



Sciences de la vie dans l'espace

Séminaire de prospective scientifique ■ 16-19 mars 2009



163

1. Introduction

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 des 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 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 CO₂) 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.

2. Programmes à maintenir ou à développer

Le groupe d'experts propose les thèmes de recherches suivants :

2.1. Neurosciences

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 par 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, il a été étudié 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.

Des études récentes ou en cours 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 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. 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 différent 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. 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).

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 moyen 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 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.

2.2. Squelette et microgravité

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).

2.2.1. 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.

2.2.2. 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.

2.2.3. 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.

Il apparaît maintenant indispensable d'établir 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.

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

- tester une prévention médicamenteuse agissant sur le versant Formation et Résorption osseuse,
- tester des chocs mécaniques capables de générer un niveau de g suffisant.

Groupe CNES-Développement.

Le groupe existe depuis près de vingt ans et avait été lancé pour que différents laboratoires de neurosciences se regroupent et travaillent, chacun dans sa spécialité, sur un animal commun, puis confrontent suivant la progression de leurs recherches les résultats obtenus. Le même animal, essentiellement utilisé, le rat, établit une échelle de développement : trois semaines embryonnaires (EO-E21) et trois semaines post-natales (PO-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 leur répartition dans l'axe cérébro-spinal...Une centrifugeuse installée à Montpellier puis une autre à Marseille ont permis de mettre en évidence des périodes critiques pendant cette croissance.

Après une période difficile sans financement CNES et une réorganisation des laboratoires, le groupe a repris ses travaux et propose un bilan positif que l'on peut résumer ainsi :

- installation d'une nouvelle centrifugeuse extrêmement performante à la Timone à Marseille qui va permettre des travaux de haut niveau (validation de la stimulation hypergravitaire, enregistrements à différents G sur différentes souches de souris pour mesurer les conséquences comportementales, le stress, l'état moléculaire des muscles...);
- nouvel animal expérimental privilégié, la souris, du fait de ses variétés génétiques ; il va cependant 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 : poursuite des travaux sur la motricité, la locomotion, les systèmes vestibulaires...mais nouveaux travaux pointus sur le muscle, les os, le cardiovasculaire, l'immunologie...

- mise en place de relations internationales et avec l'ESA à travers un « topical team » avec cinq équipes européennes (Belgique, Hollande, Italie...) et de relations avec des partenaires industriels.

L'instauration de très nombreuses collaborations paraît efficace et les principaux thèmes d'étude à venir concerneront :

- les effets de l'entraînement moteur précoce sur la motricité adulte : recherches sur les influences vestibulaires, les performances osseuses, musculaires et vasculaires ; étude de l'évolution du souriceau en relation avec l'immunité humorale et différents phénomènes de plasticité ;
- stimulations mécaniques sur les performances osseuses, vasculaires et musculaires ;
- la gravité et les anticorps ;
- les relations comportementales et souches de souris (cage intelligente) ;
- la neurochimie : mise en place des différentes amines (sérotonine, dopamine...) ou des peptides.

2.3. Le système musculaire

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.

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 ...)

2.4. Nutrition et métabolisme énergétique

2.4.1. 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 contremesure. 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.

2.4.2. Développement de contremesures nutritionnelles

2.4.2.1. Supplémentation par le resvératrol

Lors de régimes hyper lipidiques 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 sirtiunes par supplémentation au resvératrol offre une voie intéressante de contremesures nutritionnelles.

2.4.2.2. 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.

2.5. Le système cardio-vasculaire

2.5.1. Modification de la circulation cérébrale induite par la microgravité

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.

Dans les années à venir, l'utilisation de la microscopie cofocale 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. Il faudra également moduler l'expression de ces protéines par injection *in vivo* de séquences nucléotidiques antisens.

2.5.2. Les paramètres hémodynamiques

Les récents programmes de recherche en physiologie humaine, basés sur l'utilisation de Bedrest et de vols 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 d'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).

En outre dans le cadre de la surveillance médicale (Télé médecine), l'échographie 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 a été retenu pour voler à bord de ISS par l'ESA). La réalisation de ce projet nécessite un échographe

portable.

Enfin un échographe portable a 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 échographe de la station est solidaire d'un rack dans le module américain. La présence d'un échographe 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.

2.5.3. Effets de la microgravité et de l'inactivité physique sur les fonctions vasculaires et microcirculatoires

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 liquidiens, isolement) et d'évaluer des méthodes de contre-mesures.

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, réduire ou supprimer cette force de gravité induit une inactivité physique, plus ou moins extrême. Depuis des millions d'années c'est la gravité qui a façonné la vie et a été une de la principale force de sélection. Nos systèmes ostéo-musculaires, 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 contre-mesures applicables chez l'homme pour prévenir les effets néfastes de l'absence de gravité sur l'être humain

Il a été récemment démontré 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.

Nous devons maintenant nous poser les questions suivantes :

- Quelle est la part de l'inactivité physique et des transferts liquidiens dans les modifications vasculaires observés dans les modèles animaux de microgravité ?
- Peut-on mettre en évidence dans ces modèles une augmentation de certains facteurs circulants potentiellement néfastes pour l'endothélium (endotoxines en particulier) ?
- Est-il possible de quantifier le déconditionnement cardio-vasculaire dans les modèles animaux par des tests fonctionnels ?
- L'exposition à la microgravité vraie chez le rongeur induit-elle une modification de pression artérielle (projet de suivi de la pression artérielle par télémétrie dans un bio satellite) ?
- Quels agents pharmacologiques peuvent prévenir les modifications vasculaires induites par la microgravité simulée chez le rongeur (anti-oxydants, statines) ?
- Quels sont les effets des contre-mesures sur les fonctions vasculaires régionales et microcirculatoires ?
- Quelles nouvelles contre-mesures originales peuvent être proposées dans le déconditionnement cardio-vasculaire (herbes chinoises, power plate, agents pharmacologiques, voie de l'AVP) ?
- 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).
- Est-ce que les vols de très longue durée induisent un risque vasculaire pour les spationautes ?

2.6. Besoins technologiques pour la radiation spatiale

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.

La connaissance sous forme de spectres des rayonnements ionisants lors des différentes sorties, missions et activités solaires serait précieuse à plusieurs titres ; du matériel de spectrométrie embarqué sera précieux 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.

2.7. 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.

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 statocytes. Elle possède de volumineux amyloplast (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 assurent 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 amyloplast 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 études précédentes 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.

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

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

- l'expérience PolCa (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^{ème} 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

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.

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.

Un futur projet d'études sera développé. 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.

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.

2.8. Rapprochement entre les Sciences de la Vie et les Sciences de la Matière :

Un rapprochement entre les Sciences de la Vie et les Sciences de la Matière est à envisager dans différents domaines.

La lévitation :

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.

La sustentation par gradient de champ magnétique présente un intérêt pour les sciences du vivant et il convient de poursuivre la définition d'un lévitateur adapté à ces recherches. Il a été proposé à court terme (en 2009) de :

- 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 cm³ 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 adaptée 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.

Forces de cisaillement et endothelium vasculaire :

Il est proposé d'étudier les propriétés physiques des globules rouges et le rôle du glycocalyx. Des études commenceront en 2009.

3. Appareils à développer

3.1. 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.

3.1.1. 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.

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.

3.1.2. 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.

3.1.3. Spécifications 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 existants, 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).

3.1.4. 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.

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.

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 lancé fin 2007. Son container est de 6x6x10 cm, 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. 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.

3.1.5. Activités à 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.

La phase B doit démarrer en juin 2009. Il serait souhaitable qu'une décision positive soit prise pour les phases C et D.

3.2. Études sur l'animal entier :

Un habitat pour souris est actuellement mis au point par l'ESA, il serait souhaitable que la France puisse participer à un vol BION intégrant cet appareil.

3.3. Études cardiovasculaires : SEVE

Les études récentes faites en collaboration avec l'agence chinoise nous ouvrent des opportunités très intéressantes d'études dans le domaine cardiovasculaire. Un étude en phase A a été effectuée sur l'emport d'un appareil dans la station chinoise.

Pourquoi étudier le système cardiovasculaire à bord de Shenzhou ?

Au retour d'un vol spatial, les cosmonautes ont un déconditionnement cardiovasculaire quelle que soit la durée du vol. Le principal symptôme est la syncope avec hypotension orthostatique. Sur le plan opérationnel ce

déconditionnement cardiovasculaire peut compromettre la phase qui suit immédiatement le retour au sol de la mission spatiale et il est nécessaire de développer des contre-mesures efficaces. Sur un plan plus fondamental l'étude du déconditionnement cardiovasculaire permet d'établir les liens qui existent entre d'une part la gravité, le niveau d'activité physique, le confinement et d'autre part une dysfonction du système cardiovasculaire. De nombreux mécanismes sont potentiellement impliqués dans ce déconditionnement cardiovasculaire. Les atteintes vasculaires ont insuffisamment été étudiées jusqu'à présent alors que la fonction vasculaire et microcirculatoire contrôle non seulement la régulation de la pression artérielle mais aussi les débits sanguins régionaux (cérébraux, musculaires par exemple). Les équipes subventionnées par le CNES ont étudié le système cardiovasculaire depuis de nombreuses années en collaboration avec les russes, une vingtaine de publications utilisant les résultats obtenus ont été faites. Ce sont essentiellement la dysfonction végétative (appareil portapres/cardiopres), l'analyse des flux vasculaires généraux (appareil doppler) et des propriétés fonctionnelles des veines (appareil pléthysmographe) qui ont été étudiées grâce aux appareils à bord de MIR et dont les protocoles se poursuivront à bord de l'ISS. Ces travaux ont permis :

- de caractériser le déconditionnement cardiovasculaire,
- de confronter les résultats obtenus en vol à ceux des simulations au sol,
- de tester des contremesures (LBNP, protocoles d'exercice physique, thigh cuffs),
- d'identifier des paramètres fortement associés au déconditionnement cardiovasculaire.

Pour poursuivre notre démarche scientifique d'étude du déconditionnement cardiovasculaire, il est nécessaire maintenant de nous focaliser plus précisément sur le système vasculaire et microcirculatoire.

C'est pourquoi, nous avons proposé à nos correspondants chinois un projet d'étude original du système cardiovasculaire en microgravité avec un appareillage comprenant, outre un cardiopres et un doppler, un échographe avec capacité vasculaire (étude vasculaire morphologique et dynamique) et un laser doppler (étude de la réactivité microcirculatoire).

Les experts recommandent la continuation en phase B/C/D de cet appareil.

Système d'immersion :

Ce système de simulation d'apesanteur très utilisé par les russes permet d'obtenir d'excellents résultats sur les systèmes étudiés. Aucun dispositif n'existe en Europe, c'est pourquoi, les experts recommandent son installation au MEDES pour une utilisation européenne.

Exploitation de l'ISS :

Avec la présence de Columbus dans la station, il est indispensable de monter de petits appareils en complément de ceux existants afin d'optimiser les recherches.

4. Moyens mis à la disposition des laboratoires

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

4.1. Coopérations internationales : ESA, DLR, ROSKOSMOS, JAXA, ACC.

A court terme (3 ans)

Vols ISS (Taxi, incrément 6 mois), vol Og (pour certains systèmes)
Concordia (Antarctique), Bedrest court et moyen terme.

Support Cadmos, Medes.

A moyen terme

Vols ISS .
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.

4.2. Applications citoyennes et valorisation :

4.2.1. 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.

4.2.2. Physiologie et biologie du développement :

4.2.2.1. 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.

4.2.2.2. Tissu osseux :

Les programmes de recherche en microgravité ont permis la validation d'un appareil tomographique informatisé, 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.

4.2.2.3. 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 programmes de rééducation fonctionnelle chez les sportifs, les myopathes ou en fonction de l'âge. C'est dans cet esprit qu'a été conçu et qu'est maintenant utilisé l'ergomètre cheville implanté à la Cité des Étoiles, 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.

4.2.2.4. 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'agorapho-

bie 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.

4.2.2.5. Cardiovasculaire :

Les recherches sur la désadaptation cardiovasculaire ont 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 rendus 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 de la 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.

4.2.2.6. Radiobiologie :

Les retombées de cette recherche se situent, d'une part, dans le développement de nouveaux moyens de radioprotection 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.

4.2.2.7. 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.

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.

4.2.2.8. Téléopération et télédiagnostic :

La téléopération de gestes sophistiqués a 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 à 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. Le projet de Télé-échographie soutenu par l'ESA et le CNES devrait déboucher sur la commercialisation d'un appareil de télédiagnostic.

5. Conclusion

Le groupe d'experts a défini quatre domaines à privilégier :

- La recherche en science fondamentale.
- L'exploration Lune et Mars.
- L'utilisation maximale de la Station Spatiale Internationale.
- Les applications au sol (Santé publique, applications citoyennes, enseignement, télémédecine).