

## **INTRODUCTION/**

L'homme a toujours exploré, exploité, colonisé et contrôlé son environnement en élargissant son domaine d'activité. Depuis les premiers hominidés, le progrès technique expose notre espèce à des situations extrêmes et à des milieux hostiles. Jadis, les grands explorateurs, navigateurs, conquérants de l'impossible ont parcouru des distances incroyables au travers des mers et océans. Les terres inexploitées et inexplorées par la civilisation ont de ce fait « disparues ». Les frontières terrestres sont ainsi tombées.

C'est pourquoi le début du 3<sup>e</sup> millénaire verra les projets d'exploration du système solaire se multiplier. A la différence des bateaux qui parcouraient les océans avec des équipages, les nouveaux vaisseaux qui traversent l'espace interplanétaire ne sont pas, actuellement, habités par l'homme mais par des robots, ce qui rend les missions beaucoup moins contraignantes.

Toutefois bien que l'expansion de l'espèce humaine dans l'Espace apparaisse un progrès irréversible, elle représente un défi majeur pour l'homme car elle s'accompagne d'un décalage majeur entre l'histoire évolutive de l'homme et l'environnement dans lequel il va devoir évoluer pour des mois voire des années.

En effet 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 cérébrale normale lors de l'orthostatisme. Nous passons donc l'essentiel de notre vie à lutter contre la pesanteur.

Dans le contexte des vols spatiaux, 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. 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 largement 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 américaine, ou de l'ISS. Une remarque concerne l'expérimentation animale : l'animal est indispensable soit à bord de stations automatiques comme Bion ou de l'ISS. C'est seulement à bord de ces plateformes que l'on peut étudier les effets de l'absence de gravité et surtout son effet sur l'évolution.

Les communautés scientifiques des Sciences de la Vie en milieu microgravitaire disposent de moyens spatiaux et terrestres existants pour effectuer leurs expériences. La Station Spatiale Internationale (ISS) est le moyen principal d'expérimentation pour ces disciplines. Elle est le laboratoire de recherche essentiel pour la médecine spatiale. D'autres moyens sont indéniablement nécessaires pour répondre aux priorités identifiées lors des séminaires de prospective pour les sciences en micropesanteur. Ces moyens comme les capsules récupérables, les ballons, les vols paraboliques, les moyens de simulation au sol mis en œuvre dans un cadre national, européen ou international.

## **BILAN/**

### **Recommandations du séminaire de Biarritz :**

**Poursuivre les études fondamentales en microgravité :** Gravitropisme végétal / effets micro et hyper gravitaire sur les vertébrés

**Renforcer les approches intégratives** : Physiologie des fonctions et leurs interactions

**Augmenter les capacités d'expériences en vol** : Vol (astronautes/plantes/animaux) / nouveaux instruments

**Développer/renforcer les plateformes au sol** : Centrifugeuse (homme & animal), immersion sèche, bed rest

**Développer les aspects « radiobiologie » et « effets psychosociaux du confinement »**

**Développer un axe contre-mesures**

**Accroître les liens inter-organismes, les réseaux collaboratifs**

**Accroître la visibilité des recherches spatiales**

**Les études fondamentales se sont poursuivies sur les :**

**- plantes avec notamment l'expérience GENERA-A.**

Le gravitropisme est cette faculté des plantes de s'orienter et de croître en suivant le vecteur gravitaire. Ce mécanisme connu depuis longtemps restait en grande partie non élucidé. Lors des années précédentes, les vols spatiaux ont permis de mettre en évidence que la gravité était perçue par la pointe racinaire de la plante avec une grande sensibilité mais les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sont responsables de ces changements morphologiques restaient à décrire. En effet si la gravité est perçue par la plante, la gravité doit activer des mécanismes intracellulaires qui sont transmis aux cellules proches pour provoquer des cascades de modifications moléculaires et morphologiques pour finalement induire la courbure de la racine.

L'expérience GENERA-A s'est attachée à mesurer les modifications dans l'expression des protéines contenues dans des jeunes plantes soumises à la microgravité ( $\mu g$ ); Et cela afin de déterminer quelles sont les voies cellulaires qui sont affectées par la  $\mu g$ , c'est à dire les voies susceptibles d'être impliquées dans la prise en compte de la gravité. Ainsi, le résultat de l'expérience montre que les protéines impliquées dans la réponse au stress et dans les mécanismes de défense ont une expression qui augmente, tandis que celles qui sont impliquées dans la construction des parois cellulaires, les mouvements des organites intracellulaires ou le transport d'hormone végétales, ont quant à eux une expression diminuée. Ces résultats suggérant que la construction du végétal est affectée par la  $\mu g$ .

**- animaux soumis**

**- à des centrifugations :**

Une question scientifique s'impose : existe-il un ou non un continuum d'effets de la gravité sur le vivant, le CNES a su structurer un réseau d'équipes de recherche (7 équipes) de façon à étudier cette question. Les équipes ont pu travailler durant 3 ans avec des animaux soumis à différents niveaux d'hypergravité et à différents âges grâce à une centrifugeuse installée à Marseille. Cet équipement a permis au consortium d'obtenir d'autres soutiens financiers ( ANR) et de montrer que l'hypothèse du continuum c'est à dire « plus on augmentait le niveau de gravité plus la modification s'accroît » n'est pas toujours vérifié qu'il dépend du tissu ou de la fonction mesurée et qu'il pourrait dépendre de l'âge de l'animal. Ce consortium de laboratoire continue ses investigations dans le cadre d'une plateforme d'analyses plus complète, installée par le CNES à St Etienne.

**- une capsule automatique avec BION M1 :**

3 équipes françaises ont participé au vol BION (fig.1) qui s'est déroulé en avril 2013 pour une durée de vol de 30 jours. Pour la première fois, la pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées pendant toute la durée du vol 24 h/24 grâce à un équipement réalisé par l'équipe toulousaine du CNES. Des études sur l'ostéoporose et les maladies métaboliques ont également été effectuées.

## Renforcer les approches intégratives :

Les équipes se sont structurées tout au long de ces 4 années afin d'avoir une approche plus intégrative lors des expériences dans l'ISS ou les bedrests. Par exemple, le déconditionnement cardiovasculaire dû au vol spatial était connu, mais les bases moléculaires de celui-ci faisaient encore défaut. Ici, des données acquises séparément peuvent être remises en perspectives et aboutir à une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu par les modifications gravitaires. En effet, il a été montré, par l'analyse doppler de la circulation au niveau de la veine porte hépatique, un flux sanguin réduit et une vasoconstriction diminuée chez les spationautes. Et à Bordeaux dans le même temps, il a été montré chez l'animal suspendu par le train arrière tout comme après un vol spatial une diminution de l'amplitude des variations de la concentration calcique intracellulaire. Ce phénomène est lié à la diminution de l'expression d'une protéine canal responsable des mouvements de calcium. Ces variations de calcium sont en grande partie responsables de la réactivité vasculaire et donc il est possible que le mécanisme moléculaire mis en évidence chez l'animal soit à l'origine des perturbations mesurées chez l'homme.

Dans tous les organes, il a été montré que les modifications gravitaires induisaient des altérations des fonctions cellulaires par des modifications d'expression ou d'états des protéines. Au niveau du système immunitaire, il a démontré que les changements gravitaires affectaient la qualité de la réponse immunitaire et cela dans différentes espèces comme le pleurodèle ou la souris. La réponse immunitaire est affectée parce que les réarrangements des gènes qui codent pour les immunoglobulines ne sont pas identiques en  $\mu\text{G}$  qu'en normogravité. Ceci a pour conséquence que les anticorps produits sur Terre ou en vol en réponse à un agent pathogène sont différents, ce qui provoque une diminution de l'immunité chez les astronautes.

Il est établi, chez les vertébrés, que la perception de la gravité intègre plusieurs stimulations. Stimulations visuelles, vestibulaires et proprioceptives. Il est clair maintenant que les modifications gravitaires perturbent l'équilibre du sujet et que la gravité représente un référentiel stable pour réaliser les actions. La difficulté expérimentale réside dans les interactions entre les signaux captés par les systèmes vestibulaire, visuel et propriocepteur avec les systèmes nerveux impliqués dans la décision et la représentation de l'action. C'est pourquoi en neurosciences, si les études sur la perception de la gravité se poursuivent pour mieux la comprendre, il est aussi nécessaire de comprendre comment la perturbation de la perception de la gravité peut influencer les régulations végétatives qui sont à l'origine du contrôle nerveux des fonctions assurées par les organes tels que le système cardiovasculaire et le tissu osseux. C'est par les études utilisant des approches bio-astronautique que les interactions entre le système vestibulaire et le système nerveux végétatif sont précisées. Par exemple, la suppression du système vestibulaire chez le rat a les mêmes effets délétères sur le tissu osseux que la  $\mu\text{G}$ . Il semble que cela pourrait impliquer le système nerveux sympathique.

Mais le meilleur exemple du travail de physiologie intégrative qui a vu le jour ces dernières années, est le consortium créé autour des problèmes métaboliques. En effet, Les conséquences délétères de l'inactivité physique sont décrits depuis longtemps et un nombre croissants d'études montrent que la sédentarité est causale dans le développement des maladies métaboliques modernes comme l'obésité, l'insulino-résistance, les dyslipidémies, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle.

Les relations causales entre inactivité physique et maladies métaboliques sont indirectes et essentiellement basées sur les effets positifs de l'entraînement. Notre méconnaissance de la physiologie de l'inactivité est largement attribuée au manque de modèles expérimentaux induisant au long cours de la sédentarité chez des sujets sains qui récupéreront ; en particulier des modèles qui permettent de contrôler tous les facteurs confondants comme la balance énergétique positive induite par l'inactivité physique elle-même.

Les modèles de physiologie spatiale offrent ainsi une opportunité unique pour étudier la physiologie de l'inactivité physique. En effet, en sus de la perte du gradient hydrostatique liée à la microgravité, l'inactivité physique représente le facteur principal du déconditionnement à la gravité. Ces déconditionnements sont très bien simulés au sol par le modèle d'alitement prolongé. Ainsi, celui-ci permet d'étudier, en plus des questions de médecine spatiale, les mécanismes par lesquels l'inactivité physique induit le développement des troubles métaboliques associés aux maladies métaboliques modernes.

Les études conduites depuis 4 ans, ont ainsi permis de montrer que l'ensemble du scénario d'adaptation métabolique que l'on peut trouver dans la littérature dans l'obésité est étonnamment similaire à celui que l'on retrouve en réponse à la sédentarité. Ces résultats montrent sans conteste l'apport de la physiologie spatiale et de ses modèles pour la compréhension de pathologies au sol. Les processus de

remodelage musculaire observé lors de vol spatial sont également observés après une période d'inactivité prolongée ou dans le bed-rest. Celui-ci induit tout une cascade de modifications métaboliques qui vont induire la déstabilisation des lieux de stockage des graisses. Cette augmentation du stockage ectopique des graisses reproduisant le syndrome métabolique connu dans certaines formes d'obésité.

Cette étude ouvre de nombreuses perspectives puisqu'il est connu que les dépôts ectopiques de graisse dans les organes sont générateurs de perturbations fonctionnelles.

### **Augmenter les capacités d'expériences en vol / développer de nouveaux instruments:**

De nombreuses nouvelles équipes ont au cours de ces 4 dernières années, ont été sélectionnées pour faire des expériences dans l'ISS : problèmes métaboliques, neurosciences.

Durant ces 4 dernières années, Cardiospace, appareil à visées cardiovasculaire pour la station chinoise a été développé ; par contre, un appareil de biologie animale et végétale, priorités du séminaire de 2009, a du être arrêté, faute de moyens. Cet arrêt a été une très grande déception pour la communauté scientifique.

### **Développer/renforcer les plateformes au sol :**

Un système de bain d'immersion sèche ( fig.2) a été installé à Médès en février 2014, la première étude pilote aura lieu à l'automne 2014, et la plate-forme sera ensuite européennisée pour accueillir des équipes internationales.

Les études de bedrest se sont poursuivies. La centrifugeuse pour animaux installée à Marseille a été déplacée à St Etienne et fait maintenant partie d'une plateforme avec de nombreux dispositifs.

### **Développer la partie radiobiologie :**

Sur la Terre une grande partie des radiations est filtrée par les différentes couches de l'atmosphère. De nombreuses radiations sont connues pour provoquer des ruptures de l'ADN.

Mais dans l'espace, ces radiations se propagent et sont susceptibles d'impacter le vivant qui se trouve dans le module spatial. Le risque spatial va dépendre en théorie de la nature et des doses de radiations reçues. La radiobiologie fait des études sur le risque des radiations au sol qui sont rencontrées lors d'expositions accidentelles ou d'exams radiologiques ou de traitements radiothérapeutiques.

Ainsi sous l'égide du CNES le groupe de travail Praxitèle s'est structuré pour apporter son expertise en radiobiologie et comprendre comment les radiations spatiales peuvent affecter les équipages. Leur travail a d'abord été de caractériser la dose et les sources de radiations auxquelles sont exposés les équipages.

La méta-analyse des données radiobiologiques d'un grand nombre de missions montre que la dose reçue dépend en partie de la durée du vol même si pour des durée d'exposition spatiale identiques des équipages ont été beaucoup plus irradiés que d'autres.

De plus la nature des particules semble très variée.

Et enfin les sources de radiations proviennent en grande partie des émissions secondaires des matériaux de blindage qui sont bombardés par des protons de haute énergie qui sont assez rares dans l'espace mais très efficace pour créer ces radiations secondaires.

D'autre part, les équipes de Praxitèle, ont étudié pour la clinique les variations de radiosensibilité d'un individu à un autre en clinique pour déterminer au mieux les traitements de radiothérapie.

La protéine ATM est fondamentale pour permettre les réparations de l'ADN en particulier après des cassures provoquées par les radiations. La radiosensibilité pourrait donc être due à une mauvaise réparation de l'ADN plutôt qu'à des dommages directs de l'irradiation.

Les effets des radiations sont loin d'être linéaire en fonction de la dose d'exposition. Il est possible que la répétition de doses faibles chez des individus radiorésistants soit plus délétères qu'une forte dose.

Ces résultats peuvent également améliorer la sélection des spationautes mais aussi en donnant des pistes pour trouver les meilleures contre-mesures possibles à la radioactivité subie lors des missions spatiales.

C'est ainsi que des pistes pharmacologiques ont été mises à jour avec le test d'un cocktail radioprotecteur qui permet d'améliorer la réparation de l'ADN par la voie ATM.

### **Développer la partie psychologie :**

Enfin, à la frontière entre les neurosciences et la psychologie, lors des dernières années et grâce aux expériences MARS 500 ou conduites sur Concordia, le rôle du confinement sur les interactions sociales ont pu être étudiées pour confirmer l'importance de la prise en compte du contexte environnemental pour assurer des relations sociales équilibrées. Dans ce domaine également des différences inter-individuelles notables sont mises en évidence.

### **Développer un axe contre-mesures :**

Nous savons maintenant que les remodelages musculaire et osseux sont couplés à un désordre métabolique des graisses. Les contre-mesures s'étaient jusqu'à présent focalisées sur l'un ou l'autre de ces remodelages. C'est par une approche translationnelle qu'il a pu être montré que le resvératrol, un puissant anti-oxydant, peut contrebalancer les effets de la µg simulée au niveau métabolique, osseux et musculaire.

Ainsi, le resvératrol apparaît comme un bon candidat de contre mesure médicament.

De nombreuses études ont également été faites pour tester la centrifugation comme contre-mesure.

### **Accroître les liens inter-organismes, les réseaux collaboratifs :**

De très gros efforts ont été effectués par les équipes pour participer à la vulgarisation scientifique, avec notamment de nombreux articles dans des revues scientifiques, des participations à des cafés des sciences, des films pour les jeunes, des émissions de télévision.

### **Accroître la visibilité des recherches spatiales :**

De 2009 à 2013, la communauté française a publié environ 140 articles dans des revues internationales à comité de lecture et de nombreux chapitres de livres. Les articles publiés adressent à la fois des questions fondamentales en biologie mais également des questions appliquées en médecine spatiale qui ont des retombées majeures dans la compréhension de nombreuses pathologies sur Terre (myopathie, ostéoporose, inactivité physique, syndrome métabolique, etc). Les équipes françaises ont eu à leur disposition : 9 expériences spatiales, 4 bedrests, 45 vols paraboliques et 21 expériences en hypergravité.

### **Coopération internationale :**

Celle-ci s'est intensifiée durant ces 4 dernières années : Cardiomed lancé en 2010 nous permet de récupérer les données médicales de tous les cosmonautes russes, Cardiospace a été décidé et sera lancée en 2015 pour prendre place dans la station chinoise. De nombreuses expériences au sol ont été faites avec des équipes russes et chinoises. Les scientifiques chinois ou les taïkonautes participent à une campagne de vols paraboliques par an.

De nouveaux modèles d'inactivité commencent à se développer avec la Suède et notamment sur les problèmes d'hibernation avec les ours.

## PERSPECTIVES/

**Renforcer la recherche en biologie et physiologie spatiales en se focalisant ...**

**... sur des aspects fondamentaux**

- **Contraintes évolutives liées à la gravité et adaptations**

**... sur des aspects opérationnels pour les vols de longue durée et l'exploration**

- **Evaluation des risques radiobiologiques & psychologiques**
- ***réévaluer nos approches sur les contremesures***
- **Développer des contremesures *intégrées***

**... sur des aspects sociétaux**

- **Rendre plus visible les apports de la bio-astronautique en santé humaine**

**Et en s'appuyant sur le développement de moyens et plateformes au sol et en vol.**

**La contrainte gravitaire**, moteur majeur de l'évolution, doit être étudiée :

- de l'organisme à la cellule : cad de l'ADN à l'organisme entier
- en passant d'une physiologie des fonctions à une physiologie intégrée à l'exemple récent de l'ostéocalcine, produite dans le muscle en réponse à l'exercice montre une résistance à la sensibilité à l'insuline du muscle et du cerveau.

### **Evaluation des risques radiobiologiques et psychologiques**

Le programme de radiobiologie doit se développer en particulier lors des vols ballons, où de très nombreuses expériences sur la cellule peuvent être conduites. La participation à des expériences de confinement ou dans la station Concordia ont été confirmées par la communauté scientifique.

### **Développer des contre-mesures innovantes**

La contre-mesure idéale doit :

- protéger l'ensemble des fonctions du corps
- ne pas avoir d'effets négatifs sur certaines fonctions : exemple supplémentation en protéines sur l'os
- pouvoir être implémentée facilement (matériel peu encombrant)
- ne pas consommer trop de temps astronautes comme l'exercice musculaire.

### **Développement de moyens et plateformes :**

Lors des discussions de la prochaine convention avec l'équipe russe pour Cardiomed, il est indispensable que le système puisse être utilisé non seulement à des fins médicales mais également scientifiques, afin que les protocoles puissent être discutés par les deux parties.

Pour le prochain vol de l'astronaute français Thomas Pesquet, une forte demande de la communauté scientifique a été émise pour faire des expériences demandant peu de nouveau développement.

**Accès à des vols animaux à bord des capsules BION :**

De très nombreuses expériences sur les animaux peuvent être mises en œuvre avec peu de développement de matériel et donner d'excellents résultats de biologie fondamentale ; c' est pourquoi, il est recommandé au CNES de faire un effort particulier pour aider la communauté scientifique à y participer.

**Maintenir la Station Spatiale Internationale jusqu'en 2024 :**

Renforcer autant que possible avec de nouveaux instruments les expériences actuelles.