

Apolline BRIATTE

La recherche clinique spatiale :

Quels sont les enjeux de la recherche médicale dans la station spatiale internationale ?

Sous la Direction de Mme Evgeniya BABYKINA

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

2020 – 2021

Parcours Recherche Clinique

Composition du jury :

Mr Julien DEJONCKHEERE, Président de Jury

Mme Evgeniya BAYKINA, Professeure des Universités

Mme Sara FRADE, coordinatrice d'études cliniques au CHU de Lille

Date de la soutenance : jeudi 1^{er} juillet 2021

Sommaire

Sommaire	1
Remerciements	2
Glossaire	3
I. Introduction	5
II. La recherche clinique et la station spatiale internationale : cadre général	7
III. Réalisation des essais dans l'espace	17
IV. Comparaison des réglementations entre la recherche terrestre et spatiale.	35
V. Étude de terrain et analyse	39
VI. Discussion	53
VII. Conclusion	57
Bibliographie	59
Table des illustrations	62
Table des tableaux	62
Annexes	64

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Mme Babykina Evgeniya, professeure à l'ILIS pour son aide et ses conseils à la rédaction de ce mémoire. Je la remercie également pour sa grande disponibilité et ses retours rapides à chacune de mes interrogations.

Sara, je te remercie pour ta bienveillance, ta confiance et tes conseils qui m'ont permis d'apprendre un métier passionnant. Merci également d'avoir accepté d'être membre de mon jury et d'avoir relu ce mémoire.

Je remercie également l'ILIS et l'ensemble de ces enseignants pour ces 5 années d'études à vos côtés, l'enseignement fût parfois long et riche d'épreuves mais j'exerce aujourd'hui grâce à vous un métier que j'apprécie chaque jour un peu plus.

Merci également aux répondants de mes entretiens individuels, en particulier au Dr Beck de la clinique de MEDES qui m'a accordé beaucoup de son temps et de son énergie.

Papa, maman, merci infiniment. Tout au long de mon cursus, vous m'avez toujours soutenu, encouragé et aidé. J'espère que vous trouverez dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de vos efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

A toi mon amour, merci pour tout. Ton soutien inconditionnel tout au long de ce master a, j'en suis certaine, largement contribué à l'aboutissement de ce mémoire.

Enfin, je remercie mes amies Perrine, Iris, Bertille, Sabrina, Rima, Céline et Cylia pour ces années de fac incroyables ainsi que le soutien dans les moments difficiles. Je retiens surtout vos rires et vos folies.

Glossaire

AMM	Association Médicale Mondiale
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CFR	<i>Code of Federal Regulation</i> (code de réglementation fédéral)
CNES	Centre National d'Etudes Spatiales
CNIL	Comité Nationale d'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSA	<i>Canadian Space Agency</i> (Agence spatiale canadienne)
CSP	Code de la Santé Publique
EAC	<i>European Astronaut Centre</i> (Centre européen des astronautes)
EI	Événement Indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
ESA	<i>European Space Agency</i> (Agence spatiale européenne)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (administration des denrées alimentaires et des médicaments)
IMC	Indice de Masse Corporelle
IND	<i>Investigational New Drug</i> (nouveau médicament expérimental)
IRB	<i>Institutional Review Board</i> (conseil d'examen institutionnel)
ISS	<i>International Space Station</i> (Station spatiale internationale)
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i> (Administration nationale de l'aéronautique et de l'espace)
NDA	<i>New Drug Application</i> (demande de nouveau médicament)
RGPD	Règlement général sur la Protection des Données
SSA	Service de Santé des Armées

*« L'Univers est une machine à faire de la
conscience »
Hubert Reeves.*

I. Introduction

Depuis les débuts de l'Humanité, l'Univers a toujours fasciné l'Homme. Nous sommes désormais capables, grâce à des moyens techniques et humains importants, de voir, de comprendre, d'apprendre des choses jusqu'alors impensables sur le fonctionnement de notre Univers.

La station spatiale internationale, ou ISS (*International Space Station* ou Station spatiale internationale) est de nos jours au cœur de la recherche scientifique spatiale, et notamment la recherche clinique spatiale.

La recherche clinique comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches apparaissent comme indispensables pour mieux comprendre et/ou mieux traiter les maladies, ainsi que pour identifier les facteurs de risques potentiels (INSERM, 2021).

La recherche clinique spatiale est donc l'ensemble des études réalisées dans l'espace dans l'objectif d'accroître nos connaissances de ce milieu où règne l'impesanteur.

La recherche clinique spatiale est une spécificité de la recherche clinique, avec ses contraintes, ses objectifs propres et ses limites.

L'exploitation de l'ISS au travers de ces essais cliniques spatiaux a un double objectif : il s'agit ici de mieux comprendre les effets de l'impesanteur sur le corps humain, mais également d'apprendre à limiter ces effets pour permettre de futures longues missions spatiales.

La recherche clinique dans l'ISS est particulière de par l'environnement. La station, en orbite autour de la Terre, devient alors un terrain de recherche impliquant de nombreuses adaptations, que ce soit sur le nombre de participants aux études, sur la méthodologie de l'étude, la récolte de données ou encore les examens réalisables dans l'espace.

Nous aborderons alors dans ce mémoire la problématique suivante : quels sont les enjeux de la recherche médicale dans la station spatiale internationale ?

Afin de répondre à cette question, nous définirons dans un premier temps le cadre général de la recherche clinique actuelle avec son histoire et ses réglementations, puis nous évoquerons la station spatiale internationale. Nous verrons ensuite comment se déroulent les essais dans la station, la réglementation qui s'applique, la récolte des données et les enjeux que cela soulève.

Nous étudierons ensuite les essais actuellement en cours dans l'espace et leurs intérêts, ainsi que l'objectif général de la recherche clinique spatiale. Nous comparerons dans une troisième partie la réglementation française à la réglementation qui s'applique dans l'espace pour ces essais cliniques dans l'ISS.

Afin de concrétiser ce mémoire et d'avoir le point de vue d'experts dans le domaine, des entretiens semi-directifs avec des professionnels de la recherche clinique spatiale ont été menés dans l'objectif de comparer la théorie et la pratique. Nous détaillerons et analyserons ce qui est ressorti de ces entretiens dans cette quatrième partie. Finalement, une critique de ces essais sera réalisée, tant sur le plan pratique que réglementaire.

II. La recherche clinique et la station spatiale internationale : cadre général

1) La recherche clinique

La recherche clinique est au cœur de l'actualité mondiale depuis quelques années. La médiatisation autour des essais cliniques n'a jamais été aussi importante qu'en 2020-2021 avec la crise sanitaire de la COVID-19. Nous sommes face à l'un des enjeux majeurs de ce début de siècle : la course au remède et à la vaccination contre le coronavirus.

Cependant, la recherche clinique est une pratique courante et ancienne. Revenons plus en détail sur les débuts de la recherche clinique.

a) Histoire

En août 1947, le tribunal de Nuremberg, chargé de juger les médecins nazis pour les atrocités commises dans les camps lors de la seconde guerre mondiale, a établi le Code de Nuremberg. Il s'agit du premier texte international qui dicte les règles des expérimentations menées sur l'Homme (Halioua, 2017).

Les premiers fondements de la recherche clinique actuelle datent de la déclaration d'Helsinki de 1964 par l'Association Médicale Mondiale (AMM). Cette déclaration complète le code de Nuremberg. Elle évoque les principes éthiques pour toute recherche impliquant la personne humaine (Anon., 2017).

Depuis sa première version, la Déclaration d'Helsinki a été révisée à sept reprises.

La dernière version date d'octobre 2013. L'objectif de ces changements est d'améliorer la protection des participants aux essais, les essais sont ainsi de plus en plus réglementés.

Le Déclaration d'Helsinki décrit les principes et conduites des médecins et participants à la recherche clinique, il s'agit d'une recommandation mondiale.

Elle a été une référence dans la construction des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de la réglementation de la recherche clinique dans de nombreux pays dont la France (Poisson, 2001).

b) Réglementation

A partir des principes de bases définis par le code de Nuremberg, puis la déclaration d'Helsinki et enfin les BPC, la France a établi ses lois et réglementation pour l'encadrement de la recherche clinique.

Aujourd'hui, la législation française en matière de recherche clinique est la loi Jardé, votée en 2012. Elle encadre la recherche biomédicale et garantit la protection des participants à la recherche.

Historiquement, la loi Huriot Seresclat (dite « loi Huriot ») avait été votée en 1988. Elle définissait la recherche clinique comme une « atteinte au corps des personnes qui s'y prêtent dans une finalité autre que thérapeutique ». La loi Huriot a été revue par la loi de Santé Publique en 2004, puis par la loi Jardé en 2012, elle-même modifiée en juin 2016 et mise en application en novembre 2016 (Heron, 2020), toujours dans l'objectif de protéger le patient et ses données.

La notion de consentement éclairé apparaît dans la loi de Santé Publique et fait état qu'« aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information » sur l'essai clinique (Chappuy, 2012).

La loi Jardé classe les essais cliniques en plusieurs catégories : interventionnelle et non interventionnelle en fonction de leurs niveaux de risque et du degré d'intervention pour les participants.

Nous pouvons ainsi retrouver les catégories d'études suivantes :

- Catégorie 3 : il s'agit ici de recherche non interventionnelle, prospective. La pratique courante de soin est inchangée. La non-opposition du patient doit être notifiée dans son dossier patient.
- Catégorie 2 : il s'agit ici de recherche dite à risques et contraintes minimales pour le participant. Ce sont des recherches hors médicaments, avec une faible modification de la prise en charge du patient (par exemple de l'ajout d'une prise de sang, d'un questionnaire etc...). Les arrêtés de 2018 donnent une liste précise des interventions correspondant à cette catégorie d'étude. Le consentement écrit et éclairé du patient (ou son représentant légal) est

obligatoire pour cette catégorie de recherche. La souscription d'une assurance par le promoteur de l'étude est également obligatoire pour cette catégorie de recherche.

- Catégorie 1 : il s'agit ici des recherches interventionnelles. Le patient reçoit une prise en charge différente des soins courants (par exemple les recherches sur un médicament expérimental, une nouvelle technique de chirurgie etc...). L'assurance souscrite par le promoteur et le consentement éclairé du patient (ou son représentant légal) sont également obligatoires (Heron, 2020). Cette catégorie d'étude doit également obtenir l'accord de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Qu'importe la catégorie de l'étude, l'essai doit être validé par un Comité de Protection des Personnes (CPP). Il s'agit d'un regroupement de cinq disciplines différentes : biomédical, éthique, sociologie, psychologue et juridique.

L'objectif du CPP est d'assurer la protection des participants et le respect de la législation en vigueur.

Toutes les catégories d'études doivent également obtenir l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ou suivre une méthodologie de référence (Heron, 2020).

A noter que les catégories 2 et 3 doivent informer l'ANSM de l'étude, mais aucune autorisation de l'ANSM n'est nécessaire.

La Figure 1 reprend les démarches réglementaires en France pour les différentes catégories d'essai clinique.

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET



Contact utile : promoteur.inserm@inserm.fr

Figure 1 - Démarches réglementaires selon la catégorie d'étude (Source : INSERM)

c) Spécificités en recherche clinique

Au-delà de ces aspects réglementaires qui concernent tous les essais cliniques conduits en France et dans le monde, il existe des spécificités complémentaires pour certains types d'essais.

Nous pouvons par exemple citer la recherche clinique militaire appelée recherche clinique du Service de Santé des Armées (SSA), la recherche clinique conduite sur les femmes enceintes ou encore la recherche clinique spatiale.

- Recherche clinique militaire :

Les objectifs de la SSA sont de développer des travaux de recherche clinique qui sont centrés sur des domaines du soutien opérationnel des forces (C. Verret, 2015).

Les activités de recherche clinique militaire ont débuté très tôt, nous recensons en effet le premier essai clinique en 1747 : James Lind, médecin militaire britannique, a montré l'efficacité des agrumes dans le traitement du scorbut.

La recherche clinique militaire a ensuite évolué selon la même réglementation que la recherche clinique traditionnelle, notamment avec la nette avancée due au procès de Nuremberg en 1947 (C. Verret, 2015).

Les axes de recherche des programmes de recherche militaire sont centrés sur le personnel militaire et ses capacités. On peut par exemple citer des essais sur la gestion de la fatigue, les états de stress et leurs conséquences, la tolérance au port de charges lourdes etc... (Armées, 2021).

La recherche clinique militaire est principalement réglementée et guidée par des instructions et directives, ces dernières suivent le Code de la Santé Publique et les BPC.

Les aspects pratiques de la recherche clinique militaire sont également très ressemblants à la recherche clinique traditionnelle avec par exemple la nécessité d'une réunion de mise en place, la signature de convention, la création d'un classeur investigateur, les comités de surveillance etc.

Le CPP et l'ANSM si besoin valident et suivent donc tout essai clinique militaire.

- Recherche clinique chez la femme enceinte

Concernant les essais cliniques menés chez la femme enceinte, ils constituent une spécificité du fait de la réglementation très stricte et des questions éthiques que cela soulève. Cette recherche reste néanmoins indispensable afin d'étudier la pharmacocinétique lors de la grossesse et les conséquences sur le développement embryonnaire.

C'est en 1960, 10 ans après l'écriture du Code de Nuremberg, que la mention de recherche sur les « populations vulnérables », incluant ainsi les femmes enceintes, fait son apparition pour la première fois dans les textes de loi.

Nous retrouvons par la suite, dans la déclaration d'Helsinki la mention suivante : « La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté ».

Cet aspect de la déclaration d'Helsinki figure aujourd'hui dans la loi française depuis la Loi de Santé Publique de 2004 (PLACE, 2017).

Nous pouvons donc souligner ici l'existence de domaine de recherches parfois très spécifiques et pour lesquels des institutions et réglementations ont été mises en place. Nous allons maintenant aborder une autre spécificité, il s'agit de la recherche médicale dans la station spatiale internationale (ISS).

Pour commencer, nous présenterons l'ISS et ses missions.

2) La station spatiale internationale

a) Contexte et création de l'ISS

La station spatiale internationale, ou ISS, est un laboratoire de recherche en orbite autour de la Terre dont la construction a débuté en 1998 pour s'achever en 2011, pour un coût total d'environ 150 milliards de dollars.

Cinq agences spatiales, regroupant quinze pays, ont collaboré à la création de l'ISS. Nous pouvons par exemple citer la NASA ou encore les Agences Spatiales Russe (Roscosmos) et Européenne (ESA). Cette collaboration internationale a donc eu lieu dans un contexte d'après-guerre froide, époque où une véritable course à la conquête spatiale motivait les ambitions des États-Unis et de l'URSS.

L'ISS mesure dans sa configuration actuelle 110 mètres de long et 74 mètres de large, 30 mètres de hauteur et environ 420 tonnes. L'impesanteur, c'est-à-dire l'absence de gravité terrestre, y règne. Elle est en orbite autour de la Terre à environ 350 km d'altitude. Elle peut accueillir jusqu'à six spationautes en même temps. Les équipages se relaient pour des missions de six mois en moyenne (Decourt, 2017). L'ISS est habitée en continue depuis le 2 novembre 2000.

Nous retrouvons dans la Figure 2 - Plan de l'ISS et origines des différents modules un schéma de l'ISS dans sa configuration actuelle. Les différents modules sont présentés selon les agences spatiales qui les financent.

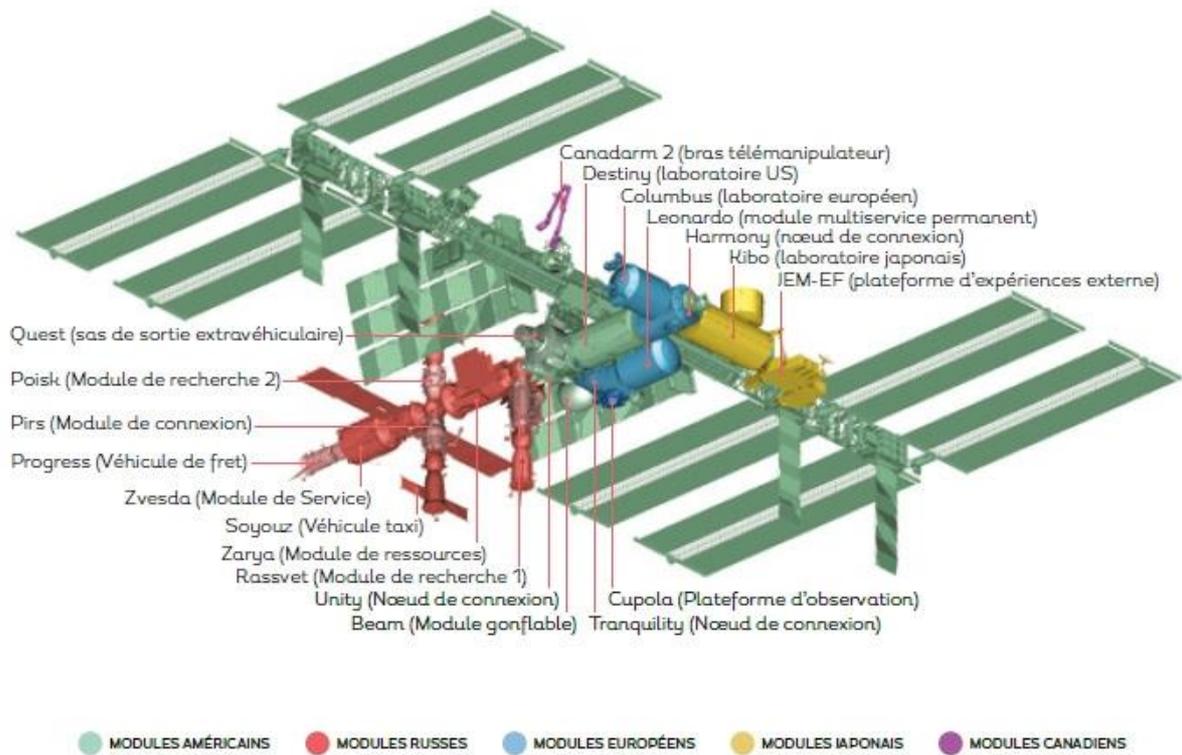


Figure 2 - Plan de l'ISS et origines des différents modules

Durant ces missions, les spationautes ont différentes tâches à accomplir afin d'exploiter au maximum l'ISS et d'en tirer des bénéfices pour la connaissance scientifique mondiale.

b) Exploitation de l'ISS

Nous pouvons articuler l'exploitation de l'ISS autour de deux axes : les découvertes scientifiques et les futures explorations spatiales.

Depuis son lancement, l'ISS a permis d'effectuer plus de 2 500 travaux de recherche dont plus de 2100 ont abouti à une publication scientifique (Anon., 2020).

Les futures explorations spatiales

La première des expériences qu'a permis la station spatiale internationale fût l'étude de l'impesanteur sur le corps humain. Il s'agit ici d'une question essentielle pour les futures missions habitées et permet de nous rapprocher des vols spatiaux vers Mars par exemple. L'exploitation de l'ISS est l'une des recherches scientifiques les plus onéreuses à l'heure actuelle. Le travail fourni par les spationautes reste cependant indispensable, les conditions d'impesanteur étant impossibles à reproduire à l'identique sur notre planète.

Découvertes scientifiques

Concernant les découvertes scientifiques et effets indirects transposables sur Terre, nous pouvons notamment aborder les points suivants :

L'ISS possède un bras télémanipulateur qui a permis d'assembler les différents composants de la station, c'est un outil qui a permis de réaliser des tâches d'assemblages souvent très minutieuses. Nous lui retrouvons aujourd'hui une application indirecte dans la chirurgie du cerveau, le robot permettant des gestes précis et délicats. Combiné à une imagerie par résonance magnétique, ce robot permet des interventions jusqu'alors inenvisageables par un geste humain (Robinson, 2015).

La télémédecine, ainsi que les examens à distance (échographie notamment) ont pareillement pu être développés grâce à l'ISS.

Des méthodes de traitements de l'eau pour la rendre potable ont également pu voir le jour grâce aux missions spatiales et le défi qu'elles représentent en termes de ressources à emporter. Ces systèmes de filtration sont aujourd'hui utilisés lors de catastrophe naturelle ou dans les pays pauvres sans accès à l'eau courante (Robinson, 2015).

La recherche menée dans l'ISS peut également avoir parfois des effets plus directs sur la médecine terrestre.

L'absence de gravité a notamment permis de tester un traitement du laboratoire AMGEN contre l'ostéoporose, défini comme une perte de densité osseuse chez les femmes. La perte de densité osseuse étant une conséquence de l'impesanteur. Ce même laboratoire a aussi testé un médicament contre la diminution de la masse musculaire, encore une fois due à l'impesanteur.

Nous citerons également dans la partie « retombées attendues des essais en cours » différentes avancées qui sont aujourd'hui en voie d'être mises en place grâce à la recherche en cours dans l'ISS.

Nous le voyons ici, les applications et bénéfices de la station spatiale internationale sont donc nombreuses, il existe également des découvertes en génétique ou virologie, mais l'objectif n'est pas ici de faire une liste exhaustive des découvertes réalisées grâce à l'exploitation de l'ISS et à sa fonction de laboratoire médical.

Après avoir vu les spécificités réglementaires de la recherche clinique militaire et la recherche chez la femme enceinte, puis une présentation générale de l'ISS et des objectifs de son exploitation, nous allons désormais aborder en quoi la recherche clinique spatiale comporte-t-elle des spécificités à la fois réglementaires mais aussi pratiques.

III. Réalisation des essais dans l'espace

1) Réglementation

La station spatiale étant en orbite autour de la Terre, elle se situe en zone internationale. Une question survient alors : quelle est la réglementation applicable pour ces essais cliniques spatiaux ?

L'objectif premier des missions spatiales étant d'améliorer les connaissances scientifiques sur de nombreux sujets, des protocoles expérimentaux sont mis en place dans l'ISS par les agences spatiales internationales.

La NASA s'engage afin de respecter l'intégrité scientifique de ces essais dans le rapport officiel intitulé « NASA Guidelines for promoting scientific and research integrity » de Juin 2018.

Ces recommandations s'appliquent à tous les partenaires de la NASA ou programme en partie ou entièrement financé par la NASA. Les missions de l'ISS sont donc incluses et guidées par ces recommandations (Scientist, 2018).

Nous pouvons souligner ici que ce ne sont pas des lois ou règlements, il s'agit de simples recommandations, qu'il est conseillé de suivre afin de respecter une certaine éthique. Les agences spatiales internationales qui choisissent de réaliser une étude hors de ces recommandations ne subissent donc aucune sanction de la part de la NASA.

Les principes de base de ces recommandations sont les suivants : une recherche lorsque cela est nécessaire ; éviter les conflits d'intérêts, la falsification, le plagiat ; un partage des résultats des recherches, agir avec éthique et transparence que ce soit sur la communication des méthodes ou des résultats, et enfin l'utilisation d'un comité d'éthique si nécessaire (Scientist, 2018).

Ces principes de la NASA sont amenés à évoluer, tout comme les BPC, au grès de l'évolution des techniques et méthodes de soins courantes. Ainsi, lorsque les lois, règlements américains, ou directives internationales sont modifiés, les recommandations de la NASA évoluent elles aussi (Scientist, 2018).

L'objectif de ces recommandations est de préserver au maximum la qualité des données collectées lors des essais tout en respectant les principes éthiques de la recherche clinique.

Pour cela, tout comme en recherche clinique conventionnelle, les compétences du personnel travaillant pour les études cliniques spatiales sont strictement vérifiées. Toutes les recherches menées ou supportées financièrement et humainement par la NASA doivent suivre la réglementation contenue dans les deux rapports suivants : « 14 Code of Federal Regulations (CFR) Part 1230 » et « 45 CFR Part 46, Protection of Human Subjects and NPD 7100.8E and NPR 7100.1A ». Ces documents sont disponibles sur le site du gouvernement américain (<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>).

La recherche clinique spatiale suit donc la réglementation des États-Unis.

Toutes les études menées par la NASA sont revues par un IRB (*Institutional Review Board*), qui correspond à notre CPP en France. Notons que les études spatiales sont vues uniquement par l'IRB du Johnson Space Center qui se situe à Houston, il s'agit d'un IRB regroupant à la fois des médecins et des physiciens, cela permet d'avoir un double avis sur la question et ce qui est concrètement réalisable dans l'espace. L'IRB s'assure donc que le projet de recherche respecte l'éthique, est sûr et équitable pour les participants.

Les directives de la NASA et la réglementation des deux documents préalablement cités ressemblent fortement à la réglementation française et aux BPC : l'étude est revue par un comité d'éthique, le participant doit signer un consentement écrit qu'il peut retirer à tout moment s'il le souhaite, les données sont strictement confidentielles et protégées.

Nous pouvons cependant remarquer plusieurs éléments qui sont spécifiques aux essais cliniques spatiaux dans le Tableau 1 - Spécificités réglementaires des essais cliniques spatiaux

Tableau 1 - Spécificités réglementaires des essais cliniques spatiaux

	Dans l'ISS	Sur Terre
Obligation de mener la recherche en test pré-clinique	Oui	Non
Système de transfert de données par réseau satellite	Oui	Non
IRB spécifique	Oui	Non
Données cliniques spécifiques à l'étude accessibles pour le médecin en cas de besoin diagnostic	Oui	Non
Tous les événements indésirables de l'étude doivent être reportés à l'IRB et la NASA	Oui	Non
Études cliniques avec plusieurs objectifs principaux	Oui	Non
Participation possible à plusieurs essais simultanément	Oui	Possible selon l'étude
Un médecin non-investigateur de l'étude peut arrêter la participation de son patient	Oui	Non

Notons qu'en termes de réglementation des essais cliniques spatiaux, ce sont les institutions étasuniennes qui sont prises en compte car la NASA est une entreprise américaine. Ainsi, c'est la loi et le système américain qui prévalent sur les autres nations participant à la recherche financée partiellement ou totalement par la NASA.

L'ensemble de la réglementation américaine en matière de recherche clinique se trouve dans le « Code of Federal Regulations », mis à jour annuellement (US Government, 2021).

Nous ne nous attarderons pas sur les spécificités de la loi américaine dans cette partie puisque les différences entre la réglementation française et la réglementation étasunienne (et donc appliquée dans l'espace) seront détaillées dans un tableau en partie IV du présent mémoire.

Après avoir vu les recommandations de la NASA en matière de recherche clinique spatiale, nous allons désormais aborder les spécificités techniques et pratiques de ces essais dans l'ISS.

2) Spécificité des essais spatiaux

Réaliser un essai clinique dans l'espace comporte quelques spécificités à la fois organisationnelles mais aussi pratiques, nous parlerons notamment des essais pré-cliniques et des modalités de la récolte de données.

Essais pré-cliniques

Tout essai réalisé dans l'espace doit avoir été préalablement réalisé sur Terre. Pour cela, il existe deux solutions : soit l'essai a été réalisé dans différents centres d'investigation clinique classique, dans le cadre d'un programme de recherche ayant un intérêt sur Terre également, ou alors un essai pré-clinique est réalisé dans une clinique spatiale, par exemple la clinique de MEDES au CHU de Toulouse.

Nous reviendrons plus en détail sur les essais pré-cliniques dans la partie 5.a de ce mémoire.

L'intérêt de réaliser uniquement des essais déjà réalisés sur Terre est de pouvoir parer les éventuels biais liés à l'espace : nous savons quels effets l'essai a sur les participants et nous cherchons ainsi uniquement à mesurer l'effet de l'impesanteur lors de l'essai dans l'ISS.

Récolte de données

Les essais cliniques spatiaux nécessitent également des modifications de la pratique courante de la recherche clinique en matière de récolte de données. En effet, lors de la mission spatiale, les équipements à bord sont spécifiques et limités. Le recueil de données attire pareillement notre attention de part à la fois l'absence de personnel de recherche clinique à bord et la distance entre la station et le bureau de la NASA, décisionnaire de ces essais.

Nous allons donc désormais discuter de l'aspect pratique de la réalisation d'essais dans l'espace avec les essais pré-cliniques, puis le fonctionnement de la collecte de données dans l'espace.

3) Comment sont réalisés les essais spatiaux ?

Maintenant que nous avons vu l'aspect réglementaire des essais cliniques spatiaux, il convient d'aborder l'aspect pratique des essais dans l'ISS. Pour cela, nous aborderons la phase des études pré-cliniques, puis nous verrons quel matériel est utilisé et comment les données sont récoltées.

a) Clinique spatiale (MEDES) : essais pré-cliniques

La clinique de MEDES a ouvert en juin 1996 dans les locaux du CHU de Toulouse. Elle a obtenu l'approbation du Ministère de la Santé et de l'ANSM afin de mener des expériences biomédicales sur des volontaires sains (MEDES, 2021).

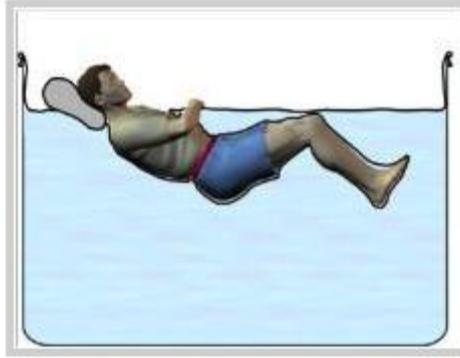
Elle peut accueillir jusqu'à 14 volontaires simultanément. La clinique de MEDES est en partenariat avec le CNES (Centre National d'Etudes Spatiales), mais aussi les universités de Toulouse.

Elle a déjà permis la réalisation de nombreuses études cliniques portant par exemple sur les effets physiologiques de l'inactivité physique (immobilisation lors des longs vols d'avions), effets des médicaments sur la vigilance etc.... Grâce à sa proximité avec le CHU de Toulouse, tous les examens nécessaires aux études peuvent y être réalisés.

Équipement spécifique aux essais de la clinique de MEDES

La clinique possède des équipements spécifiques pour la réalisation d'essais pré-cliniques spatiaux :

- Les bacs à immersion sèche (Figure 3) cela permet de reproduire au plus proche les conditions de l'impesanteur sur Terre.



Position du corps dans le bac à immersion sèche

Figure 3 - Représentation d'un bac à immersion sèche

Il s'agit d'une immense baignoire recouverte d'une bâche parfaitement imperméable afin que le sujet soit au sec lors de l'expérience.

- Centrifugeuse à bras courts (Figure 4) : elle permet de créer notamment une gravité artificielle par centrifugation : l'intérêt de recréer une gravité permettrait de prévenir les effets de l'impesanteur sur le corps humain



Figure 4 - Centrifugeuse à bras courts

La clinique possède également d'autres équipements spécifiques permettant la réalisation d'études liées à l'espace : un scanner XtremeCT qui permet d'évaluer la densité osseuse et la microarchitecture osseuse, ou encore le matériel pour réaliser un tilt test qui permet de monitorer l'adaptation cardiovasculaire à la position verticale.

Exemple d'études réalisées à la clinique de MEDES

Depuis sa création en 1996, la clinique de MEDES a permis la réalisation d'une vingtaine d'études dont certaines ont duré jusqu'à 9 mois.

Nous pouvons par exemple citer quelques essais réalisés dans la clinique de MEDES. L'intérêt de ces essais étant souvent de prévenir les effets de l'absence de gravité durant une longue durée ou de tester des protocoles de recherche afin de pouvoir les lancer dans l'ISS.

- Étude de confinement

Cette étude, réalisée en 2003, avait pour objectif d'étudier et évaluer l'influence de la composition des équipages de vols habités sur la perception et la prise de risque dans des conditions de stress hypnique et chronobiologique.

Pour cela, l'étude a estimé la vulnérabilité à la prise de risque de 12 volontaires sains de sexe masculin comparée à celle de 12 volontaires sains de sexe féminin dans des conditions de privation de sommeil et de stress chronobiologique.

A terme, les résultats de cette recherche voudraient permettre une meilleure organisation de la composition des équipages des vols spatiaux et l'attribution des tâches en fonction des risques encourus entre les hommes et les femmes.

- Étude immersion sèche

Cette étude, réalisé en 2019, a rassemblé 20 volontaires durant une simulation de l'impesanteur par immersion sèche afin de tester une nouvelle méthode de prévention destinée à minimiser les effets négatifs de l'impesanteur sur le corps humain.

Les volontaires ont été immergés durant 5 jours avec des prises de mesures durant 3 jours pré et post immersion permettant la création d'une *baseline* et les mesures du temps de rétablissement des fonctions normales.

L'objectif principal de cette étude était de tester une nouvelle méthode de prévention de l'absence de gravité : l'utilisation de brassards de cuisse.

Ils visent à réduire l'afflux des fluides vers la partie haute du corps que l'on observe en microgravité et devraient ainsi permettre de reproduire l'effet de la gravité sur le plan vasculaire.

Notons que certains essais cliniques qui nécessitent des manipulations très brèves peuvent être également testés lors des vols de l'Airbus A300-Zéro G.

b) Les acteurs de la recherche pré-clinique et clinique spatiale

Le rôle de ces acteurs de la recherche pré-clinique et clinique spatiale est représenté dans la Figure 5.

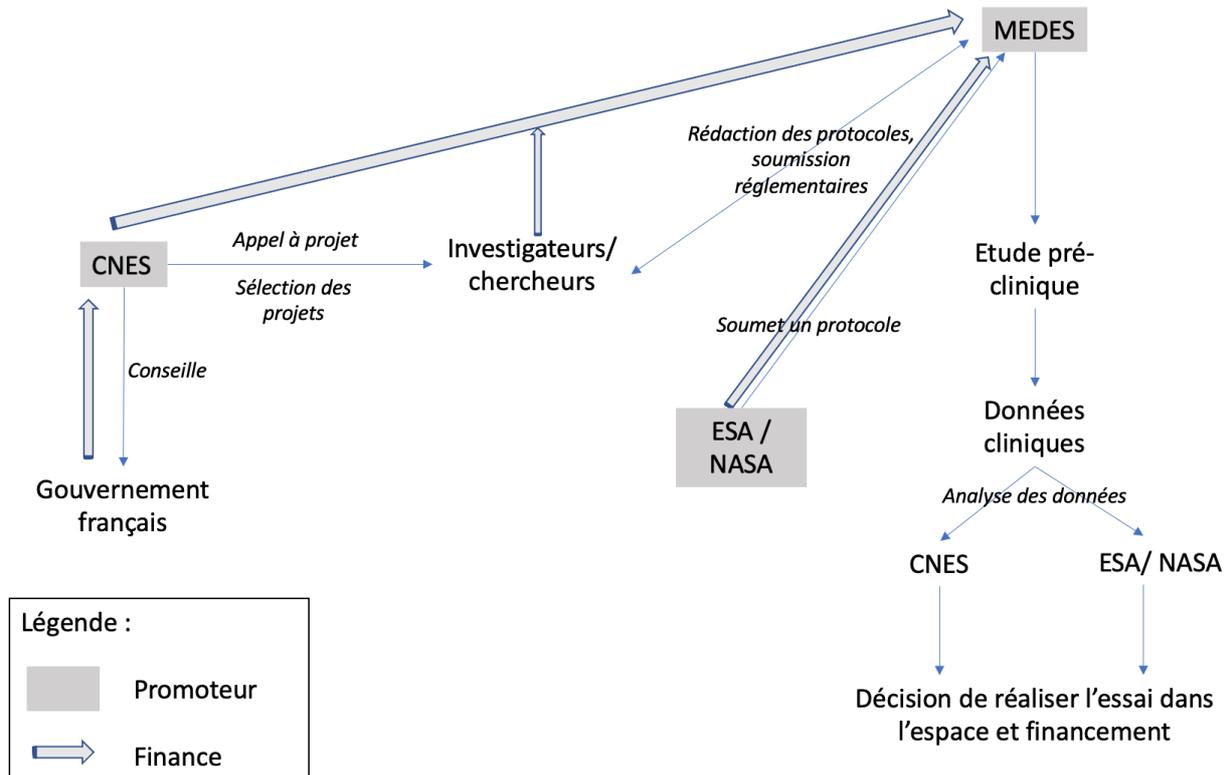


Figure 5 - Schéma des acteurs dans la recherche pré-clinique et clinique spatiale

En France, nous disposons de l'agence spatiale française, le CNES (Centre National d'Etudes Spatiales), créé en 1961 par le gouvernement français. Le CNES a pour mission de proposer au gouvernement les orientations de sa politique spatiale et de mettre en œuvre la recherche.

C'est pourquoi le CNES est promoteur de certains essais cliniques réalisés dans la clinique de MEDES, par exemple l'étude de l'immersion sèche.

Le CNES a également permis, grâce à une coopération européenne, le développement d'un module de la station spatiale internationale (European Physiology Module) qui permet d'étudier le système cardiovasculaire des spationautes (CNES, 2015). Le CNES soutient de la même manière de nombreux projets concernant l'exploration spatiale ou l'utilisation des satellites.

Cela permet notamment de mettre sur le devant de la scène le savoir-faire français face aux agences européennes et américaines.

Nous allons dorénavant aborder le stade pré-clinique des essais réalisés dans l'ISS avec la clinique de MEDES, nous allons désormais approcher l'aspect pratique de cette recherche spatiale avec notamment les instruments utilisés et la récolte de données pour mener à bien ces essais spatiaux.

c) Le matériel utilisé et la collecte de données

Difficultés et contraintes

L'espace est un milieu isolé. La station spatiale internationale est occupée par environ 6 personnes à la fois. Les spationautes doivent donc être parfaitement formés et efficaces au recueil des données cliniques, cela fait d'ailleurs partie intégrante des recommandations de la NASA au sujet de la recherche spatiale.

Notons tout d'abord que lors d'un essai terrestre, le nombre de sujets n'est pas une contrainte puisque nous trouvons toujours des sujets d'études. Or, dans l'espace, le nombre de participants se révèle très limité.

Cela a pour conséquence des données parfois moins fiables, il faut donc choisir très scrupuleusement quelles données sont à récolter pour l'étude (Mona Masser, 2020).

Les astronautes sont parfois amenés à réaliser les mesures des essais sur eux-mêmes ou entre eux, ceci peut apporter un biais lors de la prise de la mesure puisqu'il peut se rendre compte si la mesure est juste ou non et peut décider de reprendre une autre mesure par exemple.

Un des avantages majeurs de la réalisation d'essais cliniques dans l'espace est le fait que les astronautes sont des scientifiques parfaitement entraînés et que la recherche scientifique fait partie de leurs quotidiens.

Matériel utilisé

L'échographe est le seul matériel d'imagerie disponible dans l'ISS. C'est la seule technique d'imagerie qu'il a été possible d'emporter dans la station, du fait de son utilisation simple, son faible encombrement et son absence de radioactivité ou rayons pour les utilisateurs. De plus, il permet de détecter plus de 250 pathologies. Il est donc à la fois utilisé comme outil de diagnostic mais aussi pour la recherche médicale.

L'enjeu est ici de pouvoir réaliser l'échographie grâce à une liaison en direct avec quelqu'un sur Terre pour guider la bonne réalisation de l'examen (A.Dulchavksy, 2011).

L'examen est entièrement filmé et analysé par des médecins sur Terre pour l'analyse des données de l'étude.

Nous pouvons souligner que parfois, pour les besoins de la recherche, de nouveaux instruments sont créés. L'équipage qui va être amené à manipuler ces instruments reçoit alors une formation sur Terre lors de leur entraînement, que ce soit de la part de l'agence spatiale européenne à l'EAC (European Astronaut Centre) ou par la NASA au Johnson Center (CNES, 2013).

Modules de l'ISS

L'ISS dispose également de plusieurs modules qui permettent de prendre les mesures lors des missions (CNES, 2013) :

- L'EPM : European Physiologie Module Facility
Il s'agit d'un outil pluridisciplinaire qui offre la possibilité d'étudier la physiologie humaine. Il permet de prendre des mesures sur le système cardiovasculaire et musculaire, ainsi que des expériences dans le domaine des neurosciences.
- MARES : Muscle Atrophy Research and Exercice System

Ce module ressemble aux équipements des salles de sport. Le but est d'étudier les effets de la micropesanteur sur la physiologie humaine, notamment sur les muscles, le squelette et le système neuromusculaire, mais aussi d'évaluer l'effet des contre-mesures (notamment la pratique de sport intensif) sur les astronautes.

- Cardiomed :

Il s'agit d'un dispositif regroupant plusieurs équipements dont un électrocardiographe et un doppler, destinés à l'étude du système cardiovasculaire et de son évolution en impesanteur.

Nous pouvons retrouver dans la Figure 6 le module européen COLOMBUS qui contient quelques-uns de ces outils de recherche.

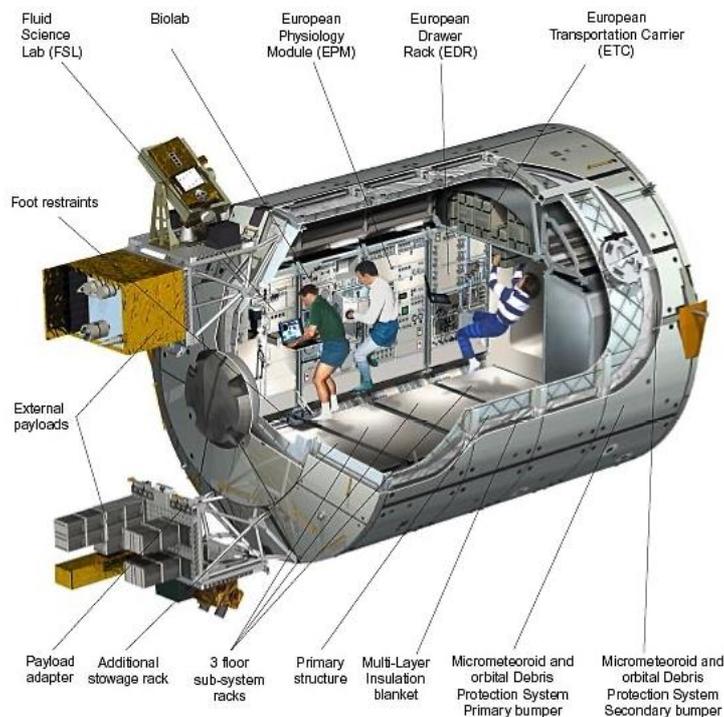


Figure 6 - Module européen COLOMBUS

Il existe ainsi de nombreux équipements destinés à la recherche médicale dans l'ISS mais également à tous les autres types de recherches menées dans la station.

Transmission des données et échantillons

Les données collectées par les expériences sont soit directement envoyées sur Terre via la télétransmission ou alors elles sont stockées sur un disque dur externe qui sera rapatrié sur Terre.

Au même titre que les disques durs externes, les échantillons biologiques collectés lors de la recherche clinique sont conservés (par congélation) dans la station spatiale jusqu'à ce qu'il y ait un rapatriement sur Terre pour les amener dans un laboratoire de biologie et pouvoir ainsi les analyser (CNES, 2013).

Le schéma présenté en Figure 7 reprend les différents modes de transmissions des données cliniques et rapatriements des échantillons recueillis lors des essais cliniques spatiaux.

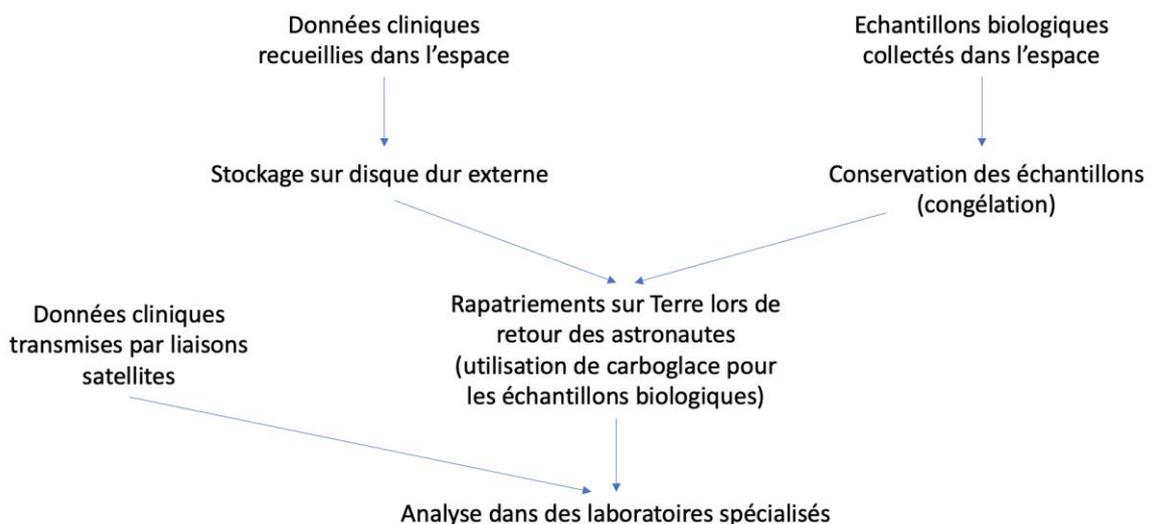


Figure 7 - Transmission des données et des échantillons depuis l'ISS vers la Terre

Les données sont anonymisées et leur accès protégé afin que seules les personnes habilitées à la recherche y aient accès. Soulignons toutefois une spécificité de la recherche clinique spatiale : l'équipe médicale à bord de l'ISS peut voir les données récoltées lors de ces essais en cas de nécessité médicale lors de la mission spatiale.

Au même titre que pour les essais cliniques sur Terre, les données des études spatiales doivent être archivées sur Terre durant une période définie par le protocole de l'essai.

Maintenant que nous avons vu comment est effectuée la recherche dans l'espace et comment les données sont récoltées, nous allons dorénavant expliquer quelques-uns des essais en cours dans l'espace et les retombées attendues de ces essais.

4) Les études en cours dans l'espace

Dans cette section nous aborderons quelques essais en cours dans l'espace, sans pour autant en décrire une liste exhaustive. La liste complète de ces essais se trouve sur le site de la NASA. Nous dénombrons ainsi pas moins de 291 essais qui sont en cours ou sur le point d'être lancés dans l'espace (Anon., 2021).

- **Muscle Tone in Space : MYOTONES (Blottner, 2017)**
Il s'agit d'une étude démarrée en 2017 et qui s'achèvera en 2022. Elle est financée par l'ESA.
Les objectifs de cette recherche sont d'investiguer les mécanismes d'adaptation du myofascial humain exposé à une impesanteur continue prolongée ainsi que de contrôler les différences entre les données d'avant vol, pendant le vol et post-mission de la réponse musculaire via l'outil MyotonPRO.
Nos connaissances actuelles en la matière font état que durant les missions longues, les muscles des spationautes ont tendance à s'atrophier, cela entraîne des désagréments lors de leurs retours sur Terre. L'outil MyotonPRO permet à la fois d'effectuer des mesures sur les muscles (élasticité, performance) mais pourrait également permettre d'empêcher cette perte musculaire en ciblant précisément la perte (permettant ainsi la mise en place d'exercice physique adapté).
- **Acoustic Upgraded Diagnostics In-Orbit : Acoustic Diagnostics (Moleti, 2019).**
Il s'agit d'une étude débutée en mars 2019 et qui s'achèvera en mars 2023. Elle est également sponsorisée par l'ESA.
L'objectif de cet essai est de mesurer les effets de l'impesanteur et de l'environnement acoustique à bord de l'ISS sur l'audition des spationautes. L'impesanteur peut notamment avoir des effets sur la balance hydrostatique du corps et ainsi augmenter la pression intracrânienne, ce qui pourrait à la fois altérer

la transmission du bruit mais aussi endommagé la structure de la cochlée sur le long terme. L'étude teste également quels sont les mesures qui peuvent être mises en place pour contrer ces effets.

Afin de mesurer les performances d'audition du personnel à bord de l'ISS, des dispositifs ont été créés afin d'établir un diagnostic auditif à distance.

- Cardiac and Vessel Structure and Function with Long-Duration Space Flight and Recovery : Vascular Echo (Hughson, 2015)

Il s'agit d'une étude débutée en mars 2015 et qui doit se terminer en octobre 2021. Elle est sponsorisée par l'agence spatiale canadienne (CSA).

Il a été observé récemment que certains astronautes de retour sur Terre après un séjour dans l'ISS avaient des artères moins souples qu'avant leur départ. Le même phénomène est observé avec le vieillissement sur Terre. L'objectif de cette étude est donc de suivre les changements des vaisseaux sanguins et du cœur des astronautes durant la mission dans l'ISS ainsi que de suivre ces informations une fois la mission dans l'espace achevée.

Des changements d'élasticité et de taille des artères et veines sont probablement dus à l'impesanteur mais aussi au fait que le moindre mouvement dans l'ISS demande un effort considérable, le système cardiovasculaire serait donc ainsi plus sollicité dans l'espace.

Pour répondre à cet objectif, la pression artérielle, ainsi que des échographies au repos et en activité sont réalisées avant, pendant et jusqu'à un an après le retour des astronautes.

- Effects of Altered Gravity on Spinal Cord Excitability : H-Reflex (Watt, 2021)

L'étude a débuté en mars 2021 et s'achèvera en juin 2022. L'essai est également sponsorisé par la CSA.

L'objectif de cette étude est de confirmer un phénomène préalablement observé : l'excitabilité de la moelle épinière diminuerait progressivement lors d'une exposition prolongée à l'impesanteur (plus de 5 jours).

La conséquence de ce phénomène est que les exercices réalisés par les spationautes pour maintenir un tonus musculaire et une densité osseuse correcte seraient moins efficaces.

L'étude mesure ce changement de réponse de la moelle épinière et sa durée après le retour sur Terre grâce au réflexe de Hoffmann (le relâchement brusque d'une flexion forcée du majeur entraîne une flexion de l'index et du pouce) mesuré à quatre reprises durant la mission ainsi qu'avant et après la mission pour comparaison.

Nous voyons donc que les études menées dans l'espace abordent des problématiques très variées, de la cardiologie à l'audition en passant par l'étude des effets musculaires de l'impesanteur.

Les connaissances scientifiques de l'effet de l'impesanteur sur le corps humain sont encore peu nombreuses à l'heure actuelle, c'est pourquoi de nombreux projets de recherche sont étudiés pour chaque mission afin de sélectionner les plus pertinents d'entre eux.

Nous pouvons donc désormais nous inquiéter de l'intérêt de ces essais dans la partie suivante.

5) Quels sont les intérêts de ces essais ?

Nous pouvons distinguer principalement deux intérêts distincts de ces essais dans l'espace.

Le premier enjeu, constitue à comprendre les effets de l'impesanteur sur une longue durée sur le corps humain. Cela permet entre autre de préparer les futures missions spatiales de longue durée et de trouver des solutions pour améliorer les futurs retours sur Terre de ces spationautes.

A travers les missions spatiales déjà effectuées, l'impesanteur a déjà démontré de nombreuses conséquences sur la physiologie humaine. L'objectif est donc de préparer le corps humain au mieux pour ces longs vols spatiaux et d'atténuer au maximum les effets néfastes de l'impesanteur afin de conserver pleinement les fonctions physiologiques au retour sur Terre.

Le second enjeu majeur est d'appliquer ces découvertes scientifiques à la médecine pédestre dans l'optique de toujours faire progresser les techniques et améliorer les diagnostics. On pense ici notamment à la réalisation d'examen à distance qui pourrait être

largement développée dans les prochaines années dans les zones rurales à très rurales pour faciliter le diagnostic et l'accompagnement des patients dans la maladie.

Au-delà de ce double enjeu de la recherche clinique dans la station spatiale, on peut admettre par principe que la recherche a également pour but d'approfondir nos connaissances dans le domaine médical.

Voyons maintenant les retombées attendues des essais que nous avons abordés dans la partie essais en cours dans l'espace.

6) Retombées attendues des essais en cours

Nous allons présenter dans cette partie les retombées attendues des études cliniques dans l'espace à la fois sur Terre et pour les prochaines missions spatiales.

- Myotones (Blottner, 2017):

Dans l'espace : le tonus musculaire au repos est un mécanisme encore pas complètement connu. Cette étude approfondie permettra d'accroître les connaissances sur la structure biomécanique du corps humain, la proprioception ainsi que la force de production de chacun de nos muscles. A long terme, cela pourrait également avoir un effet bénéfique sur le traitement de neuroréhabilitation, ainsi que l'adaptation d'exercices physiques pour les astronautes (qui deviennent comme sédentaires car les muscles n'ont plus leurs intérêts en l'absence de gravité).

Sur Terre : l'intérêt de cette mission pour la médecine terrestre est essentiellement de mieux connaître le système autonome musculaire, mais aussi de développer des programmes de remuscalurisation individuels selon les données recueillies par MyotonPRO pour les personnes avec peu voire pas d'activité physique (personnes âgées ou peu mobiles).

- Acoustic Diagnostics (Moleti, 2019)

Dans l'espace, les tests auditifs peuvent être compromis dû à l'environnement bruyant, c'est pourquoi l'utilisation d'émission otoacoustique (test auditif à l'aide d'un dispositif portable qui permet l'utilisation de son émis par la clochée à

l'intérieur de l'oreille pour réaliser les tests (Voix, 2019) permet aujourd'hui d'étudier les effets de l'impesanteur sur le système auditif des spationautes.

Sur Terre, le développement de nouvelles technologies avancées utilisées dans ce projet de recherche permettra d'améliorer le diagnostic de problème auditif et d'utiliser les tests avec l'otoacoustique en routine.

- Vascular Echo (Hughson, 2015)

Dans l'espace, les connaissances prochainement acquises de part cette étude permettront de créer des contre-mesures aux changements d'élasticité et de taille des artères et veines. En effet, ces derniers peuvent avoir un impact à moyen et long-terme sur la santé de l'astronaute, endommageant son système cardiovasculaire de façon pérenne. L'idée est également de découvrir les mécanismes qui font que seulement certains astronautes sont touchés par ce phénomène.

Sur Terre, cette étude pourrait servir à mettre en place des programmes de prévention pour les personnes âgées afin d'éviter les problèmes de santé cardiovasculaire.

- H-Reflex (Watt, 2021)

Dans l'espace, cette étude pourrait avoir des retombées sur la connaissance et la préparation aux longues missions spatiales, afin d'éventuellement trouver des contre-mesures pour parer ce phénomène.

Contre ce problème est en effet un élément clé du succès des missions spatiales puisqu'afin de garder un minimum de tonus et une bonne santé cardiovasculaire, les astronautes doivent pratiquer des activités sportives à un rythme très soutenu durant les missions. Si les réponses des cellules nerveuses diminuent au cours du vol, ces exercices s'avèrent de moins en moins utiles et efficaces pour le corps humain, cela pourrait avoir des conséquences sur la santé des astronautes au long-terme.

Sur Terre, cette étude pourrait avoir des retombées en neurologie et sur le traitement des maladies ou traumatismes qui font diminuer l'excitabilité de la moelle épinière et des cellules nerveuses.

Notons qu'il s'agit ici des retombées attendues uniquement pour les études abordées en partie « études en cours », nous n'abordons pas ici les objectifs de tous les autres essais en cours à l'heure actuelle.

Les études en cours ont donc elles aussi des retombées attendues qui sont très diverses et surtout qui pourraient avoir des conséquences à la fois pour les futures missions spatiales en augmentant nos connaissances en matière d'impesanteur mais aussi pour la médecine terrestre par application des technologies ou découvertes faites par ces essais.

Nous avons désormais abordé les études en cours dans l'espace, leur réalisation, leurs intérêts mais aussi les retombées attendues de ces essais.

Nous allons donc entrevoir dorénavant les différences réglementaires entre la recherche clinique spatiale et la recherche terrestre.

IV. Comparaison des réglementations entre la recherche terrestre et spatiale.

Dans le cadre de l'étude des spécificités de la recherche clinique spatiale, la réalisation d'un comparatif entre la réglementation de la recherche clinique spatiale et terrestre semble pertinent.

Afin d'en faciliter la lecture et la compréhension, cette comparaison prend la forme du Tableau 2 - Comparaison entre la réglementation des essais cliniques française et spatiale (USA).

Rappelons que la réglementation appliquée dans l'espace est la loi étasunienne, accompagnée des recommandations en matière de recherche humaine de la NASA.

L'histoire de cette réglementation des essais aux États-Unis a les mêmes racines que la nôtre, avec ces fondements et principes de base établis depuis le procès de Nuremberg après la seconde guerre mondiale.

Tableau 2 - Comparaison entre la réglementation des essais cliniques française et spatiale (USA).

	France	États-Unis (Anon., 2021) (Junod, 2008)	Recommandations de la NASA (Scientist, 2018)
Autorités compétentes	Protocole soumis à l'ANSM et au CPP	Protocole soumis à la FDA et à un comité d'éthique (IRB : institutional review board) en simultanée. Les lois des états prévalent sur la loi nationale.	IRB spécifique aux essais dans l'espace
Spécificité des autorités compétentes	La législation et les soumissions changent selon la catégorie de l'étude (1, 2 et 3 cf figure 1). Ainsi un essai de catégorie 3, non interventionnel, n'aura pas besoin de l'accord de l'ANSM.	Des institutions spécialisées selon l'étude : la FDA se divise en plusieurs branches qui étudient les protocoles des dispositifs médicaux (« Center for Devices and Radiological Health ») ou encore les médicaments (Center for Drug Evaluation and Research). Il n'y a pas de catégorie d'études, le dossier réglementaire dépend de ce qui est testé durant l'étude.	Report des EI/ EIG au bureau médical de la NASA.
Réponse des autorités compétentes	Délai médian de 63 jours	Délai médian de 15 jours	

		Si l'institution n'a pas donné son avis après 30 jours de soumission du dossier : le promoteur de l'étude est en droit d'inclure des patients et de considérer une réponse favorable
Similitudes	<p>Suit les BPC</p> <p>La qualification des personnes travaillant sur l'essai est contrôlée. Protection des données patients (RGPD en Europe et Cloud Act aux USA). Report des EI/EIG au promoteur. L'IRB/PPP peut décider d'interrompre l'étude à tout moment.</p>	
Médicaments	Création de deux statuts de médicament :	
	<ul style="list-style-type: none"> - IND : Investigational New Drug : nouveau médicament expérimental - NDA : new drug application : nouvelle indication d'un médicament <p>Cette distinction permet de tester un IND dans un essai clinique avant d'avoir l'autorisation de NDA qui demande un dossier réglementaire plus complet.</p>	

Etude pré-clinique	Non obligatoire	Non obligatoire	Obligatoire : <ul style="list-style-type: none"> - Etude réalisée dans cliniques de recherche spatiale spécialisée (clinique de MEDES par exemple) - Etude classique réalisée par des centres investigateurs
Objectifs de l'étude	Un seul objectif principal	Un seul objectif principal	Objectifs principaux multiples

V. Étude de terrain et analyse

Afin de confronter la réalité du terrain et la théorie de la réalisation de ces essais dans l'espace, des entretiens individuels ont été menés.

L'objectif était d'avoir différents points de vue des professionnels de la recherche clinique impliqués dans les essais spatiaux.

1) Contexte

La recherche clinique spatiale est une spécialisation peu courante de la recherche.

En France, il existe la clinique de MEDES qui conçoit les essais pré-cliniques pédestres mais aussi les protocoles expérimentaux pour l'espace et participe également à la sélection des astronautes pour les prochaines missions spatiales.

Il existe un seul autre centre semblable à la clinique de MEDES en Europe, le DLR Aeromedical Center, il se situe à Cologne en Allemagne. Son rôle est le même que la clinique de MEDES : réaliser des essais pré-cliniques, élaborer les protocoles des études pré-cliniques et cliniques et sélectionner les astronautes pour les futures missions spatiales (Wiesche, 2021).

Il s'agit d'un terrain qualitatif et non quantitatif imposé de par le sujet même du mémoire.

2) Cibles et entretiens

La cible de ces entretiens semi-directifs a donc été les professionnels impliqués dans la recherche clinique spatiale.

Pour cela, après avoir pris contact avec la clinique de MEDES de Toulouse, les trois personnes suivantes ont accepté de participer à cette étude de terrain :

- Dr Arnaud BECK, médecin coordonnateur des essais pré-cliniques à la clinique de MEDES ;
- Stéphane BLANC, coordonnateur d'essais spatiaux, CNRS/ Unistra ;
- Dr Laurence GICAULT, professeure à l'Université de Clermont Ferrand qui mène des recherches sur l'adaptation du corps humain dans l'espace, investigatrice d'études cliniques spatiales.

Les entretiens ont eu lieu en mai 2021, par téléphone ou visioconférence du fait de la distance et du contexte sanitaire actuel. Avec l'accord des participants, les entretiens ont été enregistrés sur un dictaphone afin de permettre une réelle discussion entre nous et une prise de note plus légère, facilitant ainsi la fluidité de l'entretien.

Le guide de l'entretien se situe en Annexe 1 de ce document.

L'objectif de ces entretiens était de connaître les modalités pratiques de la réalisation des essais spatiaux, les questions étaient donc très ouvertes et laissaient une entière liberté de parole aux répondants.

Afin de faciliter la lecture et la compréhension des réponses, les éléments qui sont ressortis lors de ces entretiens sont résumés dans le Tableau 3.

Notons que lorsqu'une case est vide, il s'agit d'un thème non abordé au fil de la discussion avec un ou plusieurs des répondants.

Tableau 3 - Résultats des entretiens semi-directifs

Question	Répondant 1	Répondant 2	Répondant 3
Parcours professionnel et responsabilités actuelles	Médecin, spécialité de santé publique. Clinique de MEDES depuis 2003. 25 ans dans la recherche clinique.	Directeur de la Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires au CNRS : finance et accompagne les projets de recherche spatiale notamment	Professeure de l'Université de Clermont Ferrant. Investigatrice d'études cliniques spatiales depuis 15 ans (spécialisation muscle et os).
Comment se déroule les essais pré-cliniques à la clinique de MEDES ?	2 types d'études : modèle de Bayrèze, avec allitement prolongé (la tête un peu plus basse que les pieds) et les études en immersion sèche.		Les essais pré-cliniques servent souvent à tester nos hypothèses et avoir des idées pour réaliser ou non les études dans l'espace. Permet également de donner une idée des résultats attendus.
Quels sont leurs objectifs ?	Études sur volontaires sains avec des profils très spécifiques : jeune, IMC normal, bonnes conditions physiques etc		
Les outils mis en place ?	(afin de ressembler aux hommes et femmes envoyés dans l'espace).		
Le financement de ces essais ?	Équipements spécifiques à la recherche clinique spatiale qui mesure la densité osseuse : scanner XtremCT (analyse osseuse en 3D).		

	A noter que cet appareil sert parfois également à la recherche clinique pédestre du car c'est un appareil très couteux et qui permet des analyses uniques en son genre.		
Quels sont, d'après-vous, les enjeux de la recherche clinique spatiale ?	Objectif double des essais : connaître les effets de l'impesanteur sur le corps humain et connaître la mise en œuvre des essais en simulation d'impesanteur permet de tester les protocoles qui seront ensuite réalisées dans l'espace. Cela permet de valider l'étude et sa pertinence en amont avant d'engager les longues procédures des essais spatiaux.	Objectif double de connaître les effets sur le corps humain pour prévoir des missions longues voire même de l'interplanétaire sur le long terme.	Les connaissances dans le sujet sont encore très peu nombreuses. C'est une recherche peu connue mais pourtant nécessaire pour les futures missions spatiales longues.
Pourquoi réalise-t-on des essais dans l'espace ?	Réglementation française qui s'applique car sur le territoire français (c'est donc plus simple que le CNES soit promoteur au lieu de l'ESA).	On peut également dégager un objectif de transposition des résultats sur Terre. Par exemple des études ont permis de créer des programmes de remuscularisation des astronautes durant la mission, comme contre-mesure à la dégénérescence musculaire.	L'idée est de connaître les effets des longues missions sur l'humain et de pouvoir les contrer afin de prévoir un retour sur Terre dans de bonne condition.
Comment les réalise-t-on ?		Appliqué sur Terre à des maladies dégénératives par exemple, cela permet de	Il s'agit d'études cliniques semblables à celles sur Terre : il y a les mêmes soumissions réglementaires, un consentement, un protocole etc...
Quelle est la réglementation de ces essais ?			

	<p>Le CNES délègue les tâches de dépôts du dossier au CPP, ANSN, rédaction des documents etc à la clinique de MEDES.</p>	<p>mobiliser les bons muscles et de diminuer l'effet de la maladie.</p> <p>Réglementation selon le financeur du programme.</p> <p>Majoritairement on suit donc les règles US mais dans tous les cas elles sont très semblables à celles européennes.</p>	<p>La différence résulte surtout les analyses que l'on peut pratiquer dans l'espace, c'est très limité.</p> <p>Le financement de ces essais est toujours réalisé par les agences spatiales, que ce soit européenne ou américaine voire russe.</p> <p>On propose notre protocole d'étude via un appel à projet, et si l'on est sélectionné, on crée en collaboration avec les équipes de la clinique de MEDES notamment, les protocoles expérimentaux.</p>
<p>Voyez-vous des difficultés ou des limites à la mise en place de ces essais dans l'espace ?</p> <p>En quoi est-ce plus compliqué de mettre au point un</p>	<p>Le coût, la lourdeur, on ne peut pas mettre tout le matériel.</p> <p>XtremCT utilisé avant et après vol mais les modifications cardiovasculaire etc.. doivent être suivies en vol et c'est compliqué : matériel lourd et gros, ne peut pas être spacialisé.</p>	<p>Deux difficultés majeures : peu d'astronautes et peu de place pour les instruments de mesure.</p> <p>Astronautes très peu nombreux. Si on veut des données probantes, ils faut environ une vingtaine de personnes, or le nombre de tests à faire par astronaute est réservé et limité des mois avant le début de la mission :</p>	<p>La principale difficulté des essais spatiaux ce sont les données.</p> <p>Les études sont réalisées sur un très petit nombre de sujets et les données que l'on peut récolter pendant le vol sont contraintes par les capacités de l'astronaute et de l'équipement à bord.</p> <p>On peut contrer cela en faisant par exemple des mesures de densité</p>

<p>essai pour l'espace ? Qu'en est-il de la récolte de données ?</p>	<p>Statistiquement parlant, dans les études pédestres la population est très diverse cela entraine donc des biais, mais pour les essais pré cliniques et clinique dans l'espace, la population est quasiment clone, cela permet notamment de réduire la variabilité inter individu que l'on retrouve dans un essai pédestre.</p> <p>Pour les études cliniques terrestres, on a en général, une question pour un protocole d'étude.</p> <p>Quand on fait une étude de Bayrèze, une étude longue, réalisée seulement tous les deux/ trois ans, les agences spatiales disent on va financer une étude de Bayrèze et font un appel aux scientifiques pour savoir qui est intéressé pour faire des mesures.</p>	<p>durée de 5 ans, 10 ans pour avoir les données.</p> <p>La recherche clinique spatiale recherche des variations énormes dans la physiologie humaine, on ne recherche pas par exemple une différence de pression artérielle de 1 ou 2, on parle de variation conséquence que l'on remarque de suite chez tous les sujets laissant peu de doute sur la conséquence de l'impesanteur sur le corps.</p> <p>La différence attendue est importante, on n'a pas besoin d'un effectif important pour la mettre en évidence.</p> <p>Il y a également des études exploratoires dont les résultats ne sont pas significatifs mais qui donnent des pistes pour de futures études.</p> <p>On ne peut pas faire des examens que l'on veut dans l'espace, et les astronautes</p>	<p>osseuses avant vol et au retour mais pour certaines problématiques complexes, cela demande beaucoup de préparation en amont sur comment mesurer les effets de l'impesanteur sur le corps humain.</p> <p>Les essais pré-cliniques peuvent permettre de répondre à ces problématiques.</p>
--	--	--	---

	<p>Les investigateurs envoient alors les protocoles de recherche, qui sont revus pour voir les sujets intéressants qui seront financés.</p> <p>Ils reçoivent entre 12 et 20 protocoles touchant à tous les domaines (ophtalmologie, cardiologie, l'ossature, muscle, métabolisme, sensibilité à l'insuline, psycho), il va falloir intégrer tous cela dans un seul protocole afin de ne pas avoir une étude de Bayrèze pour chaque question.</p> <p>Il faut alors entrecroiser tous les examens pour savoir si tel examen prévu n'aura pas d'effet sur un autre objectif de l'étude etc...</p> <p>Ces décisions se jouent uniquement sur l'expérience des médecins coordonnateurs.</p>	<p>doivent s'auto examiner, prendre leurs propres mesures.</p> <p>Les données sont en général envoyées en direct via les liaisons satellites chez eux.</p> <p>On sait qu'il va y avoir telle ou telle mission des années à l'avance, cela permet de faire les essais pré-cliniques si besoin.</p> <p>Sinon, on répond à l'appel à projet et si le projet est sélectionné (par un financeur, l'ESA ou la NASA par exemple), on construit le protocole et tout ce qui va autour.</p> <p>Il est important de ne pas faire des études trop invasives qui entraîneraient trop de biais pour les autres expériences de l'astronaute.</p> <p>On ne peut également souvent pas mesurer ce que l'on souhaite car le matériel n'est pas disponible dans l'ISS.</p>	
<p>Comment pensez-vous que ces</p>	<p>Le financement se fera toujours pour ces essais spatiaux car il existe une loi qui</p>	<p>Domaine dont on a besoin d'explorer : on ne connaît pas encore tous les effets de</p>	

essais soient amenés à évoluer dans les prochaines années ?	<p>fait que si par exemple la France finance à hauteur de 1 milliard la recherche de l'ESA, l'ESA devra investir à son tour 1 milliard dans les entreprises françaises.</p> <p>La recherche de l'ESA a donc un bel avenir normalement.</p>	<p>l'impesanteur sur le corps humain et on découvre encore aujourd'hui des effets majeurs malgré nos quasiment 20 ans d'exploration spatiale.</p> <p>L'ISS est prévue jusque 2023 normalement, mais pour le moment on parle de la prolonger encore avant de monter un nouveau poste de recherche en orbite, cela réduirait les coûts.</p> <p>Le coût des missions spatiales et leurs intérêts sont des choses très critiquées dans la presse mais ces recherches, au-delà des recherches médicales, sont fondamentales pour les futures missions habitées.</p> <p>Nous espérons une future station spatiale numéro 2 avec plus de matériels embarquables à bord afin de réaliser des mesures et examens nécessaires à des essais plus poussés.</p>	
D'après vous, le coût de la réalisation de tels	<p>Agence spatiale qui finance, notamment l'ESA (2/3 du financement).</p>		<p>Les essais spatiaux coûtent extrêmement chers mais comme tout domaine ils méritent d'être approfondi.</p>

<p>essais</p> <p>est-il justifié ?</p>	<p>Co-financement CNES, le promoteur officiel de l'étude est généralement le CNES (car l'ESA a un statut européen), 1/3 du financement.</p> <p>Les investigateurs et leurs équipes sont quant à eux financés par leur agence de rattachement.</p> <p>On parle d'une étude à environ 2-4 millions d'euros.</p> <p>Indemnisation volontaire : 15 à 18 000 euros versés sur plusieurs années (limitation de 4500 euros par an).</p> <p>Les allemands n'ont pas cette limitation d'indemnisation : change la donne dans le recrutement.</p>		<p>Nous aurons besoin de ces connaissances pour le futur de l'exploration spatiale, les essais sont donc primordiaux.</p> <p>Ce sont les contraintes des essais qui en font le prix aujourd'hui. Ce prix va certainement diminuer au fil des années avec nos connaissances et moyens techniques qui vont s'améliorer.</p>
--	---	--	---

Maintenant que l'essentiel des entretiens semi-directifs a été retranscrits, nous pouvons passer à leur analyse.

3) Analyse des résultats obtenus

Les entretiens semi-directifs menés auprès de professionnels de la recherche clinique spatiale ont permis de mettre en évidence des points communs avec ce que l'on retrouve dans la littérature mais ils ont également mis en avant des aspects jusqu'alors insoupçonnés.

Essais pré-cliniques

Nous pouvons commencer par les essais précliniques à la clinique de MEDES. Ces essais ont pour objectif de préparer les essais qui seront réalisés dans l'espace et d'anticiper les effets de l'impesanteur sur le corps humain.

Pour cela, contrairement à ce qui a été trouvé dans la littérature, nous retrouvons deux types d'études :

- Les études d'immersion sèche, de courte durée (en moyenne 3-4 jours), elles sont fréquentes et peu onéreuses. On peut néanmoins déjà constater des effets de la simulation de l'impesanteur avec ce court délai.
- Les études de Bayrèze qui sont des alitements prolongés de quelques mois. Ces études sont extrêmement chères à financer et de ce fait il y en a très peu de réalisés.

Dans les deux cas, la clinique dispose d'un équipement très spécifique comme le scanner XtremCT qui permet la prise de mesures de la densité osseuse, une donnée connue pour diminuer durant les missions spatiales.

Conception des protocoles d'étude

Les médecins coordinateurs de ces études longues d'alitements se retrouvent confrontés à un élément qui ne figure pas dans la littérature. En effet, lorsque le CNES lance un appel à projet, de nombreux chercheurs soumettent leurs idées. Les études sont ensuite sélectionnées puis financées. Il est alors nécessaire

de rassembler toutes ces idées en un seul protocole, cela représente un défi à la fois médical et logistique pour les équipes coordinatrices des études pré-cliniques spatiales. L'objectif est de ne pas apporter de biais aux autres questions tout en permettant de collecter assez de données pour répondre à ladite question. Il s'agit ici d'une difficulté supplémentaire spécifique aux essais pré-cliniques et cliniques spatiaux.

En plus de cet enjeu, les agences spatiales internationales qui financent ces projets souhaitent souvent financer des projets avec des enjeux importants, il faut alors jongler entre objectif scientifique et diplomatie pour combler toutes les parties prenantes de ces essais.

Pour illustrer ce propos, prenons le cas d'une étude de Bayrèze avec en moyenne une vingtaine de problématiques à répondre. La complexité de l'étude est de ne pas prévoir une biopsie musculaire à un sujet pour une étude sur l'atrophie musculaire dans l'espace lorsque le lendemain il est prévu que le sujet pédale pour mesurer ses capacités cardiaques.

Recrutement de volontaires sains pour les études pré-cliniques

L'autre difficulté majeure des essais pré-cliniques spatiaux concerne le recrutement de volontaires. Des sujets ressemblant le plus possible aux astronautes sont nécessaires à l'étude. La population visée est donc des personnes jeunes, en bonne santé, avec un IMC normal, sportif ; ce sont des volontaires sains.

Les études d'alitement prolongé prévoient une rémunération entre 16 000 et 20 000 euros aux participants. Cependant, en France, la rémunération annuelle pour un sujet ne peut excéder 4500 euros. De ce fait, la rémunération est versée en plusieurs années.

Cela constitue souvent un frein, voire même un échec, à l'inclusion de volontaires.

Pour information, la clinique allemande DLR n'est pas confrontée à ce problème d'indemnisation des sujets puisque la législation n'est pas la même.

Concernant les essais spatiaux à proprement parler, on peut également ressortir des éléments de ces entretiens.

La récolte de données dans l'espace

Tout d'abord, la recherche clinique spatiale est beaucoup plus complexe que la recherche clinique pédestre.

L'enjeu pour les investigateurs est de parvenir à récolter des données intéressantes pour leurs études avec les contraintes liées à l'ISS. La première des contraintes étant la station en elle-même : elle ne peut en effet accueillir que très peu de matériels de pointe, limitant ainsi la prise de données.

Les investigateurs contrent ceci en prenant par exemple des mesures avant et après vol pour comparer les données. Il reste cependant des domaines, par exemple le système cardiovasculaire, que nous ne pouvons pas étudier de cette façon.

Le choix des données à récolter est donc important pour ces essais spatiaux : il doit être réalisable et pertinent face à l'objectif de l'étude.

Nombre de participants aux essais spatiaux

Une autre problématique des essais spatiaux est le nombre d'astronautes. Les astronautes sont en moyenne six en permanence dans la station, la NASA prévoit leurs programmes de recherche des mois avant leur départ.

Une étude clinique spatiale a donc en moyenne une vingtaine de participants. Soulignons que ce nombre est statistiquement suffisant puisque l'on cherche à observer des effets de l'impesanteur sur le corps humain, la différence attendue entre les mesures avant le départ et les mesures de l'essai sont donc considérables.

De plus, la population étudiée est une population avec peu de variabilités inter individus : les astronautes sont en bonne condition physique et sont sportifs.

Le faible nombre d'astronautes est également un élément qui fait que les études spatiales sont très longues : pour avoir une étude statistiquement valable dans l'espace il faut environ une vingtaine d'astronautes, cela représente les missions spatiales de plusieurs années consécutives.

Le temps, un élément précieux dans l'espace

Les astronautes doivent, en plus de la recherche médicale, réaliser des expériences dans d'autres domaines d'études comme de la biologie, de la chimie, ou même des sorties extra-station.

Le temps est alors un élément précieux pour les astronautes.

Les études spatiales doivent être facilement réalisables et accessibles aux astronautes.

Notons que les astronautes reçoivent une formation si, pour les besoins de l'étude, ils doivent utiliser un équipement spécifique.

Retombées des essais cliniques spatiaux

Concernant les retombés de ces essais, nous pouvons distinguer les effets directs et les effets indirects de la recherche clinique spatiale.

Les effets indirects relevés par nos répondants sont par exemple l'utilisation de matériel ultraspécialisé comme le scanner XtremeCT qui mesure la densité osseuse. Ce type de matériel spécifique est très coûteux et est présent à la clinique de MEDES. Les médecins du CHU de Toulouse l'utilisent alors comme outil diagnostique dans le cadre du soin courant.

Les études cliniques spatiales ont également permis de créer des programmes de remuscularisation des astronautes durant les missions, afin de parer la dégénérescence musculaire liée à l'impesanteur. Ces programmes peuvent être appliqués en médecine pédestre dans le cadre de maladies dégénératives par exemple, afin de continuer à mobiliser les muscles des patients.

Nous pouvons également souligner des effets directs de ces études spatiales qui sont les objectifs principaux de ces études : étudier l'impact de l'impesanteur sur le corps humain et préparer de futures longues missions spatiales.

Avenir des essais cliniques spatiaux

La recherche clinique spatiale semble, à la vue des réponses de nos participants, avoir un bel avenir devant elle.

Malgré le coût astronomique de ces essais, la recherche médicale spatiale est très importante pour les futures missions spatiales et interplanétaires, mais aussi pour les découvertes scientifiques qui permettront des progrès en médecine terrestre également.

VI. Discussion

Nous avons dorénavant entrevu les résultats des entretiens semi-directifs auprès de professionnels de la recherche clinique spatiale. Nous allons désormais aborder la critique de ces entretiens, de ces résultats et de la recherche clinique spatiale en général, tant sur le côté pratique que réglementaire.

Critique

Une des difficultés principales de ce mémoire aura été sans aucun doute la recherche d'information. Les articles sur ce sujet très spécialisé qu'est la recherche clinique spatiale sont très peu nombreux et résultent souvent des mêmes auteurs qui sont la NASA ou les autres agences spatiales internationales.

Ce domaine de recherche est très peu connu et répandu en France, il s'est donc avéré difficile de trouver des professionnels pour la réalisation des entretiens semi-directifs. Cela constitue certainement une limite à ce travail puisque les professionnels rencontrés sont, malgré un acharnement pour obtenir des réponses, peu nombreux.

Ce mémoire aura pourtant permis de mettre en lumière quelques points discutables.

Méthodologie des essais spatiaux

Le premier point est la réalisation d'études avec de multiples objectifs. C'est une pratique rendue obligatoire à cause de la complexité induite par ces essais : il y a peu d'astronautes, peu de temps, peu de données récoltables.

Une fois l'appel à projet lancé, les protocoles sont sélectionnés en fonction des volontés de des agences spatiales à financer le projet.

Toutes les études sélectionnées sont ensuite mises en commun pour créer un seul protocole d'étude, regroupant ainsi de nombreux objectifs principaux, parfois jusqu'à une vingtaine, afin de répondre aux hypothèses de plusieurs thématiques.

Il s'agit de la différence méthodologique majeure entre les essais pédestres et spatiaux.

Soulignons le fait que ces objectifs principaux multiples peuvent engendrer des biais lors de la récolte de données.

En effet, les thématiques de ces études multiples sont très variées, allant de la cardiologie à l'ophtalmologie en passant par l'étude de l'atrophie musculaire due à l'impesanteur. Les données récoltées sont de ce fait également très variées. Or, pour les besoins d'une étude on peut parfois demander à l'astronaute d'effectuer des examens qui risquent d'altérer ces conditions physiques et donc de biaiser les données récoltées pour les autres études satellites.

Contraintes rencontrées

On observe également une difficulté à la récolte, due au fait que les astronautes ne sont pas tous médecins (en général il y a un médecin en permanence dans la station), mais aussi de l'équipement de la station. L'ISS ne peut en effet pas accueillir tout le matériel médical que l'on dispose dans les études cliniques pédestres.

La raison principale de cette limitation est le fait que les éléments ne sont pas compatibles avec l'impesanteur, pas transportables ou trop imposants pour la station spatiale où chaque mètre carré est exploité.

Notons également que parfois, par manque d'équipements dans la station spatiale internationale, les mesures nécessaires aux études sont réalisées avant et après la mission, comme par exemple l'analyse de la densité osseuse.

Le temps est également un élément précieux pour les astronautes puisqu'ils ont de nombreuses études à réaliser, dans tous les domaines scientifiques possibles dans l'ISS. Ainsi, les agences spatiales, financeurs de ces essais obtiennent un délai imparti par jour et par astronaute pour la réalisation de ces essais cliniques. Les données récoltées pour répondre aux objectifs principaux des investigateurs doivent alors être sélectionnées avec beaucoup d'attention.

Un autre élément problématique de ces essais cliniques spatiaux est le nombre de sujets.

Ce nombre est imposé par l'ISS. Il s'agit déjà d'un exploit de réussir à survivre durant plusieurs mois consécutifs dans l'espace, mais cela entraîne énormément de contraintes

techniques et humaines. La station ne peut en effet qu'accueillir que six astronautes en permanence à bord.

Les essais sont donc réalisés sur une population très restreinte, en moyenne 15 à 20 participants par étude et cela prend de ce fait, énormément de temps. Une étude clinique spatiale dure en moyenne 5 à 7 ans.

Le nombre de participants aux essais n'est cependant pas un frein à l'analyse des données. La population étudiée, des astronautes dans des conditions physiques semblables, entraîne peu de variabilité interindividuelles et nous souhaitons mettre en évidence des différences de données considérables. La récolte de données sur ces 20 astronautes suffit donc pour obtenir des résultats d'études concluants.

Soulignons également que l'un des objectifs de la recherche clinique spatiale est de transposer les découvertes à la médecine terrestre. Cependant, la population étudiée à la fois dans l'ISS et durant les essais pré-cliniques à la clinique de MEDES sont une population très spécifique : ce sont des sujets jeunes, sportifs, avec un IMC normal et sans problème de santé majeur.

Les résultats de ces études cliniques spatiales sont-ils alors applicables avec la même efficacité à une population largement disparate ?

Les experts que nous avons pu interviewer ont prouvé que certaines méthodes étaient applicables à la population générale, avec par exemple les entraînements de remuscularisation pour les patients atteints de maladies dégénératives.

Nous pouvons également remarquer l'utilisation de matériel spécifique à la recherche clinique spatiale, comme le scanner XtremCT qui mesure la densité osseuse, un équipement onéreux et peu répandu, qui est désormais utilisé en pratique courante par les équipes du CHU de Toulouse du fait de sa grande complexité et ses mesures très précises.

Concernant l'aspect réglementaire, c'est la loi américaine qui s'applique aux essais cliniques, et ce parce que les États-Unis (et donc la NASA) sont les financeurs majoritaires de ces essais.

Notons que cela n'a pas d'impact important que ce soit les lois étasuniennes qui prévalent car elles ressemblent fortement aux lois françaises.

La NASA a également émis des recommandations en matière de recherche clinique chez l'humain qui suivent de manière générale les mêmes principes que les BPC.

Nous pouvons alors souligner ici l'absence de lois internationales au sujet des essais cliniques spatiaux. Même si dans tous les cas la réglementation qui s'applique est sensiblement équivalente puisque les principaux codes d'éthique ont été érigés lors du procès de Nuremberg devant une cours internationale, nous notons l'absence d'un consensus international à ce sujet. D'autant plus que l'espace, et donc là où se trouve l'ISS, se situe dans une zone de droit international.

L'obtention du consentement des astronautes est pareillement discutable. L'astronaute signe avant son départ pour l'ISS, un consentement libre et éclairé de participation aux études cliniques. La NASA se réserve pourtant le droit de remplacer l'astronaute si ce dernier refuse de participer à une étude. L'astronaute est donc en quelque sorte dans l'obligation de consentir à la recherche.

Les essais pré-cliniques, réalisés notamment à la clinique de MEDES à Toulouse, connaissent les mêmes problématiques et difficultés que les études réalisées dans l'espace, tant sur l'aspect du nombre de participants peu élevé que l'aspect objectifs multiples qui peut biaiser la récolte de données.

Au-delà de ces imperfections que nous venons de voir, les essais cliniques spatiaux sont aujourd'hui indispensables dans le cadre de la conquête spatiale.

Il est donc impératif que les programmes de recherche continuent d'être subventionnés à grands frais comme c'est le cas aujourd'hui.

VII. Conclusion

Nous l'avons vu dans ce mémoire que la recherche clinique spatiale est une pratique peu répandue et peu connue du grand public. Elle possède des spécificités qui lui sont propres et qui ont souvent des limitations dues à l'environnement de ces essais cliniques. En effet, l'impesanteur règne dans l'espace et cela a des conséquences sur le corps humain que nous tentons d'étudier chaque jour un peu plus au travers de ces études cliniques spatiales.

Nous avons abordé les grandes lignes de la recherche clinique pédestre, de son histoire à la réglementation actuelle en France avant de nous intéresser aux recherches menées actuellement dans l'ISS et leurs intérêts.

En ce qui concerne la réglementation, c'est la loi américaine qui s'applique dans l'espace du fait que le gouvernement américain est le plus grand financeur des missions spatiales à l'heure actuelle. La NASA propose des directives mais ce ne sont pas des lois, libre à chacun donc de les suivre ou non. Nous retiendrons cependant que la réglementation des essais cliniques est fortement semblable à la réglementation française du fait des mêmes principes éthiques de base qui remontent au code de Nuremberg et à la déclaration d'Helsinki.

Nous avons ensuite présenté les différentes spécificités techniques de ces essais cliniques dans l'espace et le défi que représentent leurs mises en place tout en abordant également l'aspect pré-clinique avec les essais réalisés à la clinique de MEDES.

Malgré des moyens techniques et humains hors-norme, il est à l'heure actuelle impossible de réaliser tout ce que l'on souhaite dans l'espace.

Certains examens ne peuvent être conduits dans cette capsule en orbite autour de la Terre. La récolte de données est un enjeu majeur de la recherche clinique spatiale, tant par le choix des données à récolter que par le moyen de récolter la donnée.

La recherche clinique spatiale représente donc un défi de chaque jour mais dont les objectifs sont cruciaux pour l'avenir de l'Humanité. Ces objectifs sont doubles : il s'agit à la fois d'en

découvrir plus sur les effets de l'impesanteur sur le corps humain afin de les contrer, mais également de transposer toutes ces découvertes à la médecine pédestre.

Ce travail aura également permis de mettre en lumière certaines limites de la recherche clinique spatiale, comme les contraintes liées à l'impesanteur qui limitent fortement la collecte de données ; le biais engendré par les objectifs multiples de ces essais cliniques spatiaux ou encore le nombre de participants à ces études.

De l'avis unanime des experts rencontrés, les découvertes réalisées grâce à l'ISS nous seront essentielles pour de futures missions spatiales habitées.

Nous pouvons alors aisément imaginer le futur de ces recherches cliniques spatiales au travers d'autres missions, peut-être même au-delà de l'ISS, avec des essais à plus grandes ampleurs et plus loin encore de la Terre.

Chacun des petits pas que nous réalisons aujourd'hui est un grand pas vers notre futur.

Bibliographie

- A. Dulchavsky,
S., 2011. *Space Station Research Explorer*. [En ligne]
Available at:
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?#id=129
[Accès le 11 mai 2021].
- Anon., 2017.
WMA - Association médicale mondiale. [En ligne]
Available at: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
[Accès le 2 Avril 2021].
- Anon., 2020.
International space station - Benefits for humanity - 3rd Edition, s.l.: NASA.
- Anon., 2021.
ClinReg : aggregating clinical research regulations from around the globe. [En ligne]
Available at: https://clinregs.niaid.nih.gov/country/united-states#_top
[Accès le 21 Mai 2021].
- Anon., 2021.
Space Station Research Explorer on NASA.gov. [En ligne]
Available at:
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/search.html?q=&i=&p=&c=Human&g=Investigation&s=
[Accès le 15 Mai 2021].
- Armées, M. d., 2021.
Ministère des Armées. [En ligne]
Available at: <https://www.defense.gouv.fr/sante/notre-expertise/recherche-biomedicale/recherche-biomedicale>
[Accès le 29 Avril 2021].
- Blottner, D., 2017.
Space Station Research Explorer on NASA.gov. [En ligne]
Available at:
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?#id=7573
[Accès le 15 Mai 2021].
- C. Verret, A. A. J.-P. C. D. F. C., 2015.
Ethique et recherche dans le service de santé des armées. *Médecine et armée*, p. 231.
- Chappuy, H., 2012.

Le consentement en recherche clinique. Paris: APHP.

CNES, 2013.

CADMOS - Accompagner la recherche en micropensateur, Toulouse: CADMOS.

CNES, 2015.

CNES - Cardiolab. [En ligne]

Available at: <https://cardiolab.cnes.fr/fr>

[Accès le 11 mai 2021].

Decourt, R., 2017.

Futura Sciences. [En ligne]

Available at: <https://www.futura-sciences.com/sciences/actualites/astronautique-revivez-epopee-station-spatiale-internationale-1998-aujourd'hui-22526/>

[Accès le 29 Avril 2021].

Halioua, B., 2017.

Le procès des médecins de Nuremberg. Erès éd. Toulouse: s.n.

Heron, M., 2020.

SoEpidemio. [En ligne]

Available at: <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>

[Accès le 4 Avril 2021].

Hughson, R. L., 2015.

Space Station Research Explorer on NASA.gov. [En ligne]

Available at:

https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=1664

[Accès le 20 Mai 2021].

Junod, S. W., 2008.

FDA and Clinical Drug Trials : A Short History. *Quick Guide to Clinical Trials*, pp. 25-55.

MEDES, 2021.

Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales. [En ligne]

Available at: <http://www.medes.fr/fr/clinique-spatiale.html>

[Accès le 11 Mai 2021].

Moletti, A., 2019.

Space Station Research Explorer on NASA.gov. [En ligne]

Available at:

https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=7898

[Accès le 15 Mai 2021].

Mona Masser, N. P. J. K. A. H. C. Y. D. M. J. W. P. C. K. R. M. W. J. G. M. H., 2020.

Designing clinical trials for future space missions as a pathway to changing how clinical trials are conducted on Earth. *Journal of Evidence-based Medicine*, 13(<https://doi.org/10.1111/jebm.12391>), pp. 153-160.

PLACE, A. D., 2017.

Recherche clinique chez la femme enceinte, Toulouse: s.n.

Poisson, D., 2001.

Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ?. s.l.:LAENNEC.

Robinson, J., 2015.

ISS : un laboratoire médical dans le ciel avec des retombées bénéfiques pour la Terre [Interview] (25 janvier 2015).

Scientist, N. o. o. t. C., 2018.

NASA guidelines for promoting scientific and research integrity, Washington: NASA.

US Government, 2021.

Electronic Code of Federal Regulations, Washington: Government Publishing Office.

Voix, V. N. e. J., 2019.

Substance. [En ligne]

Available at: <https://substance.etsmtl.ca/emissions-otoacoustiques-mesure-sante-auditive> [Accès le 15 Mai 2021].

Watt, D. G., 2021.

Space Station Research Explorer. [En ligne]

Available at:

https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=240

[Accès le 20 Mai 2021].

Table des illustrations

Figure 1 - Démarches réglementaires selon la catégorie d'étude (Source : INSERM)	10
Figure 2 - Plan de l'ISS et origines des différents modules.....	14
Figure 3 - Représentation d'un bac à immersion sèche.....	22
Figure 4 - Centrifugeuse à bras courts.....	22
Figure 5 - Schéma des acteurs dans la recherche pré-clinique et clinique spatiale.....	24
Figure 6 - Module européen COLOMBUS	27
Figure 7 - Transmission des données et des échantillons depuis l'ISS vers la Terre	28

Table des tableaux

Tableau 1 - Spécificités réglementaires des essais cliniques spatiaux.....	19
Tableau 2 - Comparaison entre la réglementation des essais cliniques française et spatiale (USA).....	36
Tableau 3 - Résultats des entretiens semi-directifs	41

Table des matières

Sommaire	1
Remerciements	2
Glossaire	3
I. Introduction	5
II. La recherche clinique et la station spatiale internationale : cadre général	7
1) La recherche clinique	7
a) Histoire	7
b) Réglementation	8
c) Spécificités en recherche clinique	11
2) La station spatiale internationale	13
a) Contexte et création de l'ISS.....	13
b) Exploitation de l'ISS	15
III. Réalisation des essais dans l'espace	17
1) Réglementation	17
2) Spécificité des essais spatiaux	20
3) Comment sont réalisés les essais spatiaux ?	21
a) Clinique spatiale (MEDES) : essai pré-clinique.....	21
b) Les acteurs de la recherche pré-clinique et clinique spatiale.....	24
c) Le matériel utilisé et la collecte de données	25
4) Les études en cours dans l'espace	29
5) Quels sont les intérêts de ces essais ?	31
6) Retombées attendues des essais en cours	32
IV. Comparaison des réglementations entre la recherche terrestre et spatiale	35
V. Étude de terrain et analyse	39
1) Contexte	39
2) Cibles et entretiens	40
3) Analyse des résultats obtenus	48
VI. Discussion	53
VII. Conclusion	57
Bibliographie	59
Table des illustrations	62
Table des tableaux	62
Annexes	64

Annexe

Annexe 1 - Guide de l'entretien semi-directif

Contexte :

Je suis actuellement étudiante en master 2 healthcare business option recherche clinique et je réalise mon mémoire sur la recherche clinique dans la station spatiale internationale. Ma problématique de mémoire est la suivante : Quels sont les enjeux de la recherche médicale dans la station spatiale internationale ?

Je suis donc à la recherche de professionnels pour discuter des enjeux et des difficultés rencontrés sur le terrain et la mise en application de ces essais.

Question 1 : Pouvez-vous me donner votre parcours professionnel ainsi que vos responsabilités actuelles ?

Depuis combien de temps êtes-vous dans le domaine de la recherche clinique ?

Question 2 : Comment se déroule les essais pré-cliniques à la clinique du MEDES ?

Quels sont leurs objectifs ?

Les outils mis en place ?

Le financement de ces essais ?

Question 3 : Quels sont, d'après-vous, les enjeux de la recherche clinique spatiale ?

Pourquoi réalise-t-on des essais dans l'espace ?

Comment les réalise-t-on ?

Quelle est la réglementation de ces essais ?

Question 4 : Voyez-vous des difficultés ou des limites à la mise en place de ces essais dans l'espace ?

En quoi est-ce plus compliqué de mettre au point un essai pour l'espace ?

Qu'en est-il de la récolte de données ?

Question 5 : Comment pensez-vous que ces essais sont amenés à évoluer dans les prochaines années ?

Question 6 : D'après vous, le coût de la réalisation de tels essais est-il justifié ?

Apolline BRIATTE

Quels sont les enjeux de la recherche médicale dans la **station spatiale internationale** ? La **recherche clinique** spatiale constitue aujourd'hui une fonction majeure de l'exploitation de l'**ISS**. Son objectif est double : mieux connaître les effets de l'impesanteur sur le corps humain dans le but de les contrer pour de futures missions spatiales longues, mais aussi de transposer ces découvertes à la médecine terrestre.

Les enjeux majeurs de cette recherche sont la collecte de données puisque l'équipement à bord de la **station spatiale internationale** est très limité, les investigateurs doivent alors trouver le juste milieu entre ce qu'il est possible de faire dans la station et leur objectif scientifique.

Concernant la **réglementation** de ces essais, c'est la loi étasunienne qui prévaut du fait du financement des études par les agences américaines. Cette **réglementation** est très semblable à la loi française en matière de recherche clinique.

Notons toutefois l'existence de directives de la NASA au sujet de la recherche menée sur l'humain.

Mots-clés : recherche clinique, station spatiale internationale, ISS, réglementation.

What are the challenges of medical research in the **International Space Station**?

Clinical space research is now a major function of **ISS** operations. Its objective is to gain a better understanding of the effects of weightlessness on the human body in order to counteract them for future long-duration space missions, but also to transpose these discoveries to terrestrial medicine.

The major challenges of this research are data collection, since the equipment on board the **international space station** is very limited, and the investigators must find the right compromise between what is possible in the station and their scientific objective.

As far as the **regulation** of these tests is concerned, US law prevails because the studies are funded by US agencies. This **regulation** is very similar to the French law on clinical research.

However, it should be noted that there are NASA directives concerning research conducted on humans.

Key-words : clinical research, international space station, ISS, regulation.