études ont ainsi démontré le large spectre de l'altération de l'expression génique ou protéique durant le remodelage musculaire associé aux changements de masse, et mettent ainsi en valeur la complexité des mécanismes de régulation de la masse musculaire.

Ainsi, dans les expérimentations de réduction d'activité du système musculaire, le transcriptome définit, à un moment donné, un ensemble de gènes qui sont considérablement sur- ou sous-exprimés. Ces adaptations représentent un programme de changements des contenus en ARNm associés à l'hypokinésie/hypodynamie musculaire. La plupart de ces altérations des contenus en ARNm reflètent des changements au niveau transcriptionnel, bien que des différences du degré de dégradation et de stabilité des ARNm (régulation post-transcriptionnelle) puissent aussi contribuer à ces changements.

Dans ce contexte, les travaux portent actuellement principalement sur:

Etude à grande échelle de la modification de l'expression génique au cours des situations d'alitement de longue durée et évaluation des contre-mesures

**L'expérimentation WISE 2005**, a été menée conjointement sous l'égide des agences spatiales européenne (ESA), américaine (NASA), canadienne (CSA) et française (CNES). Nos objectifs répondent à un manque considérable de données concernant l'étude des modifications de l'expression génique, d'une part sur de longues périodes d'inactivité, et d'autre part, sur des sujets sains de sexe féminin.

Les résultats nous ont permis :

- d'identifier les changements de l'expression génique à l'issue de 60 jours d'alitement sur 2 types de muscles aux rôles fonctionnels complémentaires.
- d'évaluer 2 types de contre-mesures (exercice et nutrition) sur ces changements.
- d'apporter des éléments de réponse sur les différences hommes-femmes.

### **Perspectives :**

Les perspectives sont d'élaborer une base de données sur les changements géniques au niveau musculaire lors des expérimentations de simulation au sol (bed rest) et de comparer les différentes contre-mesures testées (*exercice, nutrition, vibration, centrifugeuse etc ...*)

## **Nutrition et métabolisme énergétique :**

### **Bilan :**

#### **Régulation de la balance énergétique au cours des vols spatiaux**

La perte de masse corporelle est l'un des changements systématiquement observé lors de vols spatiaux. Cette perte a longtemps été expliquée par une anorexie. Il semble en fait que l'amplitude du déficit énergétique implique pour une grande part le niveau d'activité physique prescrit comme contre-mesure. Ceci sous tend une régulation de la balance énergétique défectueuse dont l'étiologie demeure mal caractérisée.

Des données de l'étude WISE2005 ont permis de caractériser certains facteurs pouvant expliquer l'incapacité de régler sa balance énergétique en vol spatial.

La dépense énergétique liée à l'activité physique peut être divisée en deux composantes : la dépense énergétique liée aux activités structurées et la dépense énergétique liée aux activités spontanées. WISE2005 a permis de démontrer que c'est cette dernière composante, et non pas l'énergie ingérée, qui agit comme tampon lorsque la dépense énergétique est augmentée par un exercice physique. Ainsi lorsqu'un exercice physique est prescrit à des sujets alités, ou en mission spatial, dont la composante activité spontanée est quasi nulle, aucune compensation n'est possible et les sujets perdent du poids de manière significative par déficit énergétique. Ainsi, l'utilisation intensive d'exercice physique en tant que contremesure doit être réévaluée dans un contexte purement nutritionnel.

## **Perspectives**

### **Développement de contremesures nutritionnelles**

#### **Supplémentation par le resvératrol**

Lors de régimes hyperlipidiques chez le rongeur, une supplémentation en resvératrol (polyphénol) permet de réduire la prise de poids et le développement des maladies chroniques métaboliques associées. De manière plus subtil, la molécule a également favorisé le shift des fibres rapides vers les fibres lentes, ce qui représente la situation inverse de ce qui est observé lors de vols spatiaux et/ou de suspension chez le rongeur. Le resvératrol en tant qu'activateur de la voie des sirtuines et de l'AMPK agit en tant que levier majeur dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Une supplémentation en resvératrol chez le rat suspendu a permis de mettre en évidence un effet bénéfique de la molécule sur certains des syndromes de déconditionnement à la gravité. Ainsi sous resvératrol, un rat suspendu maintient la masse et la force de contraction du soléaire, la capacité oxydative mitochondriale, la sensibilité à l'insuline et la densité osseuse. Il semble donc que la stimulation de la voie des sirtuines par supplémentation au resvératrol offre une voie intéressante de contremesures nutritionnelles.

#### **Supplémentation en acides aminés essentiels**

Depuis quelques années, un intérêt majeur pour la supplémentation en acides aminés est apparu dans la littérature pour contrecarrer les effets de la microgravité sur la fonction musculaire, et ce malgré des résultats non homogènes. En effet, seulement 2 des 5 études publiées ont montré un effet bénéfique. Une étude récente réévaluant les besoins en acides aminés chez l'homme permet d'expliquer la divergence des résultats. Cette étude montre en effet que les besoins protéiques humains sont de 1g/Kg/d, ce qui est 20% supérieur aux anciens RDA (0,8g/kg/j). Or les deux études montrant un effet positif de la supplémentation en acides aminés lors d'alitement prolongé avaient un apport protéique lors de la période contrôle basé sur les anciens RDA, soit 0,8g/Kg/j. A l'inverse, les études ne montrant aucun effet de telle supplémentation sont celles dont les apports de base tournent autour des recommandations les plus récentes. La pertinence d'une supplémentation en acides aminés en tant que contremesure doit donc être remise en question, et ce d'autant plus que 1) le apports en protéines des astronautes sont généralement largement au delà de 1g/Kg/j et 2) qu'une supplémentation en acides aminés a des effets délétères sur la masse osseuse via un effet indirect sur le pH plasmatique.

### **Retombées sociétales des modèles spatiaux**

Les recherches des 4 dernières années conduites lors des alitements prolongés démontrent le rôle des facteurs environnementaux, en particulier l'inactivité physique et les comportements sédentaires dans la genèse de certaines pathologies métaboliques comme l'obésité et le diabète. En particulier, l'incapacité à utiliser les lipides observée chez les sujets obèses et post-obèses et considérée comme causale dans la genèse de la maladie semble être liée directement au niveau d'activité physique des sujets. Il semble en outre que lors d'inactivité sévère le muscle devienne un lieu de stockage des lipides alimentaires, en particulier saturés, avec un impact majeur sur la sensibilité à l'insuline. L'intérêt des modèles spatiaux est qu'ils permettent d'étudier de manière longitudinale les mécanismes de mise en place des dysfonctionnements métaboliques chez des sujets sains qui récupéreront, tout en testant de nouvelles cibles thérapeutiques qui visent à réduire et/ou diminuer les symptômes.

## **Modification de la circulation cérébrale induite par la microgravité.**

### **Bilan :**

La connaissance des modifications physiologiques induites par les voyages dans l'espace est nécessaire à la conquête spatiale. La microgravité induit, en particulier, une redistribution du volume sanguin dans l'organisme. La réactivité des tissus vasculaires s'en trouve modifiée. Chez l'homme, l'absence de pesanteur provoque une augmentation de la contraction des cellules musculaires lisses (CML) de la paroi de l'artère basilaire induisant ainsi un hyperfonctionnement vasculaire et, simultanément, une diminution de ce tonus vasculaire dans les artères inférieures de l'organisme produisant un hypofonctionnement.

Or, en réponse à l'activité neuronale, les vaisseaux cérébraux se dilatent afin de pallier l'augmentation de la consommation de glucose et d'oxygène par un apport accru. Ce phénomène est appelé hyperémie fonctionnelle et est nécessaire au fonctionnement cérébral. En effet les dysfonctionnements vasculaires cérébraux peuvent être à l'origine d'importants troubles neurologiques, moteurs, sensoriels ou mnésiques.

La signalisation calcique intracellulaire est impliquée dans de nombreux processus cellulaires et en particulier dans les CML. Contraction, relaxation, prolifération et différenciation font intervenir une large gamme de signaux calciques. Le but de notre étude est donc de comprendre comment la microgravité modifie la signalisation calcique des CML vasculaires, induisant ainsi une augmentation de leur tonus au niveau cérébral.

Le modèle du rat suspendu permet de reproduire les effets de la microgravité sur le tonus vasculaire. L'axe de recherche est donc de comparer, entre des vaisseaux cérébraux d'animaux naïfs et des vaisseaux cérébraux d'animaux suspendus, des éléments clefs de la signalisation calcique : d'une part les signaux calciques spontanés et d'autre part les réponses calciques aux neurotransmetteurs et aux hormones vasoconstricteurs. Afin d'étudier les vaisseaux cérébraux dans leur intégrité, les effets des facteurs endothéliaux doivent également être étudiés.

### **Perspectives :**

Expérimentalement, l'utilisation de la microscopie confocale couplée à l'utilisation de sondes calciques fluorescentes doit nous permettre de mesurer, sur des vaisseaux entiers, les variations de la concentration calcique intracellulaire. La technique de RT-PCR nous permet de suivre les taux de transcription des gènes codant les différentes protéines impliquées dans le tonus vasculaire. Les techniques d'immunomarquage et de western blot nous donnent accès à la mesure de leur expression. Nous voulons également moduler l'expression de ces protéines par injection in vivo de séquences nucléotidiques antisens.

### **Le système cardio-vasculaire :**

#### ***Les paramètres hémodynamiques :***

### **Bilan :**

Les récents programmes de recherche en physiologie humaine, basés sur l'utilisation de Bedrest et de vol spatiaux ont fait apparaître l'intérêt de nouveaux paramètres mesurables par échographie et Doppler. Il s'agit de paramètres nouvellement validés ou de paramètres déjà mesurés au sol par des



méthodes lourdes (Scanner, IRM) non disponibles dans la station internationale et même souvent difficile d'accès lors de études en Bedrest.

L'Echographie et le Doppler ont permis de montrer l'intérêt en physiologie de mesurer :

- Pour l'étude du système cardiovasculaire (1) les sections veineuse au niveau de membres inférieurs au repos et lors de test LBNP pour évaluer les propriétés mécaniques des veines, (2) les variations de contenu liquidien au niveau veineux distal et tissulaire, (3) les débits périphériques en valeur absolue, (4) le débit de la veine Porte directement relié à l'hémodynamique splanchnique, (5) le volume du myocarde et sa récupération par l'usage de contre mesures.
- Pour l'étude de la fonction respiratoire (1) la cinétique diaphragmatique en relation avec le transfert liquidien important vers les régions thoraco-céphaliques, (2) la texture du parenchyme pulmonaire à la recherche de signes d'œdème.
- Pour l'étude de l'appareil locomoteur (1) le volume des muscles de la cuisse, du mollet et du dos afin d'apprécier le degré de l'atrophie et la récupération, (2) le volume des Tendons et leur structure (inflammation, dégénérescence).

### Perspectives :

En outre dans le cadre de la **surveillance médicale (Télé médecine)**, l'Echographie est le premier examen d'imagerie pratiqué dans une situation d'urgence médicale. Le diagnostic de gravité de nombreuses pathologies d'origine infectieuse, inflammatoire traumatique.. peut être confirmé par Télé-échographie (échographie robotisée téléguidée via satellite). Le système robotisé « **ESTELE : Expert System for TELe Echography** » financé par **ESA-CNES** à été retenu pour voler à bord de ISS par l'ESA, PI Ph Arbeille). La réalisation de ce projet nécessite un échographe portable.

Enfin un Echographe portable à l'avantage de pouvoir être positionné à proximité d'appareils de test (exercice, LBNP..) et **être déplacé d'un module de la station à l'autre** ce qui n'est pas le cas aujourd'hui puisque le seul Echographe de la station est solidaire d'un rack dans le module Américain. La présence d'un **Echographe Doppler portable à bord de l'ISS** servirait aux équipes Européennes donc pour **l'étude de plusieurs systèmes physiologiques, et pour l'assistance Médicale à bord.**

### ***Effets de la microgravité et de l'inactivité physique sur les fonctions vasculaires et microcirculatoires***

#### Bilan :

Cette recherche a pour objet de comprendre les mécanismes liant les atteintes vasculaires induites par les conditions environnementales liées à la gravité ou l'absence de gravité (inactivité physique, transferts liquidien, isolement) et d'évaluer des méthodes de contremesures.

L'effet de l'absence de gravité sur les êtres vivants peut être étudié au moyen de simulation chez l'homme et chez l'animal

Le projet de recherche se focalise sur le rôle de la gravité et de son absence sur les fonctions vasculaires et microcirculatoires, chez l'homme et l'animal. Le modèle animal permet d'ouvrir des voies de recherche applicables ensuite à l'homme.

L'effort physique que nous réalisons quotidiennement se fait contre la gravité, réduite ou supprimer cette force de gravité induit une inactivité physique, plus ou moins extrême. Depuis des millions d'années c'est la gravité qui façonné la vie et a été une des principale force de sélection. Nos systèmes ostéo-musculaire, nerveux, cardiovasculaire .... sont tels qu'ils sont grâce à la gravité. Nous savons que les contraintes quotidiennes liées à la gravité sont indispensables au maintien en bonne santé de notre organisme. Réduire cette influence à des degrés différents (inactivité physique, confinement, alitement, environnement spatial) induit diverses pathologies : ostéopénie, amyotrophie, modification métabolique, dysrégulation de la pression artérielle et risque vasculaire.

2 objectifs principaux sont actuellement poursuivis:

- Un objectif fondamental: comprendre les interactions quotidiennes nécessaires entre la gravité et les fonctions vasculaires et comprendre les mécanismes des atteintes vasculaires induites par l'inactivité physique plus ou moins poussée
- Un objectif appliqué: préparer les missions spatiales et développer des méthodes de contremesures applicables chez l'homme pour prévenir les effets néfastes de l'absence de gravité sur l'être humain

Il a été récemment démontré qu'une atteinte des fonctions endothéliales par des marqueurs fonctionnels et biologiques après alitement de 2 mois (protocole WISE-2005 à Toulouse) et après simulation de microgravité par 7 jours d'immersion (protocole réalisé à l'IMBP à Moscou). Cette atteinte des fonctions endothéliales implique vraisemblablement l'inactivité physique associée à l'absence de gravité ou potentiellement des facteurs circulants induisant une dysfonction endothéliale.

### **Perspectives :**

- En utilisant les modèles animaux :
  - o Quelle est la part de l'inactivité physique et des transferts liquidiens dans les modifications vasculaires observés dans les modèles animaux de microgravité ?
  - o Peut-on mettre en évidence dans ces modèles une augmentation de certains facteurs circulants potentiellement néfastes pour l'endothélium (endotoxines en particulier)
  - o Est-il possible de quantifier le déconditionnement cardio-vasculaire dans les modèles animaux par des tests fonctionnels ?
  - o L'exposition à la microgravité vraie chez le rongeur induit elle une modification de pression artérielle (projet de suivi de la pression artérielle par télé-métrie dans un bio satellite)
  - o Quels agents pharmacologiques peuvent prévenir les modifications vasculaires induites par la microgravité simulée chez le rongeur (anti-oxydants, statines)
- Chez l'humain
  - o Quels sont les effets des contremesures sur les fonctions vasculaires régionales et microcirculatoires
  - o Quelles nouvelles contremesures originales peuvent être proposées dans le déconditionnement cardio-vasculaire (herbes chinoises, power plate, agents pharmacologiques, voie de l'AVP)
  - o Quelle est l'atteinte des fonctions microcirculatoires en microgravité vraie. Pour cela il est nécessaire de disposer de moyens d'étude en vol des fonctions microcirculatoires en particulier au niveau cutané (système de iontophorèse couplée au laser doppler)
  - o Est-ce que les vols de très longue durée induisent un risque vasculaire pour les spationautes

### **Besoins technologiques pour la radiation spatiale :**

#### **Bilan :**

Depuis ces dix dernières années, notre connaissance des effets biologiques des radiations ionisantes a considérablement évolué. En particulier, les rayonnements rencontrés dans l'espace concernent trois aspects de ces avancées : 1) il paraît clair aujourd'hui que la réparation des dommages radioinduits de l'ADN, notamment des cassures double-brin (CDBs), joue un rôle crucial dans la survie cellulaire et la prévention des cancers. Pourtant, l'incidence et la réparabilité des lésions de l'ADN produites dans le rayonnement spatial restent à évaluer. 2) Les effets de voisinage dits *bystander*, observés sur des cellules ou des tissus à proximité de régions irradiées participent à la réponse finale aux radiations ionisantes. Cependant, l'évaluation d'une telle contribution reste

inconnue dans le cas de particules lourdes comme celles observées dans l'espace. 3) Les très faibles doses de radiation (quelques cGy) ou les faibles débits de dose (mGy/h) montrent paradoxalement des effets comparables à des doses ou des débits environ 100 fois plus forts. Cependant, les mécanismes responsables de ces phénomènes appelés hypersensibilité aux faibles doses ou effets inverses des débits de doses sont encore méconnus. Ainsi, les données qualitatives et quantitatives des rayonnements présents dans l'espace seraient précieuses afin de mieux évaluer l'existence et l'impact biologique de ces phénomènes dans l'espace.

### **Perspectives :**

La connaissance sous forme de spectres des rayonnements ionisants lors des différentes sorties, missions et activités solaires serait ainsi précieuse à plusieurs titres : ainsi, du matériel de spectrométrie embarqué sera précieuse pour une meilleure connaissance de l'impact biologique du rayonnement spatial en général. Cependant, il apparaît indispensable aujourd'hui de réaliser des expériences embarquées (et donc avec retour d'échantillons au sol) de matériel biologique (ADN, cellules et éventuellement souris). Ainsi, des systèmes de culture de tissus et de maintenance de température, de pression de ventilation et de stérilité (peut-être déjà existants?) permettant la manipulation minimum de certains échantillons serait idéale pour la poursuite d'expériences de radiobiologie dans des conditions de microgravité.

### **Biologie végétale gravitationnelle :**

La gravité joue un rôle prépondérant dans l'orientation des organes des plantes (gravitropisme) et dans leur développement (gravimorphisme).

L'objectif des recherches spatiales est de comprendre le rôle de la gravité sur le développement des plantes et d'en déduire l'impact de la gravité au cours de l'évolution des végétaux terrestres.

### **Bilan :**

Les végétaux sont immobiles et de ce fait répondent et s'adaptent en permanence aux variations du milieu environnant, signaux de nature biotique et/ou abiotique. Parmi les stimuli perçus, le facteur "gravité" est une force incontournable de l'environnement terrestre. Il joue un rôle essentiel dans l'orientation de la croissance des plantes (le gravitropisme), offrant l'avantage unique aux racines de pénétrer dans le sol pour y puiser l'eau et les éléments minéraux et aux organes aériens de croître verticalement pour photosynthétiser leurs sucres.

La perception de la gravité est assurée par des cellules localisées à l'apex de la racine, appelées statocystes. Elle possède de volumineux amyloplastes (plastides contenant de l'amidon), appelés statolithes, dont la densité est supérieure à celle du cytoplasme environnant, ce qui provoque leur sédimentation sous l'effet de la pesanteur et un changement de la polarité de statocytes. Il a été proposé depuis fort longtemps que ces statolithes assureraient la perception de la gravité, mais leur rôle est encore discuté. Des expériences spatiales effectuées ont montré que, contrairement à ce qui était généralement admis, le mouvement des amyloplastes n'est pas totalement libre dans le cytoplasme, mais que ceux-ci ont des interactions avec le cytosquelette des statocytes, en particulier avec les filaments d'actine. La localisation et l'orientation de ces filaments ont été étudiées et un modèle de transduction du signal a été proposé dans lequel les tensions créées par les statolithes sur le réseau d'actine seraient à l'origine de l'ouverture de canaux calciques.

Des précédentes études ont montré que les forces gravitationnelles peuvent influencer et réguler les processus de division cellulaire, d'élongation et de différenciation. Néanmoins, les mécanismes moléculaires restent encore inconnus. L'étude de la perception de la gravité et de ses conséquences revêt donc une importance fondamentale pour la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires de la croissance et du développement des végétaux. L'étude approfondie de ces mécanismes nécessite une comparaison entre deux situations tranchées : application ou non application du facteur gravité. Au sol, si l'application du facteur gravité est naturelle (1g) et peut même être amplifiée (expériences en hypergravité sur centrifugeuse), sa suppression de façon prolongée est impossible. Seuls certains effets de la micropesanteur peuvent être simulés par l'utilisation des

clinostats. Les expériences spatiales sont donc incontournables pour placer les végétaux dans des conditions de micropesanteur.

### **Perspectives :**

Au cours des années 2009 et 2010, quatre expériences spatiales seront réalisées (Gravigen, PoICa, Genara et Gravi2). L'objectif des expériences est double :

1/ Elles conduiront à comprendre les mécanismes de transduction du signal gravité :

- l'expérience PoICa (expérience sur l'instrument Kubik, prévue en mars 2009), a pour objectif de comprendre le rôle du calcium en tant que messenger secondaire lors du changement de polarité des statocytes. La répartition du calcium libre et la localisation des protéines cibles du calcium seront analysées.

- L'expérience Gravigen (expérience sur l'instrument Kubik prévue en mars 2009), consistera à analyser quantitativement l'expression de plusieurs gènes préalablement sélectionnés par des expériences sur clinostat. Il s'agira de confirmer si ces gènes sont effectivement impliqués dans la réponse à la gravité.

- L'expérience GRAVI 2 (expérience sur l'ISS, prévue en février 2010), s'attachera à confirmer ou à infirmer l'ouverture des canaux calciques lors de la sédimentation des statolithes en effectuant des stimulations d'amplitudes variées par des accélérations centrifuges faibles ou supérieures à 1g. Parallèlement, l'expression de gènes impliqués dans la signalisation calcique sera étudiée.

2/ Elles apporteront des résultats nouveaux sur la régulation de l'expression des gènes et des mécanismes post-transcriptionnelles par le facteur gravité et sur l'évolution de la quantité et de la localisation de protéines pariétales et membranaires.

- L'expérience GENARA, (expérience sur EMCS prévue 2<sup>ème</sup> semestre 2009), a pour objectif de démontrer qu'en l'absence de gravité le mouvement de l'auxine vers les zones latérales est modifié du fait de l'absence de signal gravitropique. De même l'analyse de la localisation de l'acide abscissique en réponse à la modification de la gravité est envisagée.

### **Adaptation comportementale des équipages pour les futures missions interplanétaires**

#### **Bilan :**

Au carrefour thématique des sciences de l'homme et des sociétés et des sciences de la vie, les recherches sur l'adaptation comportementale des équipages en vols orbitaux sont mises en œuvre depuis une vingtaine d'années suivant l'approche éthologique. Elles constituent une base de données exhaustive combinant variables environnementales et temporelles. Les perspectives nouvelles de missions interplanétaires (Lune, Mars), orientent ces recherches vers une problématique intégrant de nouveaux facteurs psychologiques (isolement, confinement, monotonie) et sociologiques (genre, culture, groupe) qui vont être accentués pour des séjours de très longue durée. Le modèle adaptatif auquel se réfèrent les études éthologiques, associe le niveau physiologique et sensori-moteur et le niveau psychologique et social. L'hypothèse de travail est de rendre compte de l'optimisation de la relation dialectique et historique de l'individu à son environnement. Aujourd'hui, l'objectif scientifique est d'approfondir la relation des équipages mixtes et multiculturels aux contraintes de vie en groupe isolé et confiné. L'intérêt est d'exploiter les données acquises en mettant en correspondance les différentes variables environnementales.

Les paradigmes expérimentaux en situations réelles ou simulées qui ont permis de développer ces études sont nombreux et variés: les vols orbitaux, les vols paraboliques, l'immersion en piscine, les « bedrest », les caissons de confinement (ISEMSI, EXEMSI, HUBES) et les stations polaires. Le programme de recherche actuel d'Ethospace soutenu par le CNES propose une analyse multivariée du comportement individuel (mouvements, postures, orientations) et social (distances, positions,

interactions) dans ces environnements extrêmes, mettant l'accent sur l'incidence des facteurs de genre et de culture. Les résultats présentent de manière exhaustive les stratégies comportementales en termes d'habiletés motrices, de préférences spatiales, de profils personnels, d'organisations sociales, dans cette approche transversale.

Au niveau international, cette approche se situe dans une démarche pluridisciplinaire associant la médecine, la physiologie, la psycho-sociologie.

### Perspectives :

L'exploration planétaire de l'homme (et de la femme) est un nouveau challenge lorsque les équipages mixtes et multi-culturels devront s'adapter à un espace restreint et à une socialité contrainte, sur une dynamique temporelle à très long terme. Un voyage vers Mars devrait durer plus de 500 jours. Cette nouvelle dimension dans l'espace et le temps est un facteur à prendre en compte dans les futurs projets se référant au concept de microsociétés auto-organisées. Cette thématique relie les objectifs éthologiques à des perspectives anthropologiques. Durant les missions interplanétaires, une autonomie complète de l'équipage sera requise et une attention particulière devra alors être portée sur le **système de support-vie** et son **incidence sur les comportements** au fil du temps. L'étude des facteurs humains par divers moyens de simulation au sol reste primordiale dans les prochains programmes de recherche et ce, suivant une approche longitudinale.

Deux futurs projets d'études seront développés. Le programme MARS-500 est un paradigme expérimental unique par sa durée de plus de 500 jours, dans le prolongement des simulations en caissons de confinement de l'ESA. Il vise à acquérir un grand nombre de données par des approches complémentaires du comportement humain, personnel et collectif (adaptation, structure du groupe, communications), dans une infrastructure modulaire close, à l'IMBP de Moscou. L'expédition TARA-Arctic est une expérience internationale en relation avec le programme scientifique Damoclès pour l'étude des changements climatiques en Arctique. Deux équipages mixtes et multiculturels se sont relayés durant 507 jours de dérive polaire, en autonomie de vivres, d'énergie et de gestion des déchets de plusieurs mois, dans des similitudes d'un scénario de mission vers Mars. L'analyse des données éthologiques acquises à partir d'enregistrements vidéo dans l'espace collectif de l'habitacle devrait permettre de rendre compte, de la même manière, des stratégies adaptatives individuelles et sociales des groupes confinés et isolés sur des échelles de temps de très longue durée.

Une idée nouvelle sera d'inscrire ces recherches dans les préoccupations environnementales et écologiques actuelles, en mettant en évidence les changements comportementaux en relation avec les systèmes de support-vie, les modèles de recyclages, l'utilisation d'énergies spécifiques pouvant avoir des applications dans la vie quotidienne sur Terre.

Un rapprochement entre les sciences de la Vie et les sciences de la matière est à envisager dans différents domaines et notamment la lévitation. En exemple, voici le compte rendu d'une réunion à Grenoble au CEA :

L'objectif de la réunion est d'examiner l'intérêt de la sustentation magnétique pour les sciences de la vie en micropesanteur et de conclure sur les types de technologies nécessaires pour conduire au sol des expériences de ce type en micropesanteur simulée.

Bernard Zappoli présente un rapide historique du développement des lévitateurs au Service des Basses températures du CEA-Grenoble. Il rappelle que l'action avait été recommandée par le séminaire de prospective scientifique du CNES de 2004. Il souligne le caractère progressif de cette action, l'intérêt scientifique des expériences réalisées, notamment sur les fluides supercritiques et les transitions de phase sous vibration. Il mentionne l'utilisation de cette installation par la société Air Liquide qui mesure les coefficients d'échanges thermiques sous ébullition dans le cadre de la recherche technologique sur les lanceurs de satellites.

Alain Mailfert présente les principes de la sustentation électro statique et magnétique et particulièrement la sustentation par gradient de champ. Il précise que l'on ne peut équilibrer un champ de gravité par une force magnétique qu'en un seul point de l'espace et que l'approximation est donc d'autant meilleure que le volume à sustenter est petit. Il décrit les différentes possibilités de symétrie spatiales de volumes sustentés possibles actuellement : symétrie plane, sphérique, verticale et elliptique, chacune étant adaptée à une application particulière, d'autres symétries étant possibles. L'ordre de grandeur de l'intensité du champ magnétique est égal au gradient du produit du carré du champ par la susceptibilité. Pour l'oxygène qui a une forte susceptibilité, les possibilités avec des bobines supraconductrices sont de sustenter un volume de 1 L avec une compensation à 1 % de la

gravité avec un champ de 10 Tesla et pour un ordre de grandeur du coût de 1,5 M€. Cependant, la susceptibilité magnétique de l'oxygène dépendant de la température, cette compensation ne sera possible sans convection « thermomagnétique » que dans de petits volumes (de l'ordre du cm<sup>3</sup>) en présence de gradient de température. Cette convection thermo magnétique n'existe pas dans l'hydrogène dont la susceptibilité ne dépend pas de la température mais dont la valeur est beaucoup plus faible et nécessite donc des champs plus élevés à qualité de sustentation et volume sustenté constants. L'ordre de grandeur étant pour l'hydrogène quelques dizaines de cm<sup>3</sup> à 12 T. Le coût d'une telle installation serait de l'ordre de grandeur de 2 à 2,5 M€.

Quant à l'eau qui constitue l'essentiel des tissus biologiques en terme de susceptibilité magnétique, celle-ci dépend peu de la température mais est encore plus faible que pour l'hydrogène. On se situerait alors aux limites des technologies actuelles avec la possibilité de sustenter avec une précision de 1 % sur la gravité résiduelle, un volume de l'ordre de 10 cm<sup>3</sup> avec un champ de 16 Tesla. Il est aussi fait mention des possibilités de sustenter par aimant permanents des objets de petit volume.

Denis Chatain présente les installations développées en collaboration avec le CNES et Air Liquide dans le cadre des actions de recherche en micropesanteur simulée, HYLDE, OLGA.

Vadim Nicolayev présente l'évaluation de l'ordre de grandeur des forces générées par des inhomogénéités de susceptibilité magnétique. Il semble que l'existence de ces forces ne sera pas le facteur limitant, mais des précisions seront apportées pour confirmation.

Pierre Paul Vidal présente les principaux thèmes des sciences de la vie en micropesanteur : effets de la micropesanteur sur le stress et ses effets collatéraux, sur la déminéralisation osseuse, sur la production d'anticorps, sur les transformations sensorimotrices et le système nerveux autonome ; effets de stimulations mécaniques sur les manifestations biologiques de la micropesanteur en général. Il souligne que la possibilité disposer d'expositions longues (2 à 3 semaines) à une micropesanteur simulée présente un intérêt certain pour les sciences du vivant. La présence d'un champ magnétique très fort devra cependant être pris en compte et ses effets étudiés. Il conviendrait pour cela de consulter ceux qui peuvent avoir déjà acquis des connaissances sur le sujet. Des sujets tels l'angiogénèse, la croissance d'un arbre dendritique sur un neurone ou le développement otolithique et la proprio réception tireront parti d'une telle installation.

Daniel Beysens signale que des forces internes vont s'exercer à plusieurs échelles du fait des différentes susceptibilités rencontrées dans les tissus vivants : à l'échelle moléculaire (nanoscopique), mésoscopique, microscopique et macroscopique. Ces forces peuvent induire des écoulements (tissus fluides) ou des tensions (tissus solides). Un enjeu important concerne l'évaluation de ces effets aux différentes échelles concernées. Il propose de définir une expérience sur le court terme sur un animal vivant dont la taille serait compatible avec des moyens existants (SBT, CRTBT, CEA Saclay).

Madame Gauquelin souligne l'attention qui doit être portée à la définition des objectifs scientifiques d'une telle expérience.

#### Discussion :

Elle porte essentiellement sur les besoins des sciences du vivant en terme de volume lévité, de gravité résiduelle et d'homogénéité de la compensation, ce dernier élément ne paraissant pas, en l'état de la réflexion le facteur déterminant. Faire léviter de l'eau demande des champs très importants qui ne semblent pas, compte tenu des volumes nécessaires, possibles avec les moyens actuels existants au SBT, sauf à considérer des volumes très faibles. Une convergence d'intérêt avec les technologies lanceurs pourrait renforcer le dossier présenté pour le développement d'un tel lévitateur.

#### Conclusions :

La sustentation par gradient de champ magnétique présente un intérêt pour les sciences du vivant et il convient de poursuivre la définition d'un lévificateur adapté à ces recherches.

#### A court terme (en 2009) :

- Conduire une étude d'ordre de grandeur pour le dimensionnement et l'évaluation du coût d'un sustentateur à 1% d'un volume de l'ordre de 10 cm<sup>3</sup> d'eau.
- Affiner l'estimation de l'ordre de grandeur des forces générées par une inhomogénéité de susceptibilité magnétique par des calculs et une expérience modèle. Ceci permettra aux physiciens et médecins de s'accorder sur de qui est admissible ou pas en terme d'homogénéité, de niveau et de géométrie de sustentation, ainsi que sur le type de sustentation la mieux adaptées pour telle ou telle expérience.
- Réfléchir à une expérience type visant des objectifs scientifiques bien identifiés pouvant être réalisée à court terme.

- Réfléchir à un projet d'instrument qui intégrerait les besoins liés aux technologies de lanceurs et aux sciences du vivant.
- Alain Mailfert visitera le laboratoire du Prof. Vidal pour affiner leur compréhension mutuelle du type de sustentation nécessaire.

-----

---

## **APPAREILS DEVELOPPES OU EN COURS :**

### **Cardiovasculaire :**

#### **CARDIOMED :**

L'exposition à l'impesanteur (ou microgravité) induit des troubles multiples qui se traduisent par une désadaptation à la gravité dont une des manifestations est le déconditionnement cardio-vasculaire. Son principal symptôme est une diminution de la tolérance à l'orthostatisme avec syncope. Il s'agit d'un problème médical présenté par les cosmonautes exposés à l'impesanteur et qui peut compromettre une sortie extravéhiculaire pendant le vol spatial et la phase qui suit le retour sur terre avec un risque de syncope en orthostatisme. Le cosmonaute est amené à faire au cours de sa mission des exercices qui nécessitent une surveillance cardio-vasculaire minimale. Ce système permet de surveiller toujours de façon non invasive l'électrocardiogramme, la pression artérielle et les flux vasculaires par doppler dans différentes situations au cours du vol.

Le système Cardiomed (coopération CNES / Russie) intègre un appareillage médical traditionnel pour la surveillance médicale et sélectionné pour ses performances lui permettant d'être utilisé en milieu microgravitaire.

Ce système a été validé au sol (test au CHU d'Angers en Juin 2006), et doit faire maintenant l'objet de test en situation de microgravité / hypergravité lors de vols paraboliques avant l'utilisation dans une station spatiale.

Le planning actuel prévoit un emport par un vaisseau Progress dans la station fin 2009.

#### **CARDIOLAB :**

Est un appareil également de mesure de paramètres cardiovasculaires mais à des fins scientifiques . Il a été embarqué à bord de l'ISS dans le Module Européen de Physiologie ( EPM) du laboratoire Columbus.

## **Neurosciences :**

Le projet SENS a disparu pour se retrouver dispersé en plusieurs projets ESA qui sont en train de voir le jour. A l'époque, les seules manipulations neurosciences étaient ETD (Eye Tracking Device d'Allemagne) qui s'est terminé ; l'oculomètre est toujours à bord mais vieillissant. NEUROCOG a fini aussi sa mission ; enfin CULT (manipulation norvégienne) a été abandonnée après deux sujets par manque d'intérêt scientifique.

Les projets qui ont vu le jour depuis sont

- 3D SPACE : un premier sujet a été testé à bord, 9 autres attendent leur tour ; le second est prévu en Mars 2009 sur un japonais. Projet développé au CNES.
- NEUROSTAT est une suite de NEUROCOG combinée avec un PRESPAT (manipulation hongroise) et qui utilise le MEMM. Il doit partir en Mai et avoir 3 sujets qui démarrent en Juin 2009. Projet développé par le CNES.
- AFFORDANCES sur l'incrément 23/24 en Mars 2010 , le logiciel a été développé par le CNES.

Actuellement le CNES travaille en R et T sur la Wii qui possède des accéléromètres et des caméras infrarouge pour le tracking des mouvements.

## **Culture cellulaire :**

**PHENIX** est un instrument de culture cellulaire dans l'espace de nouvelle génération. Il intègre les connaissances et les techniques d'analyse les plus modernes mises en œuvre par la communauté scientifique ces dernières années.

Il est soutenu par une large communauté regroupant à la fois des scientifiques travaillant dans le domaine de la biologie animale et des scientifiques travaillant dans le domaine de la biologie végétale.

### **1. HISTORIQUE**

Depuis le milieu des années 70, le CNES a développé une forte compétence dans le domaine de la biologie spatiale grâce notamment aux coopérations réalisées avec les Russes sur les capsules Bion et Photon.

En 1988, le CNES a initié le développement de l'instrument IBIS (Instrument de Biologie Spatiale). Cet instrument a volé sur les missions Photon 10 (1995), Photon 11 (1997), Photon 12 (1999) et a été détruit avec l'échec au lancement de Photon M1 en octobre 2002.

IBIS était un instrument entièrement automatique de l'ordre de 80kg fournissant aux expérimentateurs des performances équivalentes à celles d'un laboratoire de culture cellulaire avec étuve, réfrigérateur et centrifugeuse. Il avait pour but l'étude de l'influence de la pesanteur sur l'aspect, le comportement et la multiplication des cellules et des micro-organismes.

En 1993, le CNES a décidé le développement de l'instrument FERTILE qui a volé en 1996, 1998 et 1999 sur Mir. Il avait pour but l'étude du développement de pleurodèles. Cet instrument était associé à un CTA (Conteneur de Transport Aller), boîte thermostatée permettant le transport aller des pleurodèles.

Des résultats très intéressants ont été obtenus par la communauté scientifique française qui a poursuivi le travail de recherche au sol et a également développé des nouveaux moyens de diagnostic. Cette communauté a exprimé son souhait de pouvoir bénéficier d'un nouvel instrument suite à la perte d'IBIS. Pour aller dans ce sens, le Séminaire de Prospective (en juillet 2004), et le Comité des Programmes Scientifiques (séance du 15 octobre 2004), ont recommandé l'étude de la faisabilité d'un nouvel instrument de culture cellulaire offrant des possibilités étendues permettant de répondre aux nouveaux besoins de la communauté scientifique française.

La Phase A d'un instrument désigné par IBIS + puis renommé PHENIX a été décidée au CNES mi 2005 Elle a démarré en octobre 2005 et s'est terminée en septembre 2006, conformément au calendrier prévu.

Cette Phase A a donné des résultats très intéressants et a montré que l'instrument répondant aux exigences des scientifiques était bien réalisable.



## **2. OBJECTIFS ET BESOINS**

Cet instrument a pour but de répondre aux besoins de la communauté scientifique française étudiant l'effet de la micropesanteur sur :

- le métabolisme, la physiologie, la morphologie de cellules isolées animales ou végétales et d'organismes unicellulaires,
- le développement d'organismes pluricellulaires,
- le développement des graines ou des boutures.

Sept laboratoires sont actuellement très intéressés par cet instrument et ont été impliqués dès le début pour spécifier leurs exigences. Ces dernières ont servi d'entrées à la phase de faisabilité.

Les scientifiques ont exprimé le souhait d'avoir un instrument conservant a minima toutes les spécificités d'IBIS (une centrifugation permanente, la récupération des échantillons dans des conditions thermostatées précises, un cycle expérimental spécifique à chaque unité expérimentale,...). La nouveauté radicale dans l'expression de leurs besoins est constituée par le système d'imagerie utilisant la fluorescence. Cette technique permet en effet de rentrer dans les mécanismes biologiques (et de suivre leurs évolutions) via le suivi d'une molécule donnée.

## **3. SPECIFICATIONS DE PHENIX**

La phase A de PHENIX avait pour objectif l'étude de la faisabilité d'un instrument radicalement nouveau avec des potentialités inégalées par les moyens existant, principalement :

- un système d'imagerie performant (capable de filmer aussi bien un champ de quelques cellules que l'intégralité de la chambre de culture) en vidéo ordinaire et en microscopie en fluorescence (éventuellement avec deux longueurs d'onde différentes). Cette microscopie est maintenant indispensable pour voir l'activation de gènes à l'aide de la green fluorescent protein (GFP) ou d'autres phénomènes comme les mouvements calciques et ceci in vivo,
- la possibilité d'avoir à la fois des unités expérimentales animales en 1g et en micro g et également des unités expérimentales végétales en 1g et en micro g, sur le même instrument au cours de la même mission afin de maximiser les opportunités d'emport pour les scientifiques,
- que chaque unité expérimentale ait son propre cycle spécifique (profil de température, injections, fixations, ...),, indépendant des autres,
- une centrifugation continue (contrôle 1g valable) avec un filmage des échantillons sans arrêt de la centrifugeuse, (reprise d'IBIS),
- un contrôle valable au sol, (reprise d'IBIS),
- la possibilité d'un accès tardif « late access », (reprise d'IBIS),
- une température contrôlée pour la descente et une récupération rapide des échantillons (reprise d'IBIS).

## **4. COMPARAISON avec les autres instruments de biologie spatiale**

Quatre instruments sont disponibles ou vont l'être prochainement dans le domaine de la biologie spatiale :

- EMCS sur ISS (ESA) : Cet instrument (semi-automatique) a été construit surtout pour les plantes puisque les dimensions des containers sont 6x6x16cm. Il a été installé dans l'ISS en juillet 2006.

Son objectif est d'étudier toutes les phases de la graine à la récolte en faisant pousser des plantes entières (Arabidopsis) soit sur une centrifugeuse, soit en micropesanteur. En réalité, les projets acceptés pour l'instant portent surtout sur le développement de plantules et ne nécessitent pas de telles dimensions. Cependant, dans sa catégorie, c'est le seul instrument permettant d'obtenir un cycle complet de vie d'une plante.

Il y a quatre chambres de culture, elles sont utilisées pour une même expérience pour une durée qui peut aller à deux mois, ce qui fait que les opportunités pour les scientifiques sont peu nombreuses. L'instrument n'offre pas a priori beaucoup de moyens d'étude. Seule une observation vidéo est prévue.

Les insuffisances majeures par rapport à PHENIX sont :

- pas de fixation,
- pas d'injection possible,
- un profil de température unique pour toutes les chambres de culture,
- pas d'observation microscopique,
- pas de fonctionnement en continu de la centrifugeuse à bord,
- pas de contrôle 1g au sol valable, puisque celui-ci doit être réalisé sur un autre appareillage,
- une seule expérience mobilise l'instrument pour une durée pouvant aller jusqu'à deux mois ce qui conduit à de faibles opportunités pour la communauté scientifique.

Néanmoins, compte tenu de la dimension de l'Experimental Container, des moyens d'observation microscopique et une injection de fixateurs seraient réalisables, mais ce n'est pas prévu actuellement.

- BIOLAB sur ISS (ESA) : Cet instrument (semi-automatique) a été conçu il y a une dizaine d'années avec les diagnostics et connaissances scientifiques de l'époque. C'est un double rack de Columbus devant être lancé fin 2007. Son container est de 6x6x10cm, ce qui lui permet de faire presque la même chose que EMCS, excepté que la plus grande dimension du EC n'est pas la direction du vecteur gravité sur la centrifugeuse. Un des grands acquis de cet instrument est la présence d'un système d'injection (de cellules, de fixateurs ou de nutriments qui peuvent être conservés au froid). Il y a également possibilité de faire de la microscopie et de la spectrophotométrie.

Les insuffisances majeures par rapport à PHENIX sont :

- un profil de température unique pour toutes les expériences,
- qu'il faut plusieurs minutes pour effectuer une injection et qu'il faut donc arrêter la centrifugeuse pendant une période assez importante. Le contrôle 1g spatial reste donc sujet à caution pour les phénomènes rapides,
- pendant la récupération, la température n'est pas maintenue à 4°C, aussi le métabolisme du fixateur continue et cela pollue les cellules.

- KUBIK sur ISS (ESA) : Cet instrument (semi automatique) développé par la COMAT dérive du CTA de FERTILE. C'est essentiellement une boîte thermostatée améliorée. Il y a huit cassettes centrifugées et seize en micro-pesanteur. Le profil de température est identique pour toutes les expériences. Une injection manuelle ou automatique selon les cassettes est possible. Les échantillons sont fixés puis analysés sur terre. Cet instrument est utilisé sur les vols taxis depuis avril 2004.

Les insuffisances majeures par rapport à PHENIX sont :

- dans le cas des cassettes manuelles, la centrifugeuse 1g doit être arrêtée pour pouvoir effectuer des opérations, le contrôle 1g dans l'espace est donc discutable. Ce n'est pas le cas des cassettes avec électronique,
- aucune observation possible pendant l'expérience,
- pas d'éclairage pour les plantes,
- profil de température commun à tous les échantillons,
- pendant la récupération, la température n'est pas maintenue à 4°C, aussi le métabolisme du fixateur continue et cela pollue les cellules.

- BIOBOX sur PHOTON (ESA) : Cet instrument (automatique) de l'ordre de 65 kg est dédié exclusivement à l'étude des cellules animales, il est embarquable sur Photon. La première version a été développée en 1990, la dernière version, BIOBOX-6, sera opérationnelle en septembre 2007. Cet instrument permet d'avoir autant d'échantillons en micropesanteur qu'en 1g ainsi qu'un jeu

d'échantillons fixés juste avant l'apparition de la micropesanteur afin de se dédouanner des effets du transport et du décollage.

Les insuffisances majeures par rapport à PHENIX sont :

- la centrifugeuse 1g doit être arrêtée pour pouvoir effectuer des opérations. Le contrôle 1g dans l'espace est donc discutable,
- aucune observation possible pendant l'expérience,
- pas d'éclairage possible au cas où l'on souhaiterait accommoder des cellules végétales (avec des supports adaptés).

On constate donc qu'aucun instrument disponible aujourd'hui ou à court terme ne remplit les exigences actuelles de la communauté scientifique française et que PHENIX, d'une part ne fait pas double emploi avec l'existant, d'autre part constitue une avancée significative pour la communauté scientifique dans son ensemble.

## 5. ACTIVITES A MENER DANS LA PHASE B

Certains points clés constituent l'ossature de la phase B qui permettra de mieux circonscrire les phases de développement C/D, en terme de maîtrise de coût et de planning.

***A l'heure actuelle, aucun de ces points n'apparaît comme étant critique en terme de faisabilité.***

### 5.1 Macroscopie

Cette phase, doit permettre à partir d'une maquette du système optique de déterminer les paramètres de fonctionnement (distance de travail / profondeur de champ / champ minimum – champ maximum). La maquette intègrera le système optique, la source fluorescente et la caméra, en version commerciale.

Le système sera adapté au besoin (contraintes spatiales, amaigrissement des structures, optimisation de l'encombrement), cependant, il n'apparaît pas raisonnable selon LEICA de modifier le zoom qui devrait donc être utilisé tel quel quoique la réduction de son diamètre est peut-être envisageable. L'encombrement du système complet (>350mm en ligne) est déterminante et le coût masse sûrement de plusieurs kg.

Le système d'acquisition d'images, couplé à une source fluo, ainsi que le système d'automatisation (motorisation du zoom, de la mise au point, de la configuration des filtres de fluorescence) seront étudiés en particulier sur l'aspect budgets volume/masse/puissance.

### 5.2 Unités Expérimentales

Les Unités Expérimentales animales et végétales qui constituent de véritables mini instruments, seront maquetées afin de déterminer les paramètres de fonctionnement :

- de la régulation thermique par Peltier couplé à une boucle à eau
- du système de couplage fluide/électrique /mécanique entre UE et instrument
- des actionneurs (pompes, vannes etc.)
- des systèmes d'éclairage, de désembuage de filtrage et autres systèmes annexes

Une électronique UE sera développée. Outre la gestion de l'UE elle permettra de vérifier les protocoles d'interface au niveau instrument.

### 5.3 Collecteur tournant

Un collecteur tournant, fluide/électrique, sera spécifié puis réalisé par un industriel spécialisé afin de disposer de prototypes pour validation durant cette phase.

### 5.4 Boucle fluide

La faisabilité de la boucle fluide, telle que définie actuellement doit être précisée avec l'interface russe. Cette action sera à conduire au cours de la phase B.

### 5.5 Synthèse des activités à mener

<b>UE/Etude/Thermique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Définition du concept thermique</li> <li>▪ Dimensionnement des éléments actifs (Peltier)</li> <li>▪ Dimensionnement de la boucle à eau niveau UE</li> <li>▪ Définition des éléments thermiques (isolation, Peltier, structures)</li> </ul>
<b>UE/Etude/Mécanique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Définition du concept mécanique UE (structure, étanchéité, accrochage à la structure, connectique)</li> <li>▪ Dimensionnement des éléments structuraux</li> <li>▪ Définition mécanique des UE et de leur interface</li> <li>▪ Définition des concepts particuliers de CC et transfert de fluide pour les UE animales et végétales</li> </ul>
<b>UE/Etude/Electronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Définition de l'électronique de commande des UE (COMAT/EREMS)</li> <li>▪ Réalisation de la carte (2 unités) de commande UE (EREMS)</li> </ul>
<b>UE/Prototypes/Fabrication intégration</b>	<p>Construction d'une UE animale et d'une UE végétale (<math>\mu\text{G}</math>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fabrication mécanique</li> <li>▪ Intégration</li> </ul>
<b>UE/Prototypes/Fabrication maquette interface instrument</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fabrication mécanique</li> <li>▪ Intégration</li> </ul>
<b>UE/Prototypes/Tests</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tests fonctionnels des UE (thermique, I/F mécanique à la structure, injections)</li> <li>▪ Tests scientifiques des UE (qualité de pousse, biocompatibilité, qualité de fixation)</li> </ul>
<b>Macroscopie/Etude et maquettage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réalisation d'une maquette sur table du système Macroscopie intégrant l'optique, la source fluorescente et la caméra en version commerciale</li> <li>▪ Tests pour déterminer les meilleurs compromis fonctionnels</li> <li>▪ Spécification du système optique, de la source fluorescente et du système d'acquisition d'images</li> </ul>
<b>Collecteur tournant/Etude et Fabrication Prototype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spécification mécanique et électrique du collecteur tournant (COMAT)</li> <li>▪ Etude et réalisation de prototypes (sous-traitant)</li> </ul>
<b>Cinématique Instrument/Etude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etude de la cinématique des plateaux et du macroscopie</li> <li>▪ Spécification des composants mécanique, cinématique et structure</li> </ul>

**MOYENS MIS A LA DISPOSITION DES LABORATOIRES :**

Clinique spatiale pour décubitus  
Immersion  
Caisson d'isolement  
Station polaire  
Centrifugeuse  
Vols paraboliques  
Station spatiale internationale

**COOPERATIONS INTERNATIONALES :**

ESA, DLR ,ROSKOSMOS, JAXA, ACC.