

## **Groupe sciences de la vie et exploration humaine de l'espace. SPS2019**

*Laurence Vico, Angele Chopard, Audrey Bergougnian, Valérie Legué, Eugénie Carnéro, Guillaume Py, Fabrice Bertile, Stéphane Blanc, Olivier White, Hervé Normand, Lionel Bringoux, Jean-Pol Fripiat. rédacteurs Jean-Luc Morel et Guillemette Gauquelin-Koch*

### **INTRODUCTION**

Si l'exobiologie s'attache à concevoir les formes de vie dans un contexte différent de celui de la Terre, la biologie spatiale s'attèle, quant à elle, à comprendre et modéliser les adaptations du vivant d'origine terrestre dans le contexte d'un voyage spatial pour donner à l'espèce humaine les moyens d'une exploration des mondes extraterrestres les plus proches comme la Lune ou Mars.

Dans les règnes végétal et animal, des caractéristiques adaptatives ont pu être sélectionnées en fonction des conditions climatiques ou des milieux de vie ou territoires déterminant parfois une ou des caractéristiques majeures des espèces. L'exploration spatiale induit de très importants changements environnementaux capables de modifier durablement le fonctionnement des êtres vivants qui, jusqu'alors, ont évolué lentement pour s'adapter à des modifications environnementales. L'exploration spatiale est donc une modification drastique environnementale qui nécessite un accompagnement pour maîtriser au mieux ses conséquences sur les organismes. La biologie spatiale s'applique donc à comprendre les phénomènes induits par les changements de milieu de vie des explorateurs de l'espace.

Depuis le premier vol habité par un être vivant, il est clairement apparu que le confinement des êtres vivants dans un espace clos, la modification gravitaire et l'exposition à des rayonnements particuliers constituaient les principales altérations du milieu de vie. Si le confinement permet un contrôle des conditions de vie, il représente également une limitation des mouvements, une réduction d'interactions avec l'environnement, mais aussi un excellent modèle de la sédentarité qui touche l'être humain depuis une époque récente (à l'échelle de l'évolution) et en cela la biologie spatiale apporte régulièrement son expertise et émet des concepts sur ce « mal du siècle ». Les rayonnements auxquels seront potentiellement exposés les équipages et les êtres vivants qui les entoureront sont complexes et d'intensités variables, il faut modéliser ceux reçus pendant les trajets et lors des séjours lunaires voire martiens. Ces travaux de modélisation sont de ce fait extrêmement complexes mais participent également à la compréhension des mécanismes de réaction du vivant à des expositions accidentelles ou médicales à certains types de radiations. Enfin les modifications gravitaires si elles sont les plus évidentes et sans doute les plus étudiées par les chercheurs en biologie spatiale, n'en restent pas moins une source de positionnements conceptuels pour comprendre l'adaptation du vivant à des conditions de vie particulières, à des changements brusques de milieu de vie. Enfin comme toutes les études scientifiques après avoir interrogé les effets de chaque paramètre séparément, la biologie spatiale interroge les effets de l'addition de ces différents facteurs.

Finalement la biologie spatiale tisse des liens entre la biologie fondamentale, la physiologie humaine et les sciences environnementales, car si le vivant se modifie dans l'espace, la diversité du vivant sur Terre, permet d'imaginer, en prenant inspiration des stratégies particulières mises en place par certaines espèces, des stratégies applicables à l'être humain pour lutter contre les effets physiopathologiques délétères liés à l'exploration spatiale. Le but de ces études est certes d'assurer la santé et le maintien des performances nécessaire au bon déroulement d'un vol spatial ou à la construction de la future base lunaire, mais aussi la récupération de fonctions normales une fois les équipages de retour sur Terre.

Le CNES crée la synergie indispensable avec les autres agences spatiales dans un cadre européen ou international pour offrir des moyens singuliers pour la biologie, offrant ainsi des outils pour s'affranchir de la gravité qu'il s'agisse de capsules récupérables, ballons ou vols paraboliques, mais aussi des moyens de simulation au sol originaux permettant de modéliser les perturbations du vivant terrestre lors de missions d'exploration de l'espace.

#### **REPRISE DES RECOMMANDATIONS DU SEMINAIRE DE LA ROCHELLE**

- **Renforcer la recherche sur les aspects fondamentaux des contraintes évolutives liées à la gravité**
- **Développer des aspects opérationnels pour les vols de longue durée et l'exploration par l'étude des risques radiobiologiques et psychologiques, une réévaluation des approches de contremesures intégrées.**
- **Rendre plus visible les apports de la bio-astronautique en santé humaine**
- **Développer des moyens et des plateformes au sol et en vol.**

#### **BILAN SCIENTIFIQUE 2014-2019**

Le bilan de ces 5 dernières années est particulièrement riche 1/d'avancées notoires et inattendues qui conditionnent le suivi des équipages sur le long terme tout en améliorant les connaissances fondamentales, et 2/ du développement de nouveaux moyens d'étude comme l'immersion sèche pour une simulation au sol de la microgravité. Les domaines de recherche ayant considérablement progressé concernent le tissu osseux, la physiologie des plantes, le tissu musculaire, l'immunité, et les conséquences des altérations métaboliques.

***L'immersion sèche : un modèle pour reproduire les conséquences physiologiques de la microgravité ou de l'inactivité physique.***

Ce modèle a été développé par le CNES et a été l'occasion d'un plan de recherche concerté sans précédent dans la communauté française de recherche en biologie spatiale de ces dernières années. En effet, pour valider ce modèle il était nécessaire de regrouper des expertises permettant d'étudier conjointement, sur les sujets volontaires, un maximum de paramètres tels que le remodelage osseux, la structure musculaire, l'innervation somatosensorielle, l'autoregulation de la circulation cérébrale, la douleur lombaire,... Sur la première session d'immersion sèche de 3 jours

concernant 12 sujets, les scientifiques ont pu produire 12 publications permettant de définir globalement que l'immersion sèche est un bon modèle pour reproduire la symptomatologie rencontrée chez les spationautes lors de la phase précoce du vol. Ainsi l'immersion sèche devient un modèle de premier choix pour valider des contremesures permettant de limiter la mise en place de symptômes physiopathologiques liés au vol spatial. En effet après 3 jours d'immersion sèche apparaissent les premiers symptômes de déconditionnement cardiovasculaire et musculaire et les voies du remodelage osseux sont également perturbées. Ce modèle a pu également confirmer le rôle endocrine chez l'humain. [A partir de ces](#) travaux et [des](#) modélisations sur l'animal ont permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle une action sur cette phase précoce et rapide de modifications de la physiologie pourrait limiter les effets délétères du vol spatial sur la santé des équipages. Une deuxième campagne s'est achevée en 2019 pour tester une première contremesure, utilisée par une partie des équipages de l'ISS (brassards ou thigh cut-offs), afin de valider le modèle. De la même façon un regroupement de plusieurs équipes de recherche a permis une étude la plus exhaustive possible de l'efficacité et de la pertinence de cette contremesure. L'immersion sèche, installée à la clinique spatiale du MEDES, va entrer dans le catalogue des moyens mis à disposition par l'ESA pour la recherche biomédicale spatiale. Ce modèle pourra tout aussi être exploité comme un outil de recherche pour investiguer les effets de l'inactivité qui représente aujourd'hui une question majeure de santé publique. Il ouvre également des perspectives importantes pour l'étude des mécanismes conduisant à la modification des pressions intraoculaires et intracrâniennes qui sont sans doute à l'origine d'altérations de la perception lors du vol spatial qui s'ajoutent au désordre vestibulaire.

### **La perte osseuse des os non-porteur post vol**

En effet, le suivi post exposition au vol spatial avait permis de mettre en évidence que la perte osseuse des os porteurs (membres inférieurs) se compensait très lentement, la règle qui se dessinent prédisant qu'un temps de récupération acceptable est égal à deux fois la durée du vol (EDOS1). Et lors de ces 5 dernières années, cela a été également confirmé par des approches sur le modèle murin exposé au vol spatial (expérience BION M1) chez qui une perte osseuse sans récupération immédiate après le vol a pu être mise en évidence, de plus cette perte osseuse a pu être mise en relation avec une augmentation des mécanismes de résorption et une invasion graisseuse de la moelle osseuse, tissu contenant les cellules souches du système immunitaire entre autres. Lors du suivi post vol sur un temps plus long, il est apparu qu'une perte osseuse apparaissait 3 mois environs après le retour sur Terre dans les os non-porteurs (membres supérieurs) suggérant que des mécanismes moléculaires sont affectés par la microgravité après un retour à la normogravité puisque les marqueurs sériques de formation et de résorption osseuse diminuent. Cela ouvre de nouvelles perspectives de recherches évidentes, nécessitant des approches globales sur la durée après les vols spatiaux mais aussi relance l'intérêt de la modélisation chez l'animal pour comprendre ces phénomènes. Il s'agit là d'une découverte majeure.

### **Désordres métaboliques liés au vol spatial**

Le vol spatial se traduit par une réduction drastique de l'activité physique pouvant entraîner le développement de troubles métaboliques comme l'insulino-résistance ou les dyslipidémies dont le rôle est de plus en plus évident dans des pathologies liées à la sédentarité au sol (obésité, diabète, hypertension artérielle, ou comme facteur de risque de

psychopathologies). Les moyens proposés par la recherche en biologie spatiale sont décisifs dans la compréhension de ces mécanismes induits par la sédentarité puisque les sujets lors d'alitements ou d'immersion sèche et les équipages des vols spatiaux ont une réduction d'activité physique dans le dispositif expérimental. Ils permettent également d'étudier les mécanismes de récupération puisqu'après l'exposition à l'inactivité, les sujets retrouveront une activité nominale. Les équipages à ce titre représentent une population certes réduite mais toute particulière puisqu'il s'agit de sujets physiquement entraînés qui subissent lors des vols une réduction drastique de leur activité. Dans ce contexte, plusieurs protocoles pour analyser les voies du métabolisme chez ces sujets ont été mis en place ces dernières années et produisent une grande quantité de données qui permettront non plus d'avoir une analyse corrélacionnelle mais une analyse causale et contrôlée (les apports nutritionnels étant fixés par le protocole). Ces études métaboliques apportent et continueront d'offrir de nouvelles voies de recherche pour comprendre les mécanismes sous-tendant ces réponses métaboliques délétères des vols spatiaux de longues durées. Des travaux conduits sur la souris soumise au vol spatial (BION M1) ont permis de confirmer les perturbations métaboliques mesurées ou suspectées chez l'être humain, en particulier un métabolisme ralenti et une augmentation du stress oxydant. Il est à noter que ces expériences ont également démontré que le temps de récupération de ces paramètres est plus long que prévu initialement confirmant des travaux américains portant sur la fonction cardiovasculaire et les travaux français sur le tissu osseux.

### **Dégénérescence tissulaire et microgravité**

Le tissu osseux comme le tissu musculaire peut entrer en dégénérescence par des modifications phénotypiques des cellules qui le composent et/ou une invasion de cellule grasseuse (adipocyte). Ces mécanismes sont aujourd'hui au cœur d'une problématique de biologie et de médecine régénérative. Lors de ces dernières années les équipes françaises de recherche en biologie spatiale ont apporté des résultats importants grâce aux modèles de microgravité réelle ou simulés. L'expérience Adiposteo, conduite lors d'un vol SpaceX a permis de démontrer qu'un conditionnement pré-vol de cellules souche humaine par manipulation de la programmation mécanique est un nouveau moyen de contrecarrer les effets de la microgravité.

### **Infiltration grasseuse dans le tissu musculaire**

Comme dans la moelle osseuse, le tissu musculaire subit une infiltration grasseuse due à l'existence des progéniteurs adipocytaires qui ont été caractérisés dans les modèles de simulations microgravitaires chez l'être humain (alitement prolongé et immersion sèche) ou les rongeurs (suspension par le train postérieur). Des acteurs moléculaires ayant été mis en évidence, cela a permis de proposer de les cibler pour tenter de nouveaux modèles de contre-mesures dans le domaine spatial mais également dans le cadre de la médecine post-traumatique ou dans la sédentarité liée à l'âge.

### **La qualité de la réponse immunitaire est modifiée par le vol spatial**

S'il est admis que la réponse immunitaire en réaction à des agents pathogènes est affectée par le vol spatial, les mécanismes de la réponse immunitaire altérés par les différentes composantes du vol n'étaient que peu décrits. Par la

modélisation chez l'animal, il avait été démontré que l'immunisation en vol conduisait à l'expression d'une réponse immunitaire différente de celle induite au sol suggérant des altérations des mécanismes de la production des anticorps. La maturation des lymphocytes B, cellules productrices des anticorps, est effectuée dans la moelle osseuse. Lors de ces dernières années, l'effort a donc été porté sur l'analyse des modifications de la lymphopoïèse B induit par le vol spatial sur les souris provenant du vol BION M1. Comme pour les modèles sol de modification gravitaire, il apparaît des altérations qui pourraient entraîner une réponse immunitaire inadaptée comme cela est observé dans des conditions de stress socio-environnementaux. De plus, une altération des mécanismes de réarrangements des gènes qui codent la séquence protéique des anticorps a pu être mise en évidence confirmant, chez l'humain exposé au vol spatial, une modification drastique de la nature des anticorps produits et par conséquent une modification de la réponse immunitaire à l'exposition à des pathogènes dont il faudra tenir compte pour les vols de longue durée.

### ***L'impact du vol spatial sur le fonctionnement cérébral***

Si aujourd'hui les perturbations vestibulaires induites par une variation d'intensité de la gravité (microgravité et hypergravité) sont bien connues, il ne reste pas moins qu'une compréhension accrue de leurs conséquences sur l'exécution d'une action est toujours nécessaire. Dans ce domaine la modélisation chez l'animal a permis de mieux décrire les phénomènes par la réduction des moyens de compensations dont l'être humain est capable en fonction de son niveau d'entraînement préalable. Le modèle animal a également permis d'investiguer des modifications induites par le changement gravitaire à des niveaux cellulaires et moléculaires. Ainsi, l'hypergravité induit elle une modification de l'expression du génome dans l'hippocampe, zone cérébrale d'intégration des données contextuelles pour l'établissement de la mémoire des événements. Si un certain nombre de ces modifications sont semblables là aussi à celles observées lors d'un stress, seulement quelques-unes semblent spécifiques au changement gravitaire, ouvrant une voie de recherche sur le rôle des protéines codées par ces gènes dans les fonctions cérébrales.

### ***Physiologie végétale***

La capacité des plantes à assurer un port érigé a pris le nom de gravitropisme puisque l'axe de croissance du végétal suit la direction du vecteur gravitaire. Des travaux antérieurs, eux aussi financés par le CNES, avaient permis de définir que les racines des plantes pouvaient détecter des variations fines de la gravité (de l'ordre de  $10^{-4}$  g). Ces travaux se sont poursuivis pour montrer que les plantes étaient tout aussi voire plus sensibles à des phénomènes d'inclinaisons pour une intensité constante de gravité. Cette nouvelle donnée a pu être acquise grâce à l'interaction de chercheurs en physique et en biologie. Après plusieurs reports des expériences en vol, le programme consistant à caractériser les modifications de l'expression des protéines dans les plantes a abouti à la publication permettant ainsi de proposer une cartographie des cibles moléculaires et des voies de transduction affectées par le vol spatial. Ces travaux se sont poursuivis par la recherche d'une contremesure pour limiter certains impacts du vol spatial sur la croissance des végétaux. Par des approches moléculaires semblables, il a été montré que l'éclairage en lumière rouge pouvait réduire les effets du stress subit par la plante lors du vol spatial. Ces aspects sont également fondamentaux pour la survie des équipages car il faudra très vraisemblablement assurer la culture de végétaux en vol pour répondre aux aspects nutritionnels.

## **La question des contremesures reste entière**

Lutter contre les effets du vol spatial sur la physiologie et permettre un retour en bonne santé nécessite de développer des contremesures aux effets de la microgravité, des rayonnements et du confinement que subissent les équipages. Depuis maintenant presque trois décennies, des contremesures de type exercice ont été testées sans démontrer une efficacité globale. Mais depuis quelques années, des contremesures de type compléments alimentaires sont testées, dont ces dernières années des cocktails de différentes molécules connues pour agir sur les mécanismes délétères de l'oxydation cellulaire ou les fonctions énergétiques cellulaires. Les équipes françaises au travers d'études collaboratives ont pu montrer que si ces cocktails amélioraient un nombre important de paramètres physiologiques, leur action n'était sans doute pas assez complète pour assurer une protection parfaite des fonctions physiologiques.

Un espoir certain vient des travaux conduits sur la détermination des facteurs qui protègent les tissus de l'ours lorsque celui-ci hiberne et qui lui permettent de ne pas présenter de graves déficits suite à son inactivité de plusieurs mois. En effet, l'ours ne présente pas de perte de masse et de force musculaire ni de densité osseuse après 3 mois d'inactivité, contrairement à l'humain. Ainsi la prise en compte de la réponse à des stress environnementaux par des espèces vivants dans des conditions extrêmes a donc permis d'identifier une nouvelle voie pour une contremesure originale et efficace : un facteur sérique (dont la nature précise reste encore à définir) présent chez l'ours uniquement lors de l'hibernation est capable de stimuler la synthèse protéique de cellules musculaires humaines en culture, suggérant que ce facteur pourrait bloquer la dégénérescence musculaire. Une fois identifié ce facteur pourra être testé sur des modèles animaux pour évaluer son pouvoir de contremesure.

Enfin, le pouvoir radioprotecteur des contremesures doit être évalué sur des cellules en cultures afin d'évaluer leurs effets sur les mécanismes de réparations de l'ADN. C'était le but du projet Praxitele qui se poursuit avec le projet Bernadotte.

## **Instruments utilisés**

Les sciences de la vie et l'exploration humaine de l'espace utilisent des moyens spatiaux comme l'ISS, les capsules récupérables (vol Bion), et les vols paraboliques (ces derniers ont un intérêt pour qualifier des instruments de mesure utilisables pour les vols spatiaux) mais aussi des moyens sols comme l'alitement prolongé, l'immersion sèche, la station Concordia mais aussi la centrifugation pour l'être humain ou la suspension par le train arrière pour les modèles animaux pour mimer les effets de la microgravité, enfin des systèmes RPM permettant d'annuler le vecteur gravitaire ont été mis dans un système d'irradiation à Toulouse pour accueillir des modèles végétaux ou cellulaires (système MARS-SIMULATOR). Ces instruments ont été développés en étroite collaboration entre le CNES et les équipes de recherche impliquées dans les programmes de recherche. Par exemple, si l'immersion sèche a été entièrement développée à l'initiative du CNES, ce modèle répondait à la demande des scientifiques de trouver un moyen d'étudier chez l'homme les effets induit rapidement après la mise en place de la simulation de la microgravité.

## **Implémentation d'instruments de suivi et de diagnostic**

Un échographe a été monté dans l'ISS, et a pu être testé dans une configuration de suivi vasculaire des spationautes avec une commande depuis le sol par un médecin-imageur. Ce système a pour but d'évoluer pour mesurer d'autres paramètres en routine afin d'alimenter les bases de données recueillies sur les équipages et grâce à son pilotage à distance, il deviendra en cas de besoin un outil de diagnostic dans la perspective de vols de très longue durée ou d'établissement de présence humaine sur la Lune.

L'instrument de suivi cardiovasculaire cardiospace1 a été livré et a été opérationnel dans la Tiangong2 celui permettra un suivi longitudinal de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle des équipages de la station.

EveryWear est un assistant personnel numérique de collecte de données physiologiques et médicales des astronautes lors des missions spatiales (suivi nutritionnel, données des capteurs portés, questionnaires dynamiques, messagerie médicale,...). Il est installé dans l'ISS et a été développé par le CNES et MEDES. Il se présente sous la forme d'une application pour iPad et d'un serveur de transfert bord/sol. Cet outil s'enrichit de façon régulière depuis la mission PROXIMA de T. Pesquet. Il permet aussi d'autonomiser la gestion de la santé des astronautes.

#### **La visibilité des recherches spatiales :**

Comme les périodes précédentes, la communauté française a un très bon niveau, si le nombre de publications n'a pas augmenté, il se maintient et des articles à très fort impact ont été produits adressant des questions fondamentales de sciences de la vie ou de médecine en plus de répondre à des problématiques purement spatiales. Il est notable que le soutien du CNES permet la publication d'avancées conceptuelles dans les sciences de la vie (par exemple sur les invasions graisseuses des tissus, la réponse du végétal à l'inclinaison, les effets des radiations ou les mécanismes adaptatifs des espèces vivants en milieux extrêmes). Il s'agit de résultats dont les impacts scientifiques et sociétaux sont souvent tout aussi importants que ceux directement en lien avec la santé des équipages et l'exploration spatiale.

La biologie spatiale reste un domaine permettant une interaction forte entre le citoyen et les personnels de recherche, en témoigne les participations des chercheurs dans les fêtes de la science, musées de sciences et autres rencontres y compris en relation avec les sociétés locales d'astronomie. De plus, les tutelles des laboratoires mettent en avant ces recherches dans leur communication scientifique à destination des citoyens.

#### **Coopérations internationales :**

Celles-ci s'intensifient grâce aux moyens originaux mis en place par le CNES pour la biologie spatiale comme l'immersion sèche qui permettent aux équipes françaises impliquées dans ces programmes d'être plus attractives. **La stratégie de collaboration s'établit soit à l'initiative du CNES dans le cadre des accords généraux de coopération entre agences spatiales (avec la Chine ou la Russie par exemple) soit par l'intermédiaire de collaboration des équipes scientifiques impliquées dans les projets de recherches spatiales (avec les Emirats Arabes Unis).**

Cardiospace sera mis en place dans la station chinoise, l'échographe est également fonctionnel dans l'ISS depuis le vol de Thomas Pesquet.

Les collaborations internationales avec la Russie vont s'intensifier autour du vol BION M2 (MTB2) et de Cardiomed et au travers de l'étude du gravitropisme au niveau cellulaires en partenariat avec des équipes allemandes et du DLR. Une collaboration avec les Emirats Arabes Unis s'est également installée autour des allègements prolongés sur des aspects de biologie cellulaire et enfin une collaboration avec l'Australie dans le cadre des études des effets des radiations sur les cellules humaines.

La collaboration avec la Suède sur le modèle de l'ours hibernant est maintenant parfaitement installée et soutient une recherche de premier plan sur les mécanismes de maintien phénotypique musculaire.

## PERSPECTIVES

Pour maintenir un équipage en bonne santé pour assurer le bon déroulement de la mission, il est nécessaire de comprendre les bases de l'adaptation aux conditions de l'exploration spatiale, qui rappelons-le, est conditionnée par des contraintes de microgravité, de rayonnement et d'un confinement inhabituel et obligatoire. Pour conserver des capacités cognitives, immunitaires et motrices performantes chez l'être humain ; il est nécessaire de poursuivre l'étude des mécanismes physiologiques et des interactions des systèmes de l'échelle de l'organisme à celle de la cellule. Cela nécessite de collecter un grand nombre de données tant sur les sujets humains que sur les modèles animaux et végétaux, avant de mettre ces données en interrelations pour définir ou affiner des concepts régissant les mécanismes fondamentaux de la physiologie. Ces études ont pour but également d'assurer pour les équipages un retour à la vie terrestre dans les meilleures conditions possibles tout en limitant les perturbations physiologiques délétères pendant le vol. Les études des effets de la contrainte gravitaire doivent se poursuivre en incluant des aspects aujourd'hui peu étudiés comme la douleur, la mémoire et la prise de décision, mais aussi en poursuivant l'investigation sur la perception de la gravité tant dans le règne végétal que le règne animal. La mise en place d'un séminaire de travail pour augmenter la portée des travaux des équipes françaises par le partage des données, la méta-analyse et l'établissement de collaborations internationales. **Enfin, si aujourd'hui nous disposons des outils nécessaires pour étudier séparément les effets du confinement microgravité et rayonnement, il devient utile maintenant de trouver les moyens d'étudier les interactions potentiels de ces trois facteurs pouvant affecter le vivant.**

**Etude de physiologie végétale comprendre les mécanismes de réponses au stress des plantes exposées au vol spatial. Il est nécessaire de caractériser** l'action combinée des rayonnements cosmiques et de la microgravité sur le développement des plantes et cela sur un et plusieurs cycles de vie (générations) des plantes en mesurant principalement les effets liés au stress oxydatif, les impacts sur le cycle cellulaire, et les dommages sur l'ADN et ses mécanismes de réparation. Les recherches précédentes ont montré que le développement des végétaux, cultivés pour une consommation par les équipages, est altéré, ce qui risque d'avoir des conséquences sur la quantité et la qualité de



l'alimentation. Il est donc nécessaire de définir des plantes d'intérêt agronomique et déterminer (1) si elles restent propres à la consommation malgré les stress subis et qui induisent une forte accumulation de polyphénols, (2) et si elles sont capables de tenir « debout » et de pouvoir s'ancrer dans le sol. Il sera donc nécessaire de mettre au point des dispositifs permettant la production de végétaux dans le contexte de vol spatial, dispositif permettant de stimuler le gravitropisme pour assurer la croissance des plantes et leur fructification correctes (assurant des apports nutritionnels en adéquation avec les besoins des équipages).

**Nécessité de modéliser chez l'animal les changements gravitaires au sol pour faire de BION M2 (MTB2) une expérience de portée voire de rupture conceptuelle.** Pour mesurer leurs impacts sur les processus de cognition (mémorisation, consolidation des souvenirs et rappels des informations acquises) et de prise de décision ; mais aussi les atteintes possibles des fonctions cérébrales par modification de la régulation de la pression intracrânienne, facteur de risque impliqué dans des dysfonctionnements des fonctions cérébrales (de la perception à l'action). Pour établir les altérations moléculaires du déconditionnement musculaire, osseux, immunitaire, cardiovasculaire et cérébral, cette mission MTB2 ou BION M2 permettra également de mieux comprendre les mécanismes de mort ostéocytaire pouvant rendre compte de l'absence de récupération du squelette et ceux des infiltrations graisseuses engendrant la perte musculaire et les troubles métaboliques associés.

**Créer des jumeaux numériques aux astronautes.** Cette idée exploite les données déjà recueillies pour créer un modèle des effets osseux du vol spatial qui pourra être appliqué aux données particulières de chaque spationaute, puis la comparaison du modèle et des données recueillies post missions permettront de prédire la récupération (ou l'absence de récupération) propre à chaque sujet mais aussi de découvrir des spécificités propres à des individus dont les mécanismes de récupérations s'éloignent de ce modèle.

**Mesurer les effets immunitaires de l'isolement/confinement sur l'être humain (expériences ESA/Concordia).** Les effets biologiques induit par le confinement sont facilement modélisables chez l'animal de laboratoire mais complexes dès qu'il s'agit de sujets humains. Pour traiter cette question, la base antarctique Concordia est parfaitement adaptée. Aujourd'hui les études sur le système immunitaires sont bien avancées grâce à la facilité d'accès à ce dernier chez l'humain. C'est pourquoi, ce type d'étude est soutenu par l'ESA qui a retenu un projet franco-allemand.

**Le microbiote intestinal est aujourd'hui un sujet d'étude important** car celui-ci semble avoir un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'individu, cependant celui-ci est particulièrement sensible au stress, et en cela il pourrait participer au déconditionnement immunitaire observé lors des vols spatiaux. Les impacts de la microgravité et du confinement, deux facteurs de stress présents lors des vols spatiaux, seront testés sur la nature du microbiote en lien avec les modifications du système immunitaires, au travers d'une collaboration franco-américaine. Le groupe de travail sera vigilant dans ce domaine à assurer la mise en relation d'équipes partageant ce type d'approches comme dans les autres domaines de recherche telles que les recherches concernant le métabolisme .

**Poursuivre l'étude de l'impact des rayonnements spatiaux sur les mécanismes de réparation de l'ADN** sur cellules d'origine humaine (Projet mettant en jeu l'exploitation de ballons sonde).

**Poursuivre l'identification des molécules issues de la biodiversité pouvant apporter des connaissances fondamentales et appliquées au déconditionnement physiologique** subi lors de l'exploration spatiale par l'identification moléculaire des facteurs sériques produits par l'ours hibernant ayant un effet protecteur contre le déconditionnement musculaire

**Poursuivre la recherche de contremesures efficaces** contre les effets précoces du vol spatial par une collaboration des équipes sur les modèles humains et animaux afin de caractériser l'ensemble des effets (métaboliques, hormonaux, musculo-squelettiques, cardiovasculaire, neuronaux et immunitaires), en se focalisant sur des contremesures « spatialisables » et peu chronophage pour les équipages. Développer de nouvelles approches de type exercice physique ayant moins d'impacts possibles sur la dépense énergétique. Dans ce domaine, **Développer la collaboration** des équipes françaises en proposant des analyses multifactorielles avec les moyens spécifiques de microgravité simulée qui représentent des modèles uniques de déconditionnement rapides et contrôlés des fonctions physiologiques.

Si les mécanismes de l'infiltration graisseuse du muscles sont bien étudiés aujourd'hui, **le rôle du tissu conjonctif** a été en partie délaissé, cet aspect fera partie des projets à venir puisque celui-ci souvent présenté comme un simple tissu de soutien est particulièrement important dans la physiologie des tendons et de l'enthèse.

Il reste à comprendre les mécanismes précoces du déconditionnement musculaire ou cardiovasculaire pouvant rendre compte d'un processus qu'il paraît difficile à ralentir ou à stopper.

Poursuivre l'acquisition de données et l'apport de **nouveaux instruments de mesures** (échographe à haute fréquence d'imagerie) dans l'ISS auprès des équipages en accompagnant et incitant les équipes françaises à participer aux appels à projets de l'ESA.

**Redéfinir les axes de recherches en neurosciences en prenant en compte les fonctions cognitives, les systèmes de perceptions sensorielles, la gestion émotionnelle** au niveau comportemental mais aussi au niveau des réseaux neuronaux centraux et végétatifs, de leur reprogrammation et du couplage neurovasculaire.

**Les études de biologie cellulaire et moléculaires se poursuivront pour disséquer les mécanismes d'adaptation aux conditions du vol spatial** (réponses cellulaires aux radiations et aux changements gravitaires) et comme moyen de validation de contremesure (facteurs sérique provenant d'ours).

Insister sur les modèles de **récupération post exposition au vol spatial** pour assurer la santé des futurs équipages après leurs missions. Pour le vol Bion M2 (MTB2), les équipes françaises proposent une augmentation du temps de récupération (au moins égale au temps de vol) pour valider les hypothèses émises à la suite du premier vol, mais aussi de **focaliser une recherche par une approche méta-omique de l'expression du génome des modifications épigénétiques et post-transductionnelles** sur le plus grand nombre d'organes possible afin de cartographier les

régulations métaboliques inter-organes (muscle, foie, tissu adipeux, rate, pancréas, etc.). Enfin une focalisation sur le cerveau par ces approches permettrait de définir les potentielles modifications des fonctions cérébrales de la perception à l'action motrice ou cognitive. Les hypothèses liées aux changements gravitaires seront aussi adressées sur la plateforme d'hypergravité.

Mettre en place une recherche permettant de **proposer aux équipages des exercices en réalité virtuelle** pour agir sur le maintien de la perception de l'environnement.

**Les perspectives énoncées ci-dessus peuvent se regrouper sous une liste de recommandations réduites :**

- Accroître les performances des vols de modèles animaux (MTB2/ESA) avec une nécessaire synergie avec les études chez l'Humain
- Développer les moyens d'exposition pour la Radiobiologie sur l'ensemble des modèles (cellules animaux végétaux)
- Poursuivre le développement de méthodes innovantes d'investigation du vivant (échographie à haute résolution pour l'humain et l'animal, réalité virtuelle, analyse à haut débit, utilisation de l'intelligence artificielle dans l'analyse des données et le suivi individuel des équipages)
- Intégrer l'environnement de vie dans le traitement des données pour adopter un suivi individualisé des sujets des équipages et
- Tester des outils du support vie pour en définir les effets biologiques

<b>priorité</b>	<b>observations</b>	<b>Question scientifique</b>	<b>Cadre éventuel</b>
PO	Immersion sèche Alitement prolongé (Bed rest)	Phase précoce de l'adapatation à l'espace Recherche de contremesure efficace	ESA Collaborations de recherche
PO	Modèles animaux Modèles végétaux	Bases cellulaires et moléculaires de l'adapatation au vol spatial	MTB2 (ESA/Russie) Flumias (DLR)
Moyen terme	Préparation de l'exploration humaine	Adaptation du végétal comme source alimentaire Radiobiologie Outils diagnostic/suivi (cardioméd cardioespace echo) Suivi post-mission Perturbations cognitives	DLR/ESA ESA/Australie ESA/Chine/Russie ISS/ESA/NASA
Long terme	Exploration humaine	Support vie / Environnement Prise de risque / intelligence artificielle	