

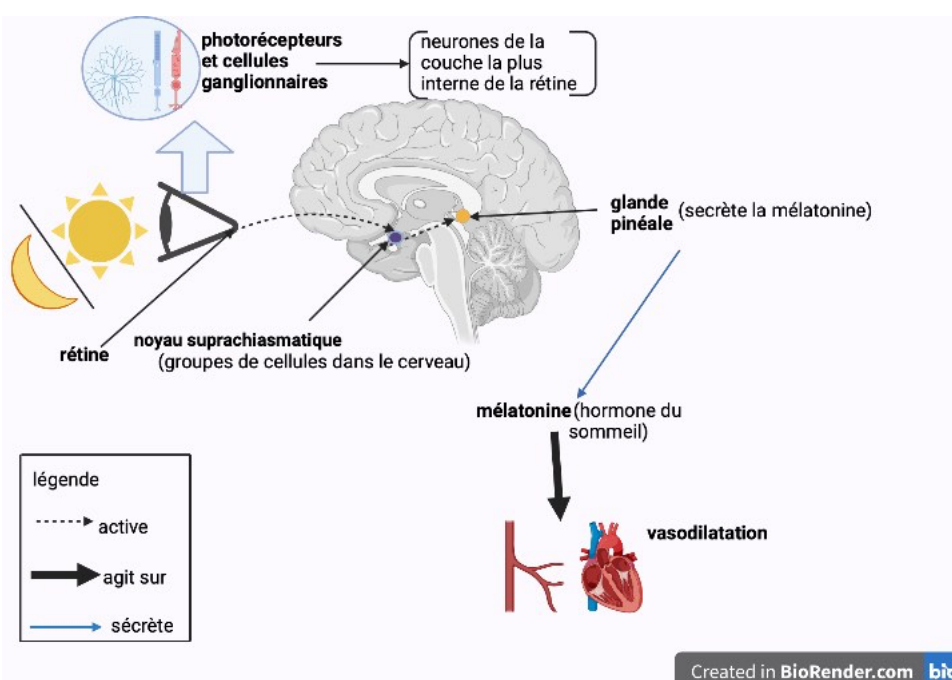
La conquête spatiale, sans danger pour la santé ?

### Dormir dans l'espace est-ce un rêve ?

Le sommeil est un réel besoin. Il permet à notre corps de se régénérer. Cependant le sommeil n'arrive pas par magie. En effet, un ensemble de mécanismes en sont responsables et en dépendent. Ceux-ci font partie du cycle circadien qui coordonne différents processus physiologiques de notre corps comme la régulation du sommeil. Dans l'espace, le cycle jour-nuit n'est pas le même que sur terre et par conséquent, cela aura un effet sur le fonctionnement de notre corps. Nous aborderons le fonctionnement du cycle circadien et comment il régule notre sommeil, ainsi que les conséquences de la dérégulation de ce cycle dans le sommeil des astronautes.

#### • Cycle circadien, rétine et noyaux suprachiasmatiques (SCN)

L'ensemble des mécanismes se déroulant dans notre organisme au cours d'une période de 24 heures constitue le cycle circadien. Ils se déroulent de façon concertée et sont stimulés par la présence de la lumière qui agit au niveau de la rétine (Figure 1). La rétine est la membrane située à la surface du globe oculaire qui nous permet de voir, de percevoir la lumière. En présence de lumière, la rétine transmet cette information « il y a de la lumière » à deux petites structures situées à la base de l'hypothalamus appelées noyaux suprachiasmatiques (SCN) (1). Cela est fait via les nerfs des cellules ganglionnaires (Figure 1) (1). L'information que vient de la rétine peut prendre deux voies : la voie visuelle (activée par les photorécepteurs et conduite par le nerf optique) ou la voie non-visuelle (activée par la mélanopsine, une protéine sensible à la lumière). Les noyaux suprachiasmatiques représentaient l'horloge biologique centrale chez les mammifères (2,3).



**Figure 1 :** Activation des noyaux suprachiasmatiques (SCN) par la lumière. Lorsqu'une source lumineuse arrive au niveau de l'œil, elle active le SCN qui à son tour active la glande pinéale, qui va sécréter de la mélatonine (hormone du sommeil) qui va agir entre autres sur le cœur et les vaisseaux.

- **Mécanismes moléculaires de la régulation du cycle circadien**

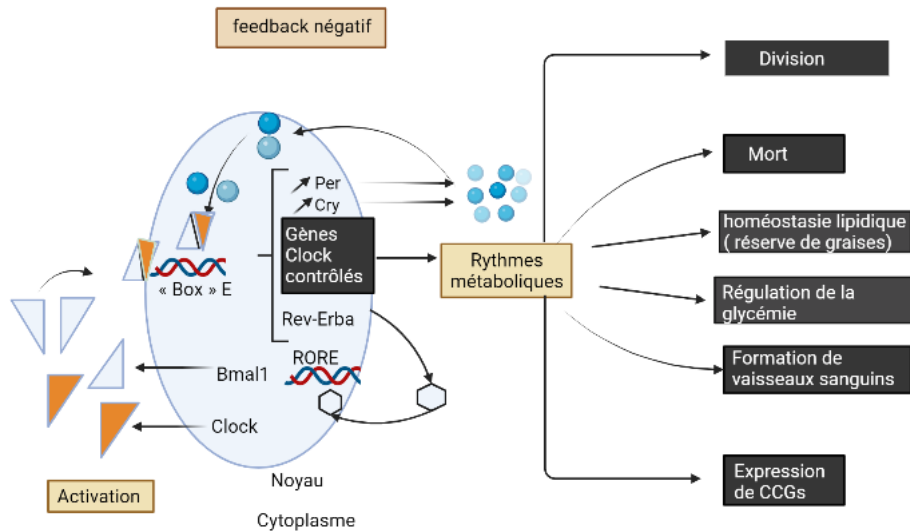
La régulation de l'horloge biologique par le SCN est une conséquence des mécanismes moléculaires intracellulaires impliquant des gènes d'horloge (gènes clock).

### **Les gènes CLOCK**

L'horloge circadienne fonctionne grâce à des protéines spécifiques appelées facteurs de transcription. Les facteurs de transcription sont des molécules qui sont responsables du processus de production des protéines via la transcription de l'ADN. L'ADN est une molécule présente dans les noyaux de nos cellules, il possède un code (comme un livre de recettes) qui permet la production de protéines. Ces dernières, sont de molécules très importantes, responsables du fonctionnement de nos cellules. Donc, les facteurs de transcription vont se fixer sur des segments spécifiques de l'ADN appelés « promoteurs ». Les gènes clock sont des gènes dont le fonctionnement est conditionné, entre autres par la présence de lumière, en l'absence de celle-ci l'horloge devient arythmique, ce qui impacte le comportement cellulaire et dérègle les cascades qui en dépendent. (4)

Le mécanisme d'horloge circadienne commence au niveau du SCN et est dû à des facteurs de transcription spécifiques. Il se fait par la liaison de deux facteurs de transcription : circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) et brain and muscles ARNT-Like 1 (BMAL-1) sur un promoteur appelé enhancer-box (E-Box). Cela va conduire à la production de protéines appelées cryptochrome (CRY) et Period (PER). Une fois ces protéines sont produites, elles se combinent et se fixent sur le complexe formé par CLOCK/BMAL-1. Cela va engendrer un changement de conformation de CLOCK/BMAL-1 qui va se détacher de la E-Box ce qui aura comme conséquence l'arrêt de la production de CRY et PER (5-7) (Figure 2). Le complexe CLOCK/BMAL-1 va aussi stimuler la production d'autres facteurs de transcription appelées ROR et REV-ERB. REV-ERB se fixe sur une région de l'ADN de BMAL-1 appelée RORE, qui va stopper sa synthèse. D'un autre côté, ROR peut se fixer sur la même région de l'ADN de BMAL-1, mais cela va favoriser sa production.

Ces mécanismes vont permettre aux cellules et à notre organisme, par leur activité cyclique, de réguler leurs activités. Donc, ils vont permettre les cellules de se diviser au moment opportun, vont dicter la fin de la vie de la cellule, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, la concentration de sucre dans le sang (glycémie), la distribution de grasse dans notre corps (homéostasie lipidique) et l'expression des gènes CLOCK dans les autres tissus que le SCN. Cette boucle d'activité est donc présente dans la plupart de nos cellules (Figure 2) (5,6 et 7).

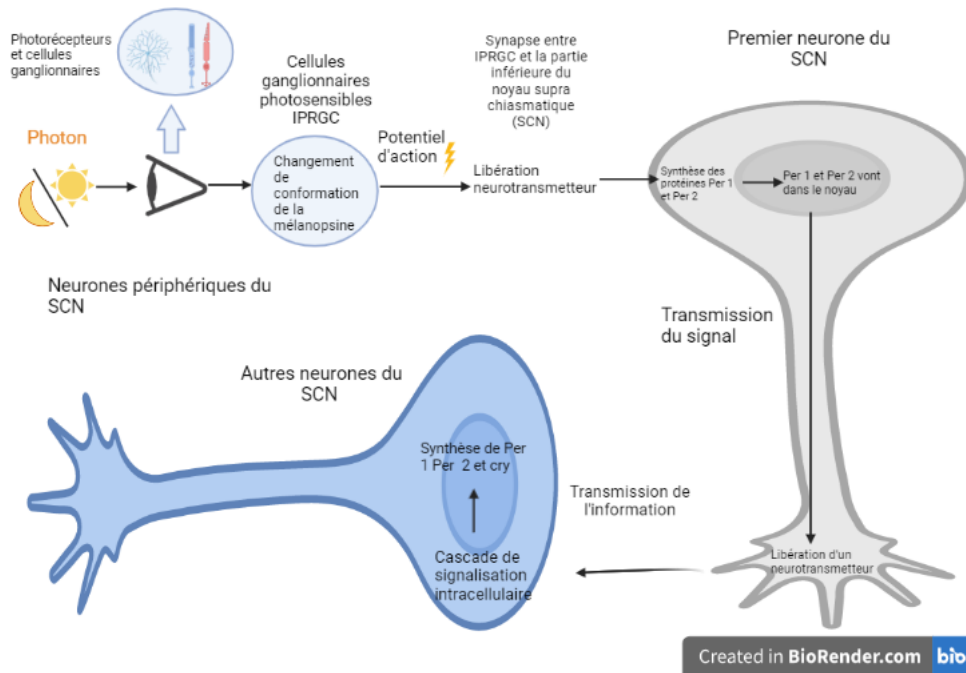


Created in BioRender.com bio

**Figure 2 :** Schéma du mécanisme de régulation de gènes CLOCK qui régulent eux-mêmes (CCGs), la division cellulaire, la mort cellulaire, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, la concentration de sucre dans le sang (glycémie), la distribution de grasse dans notre corps (homéostasie lipidique), entre autres.

### Action de la lumière sur les gènes CLOCK des noyaux suprachiasmatiques

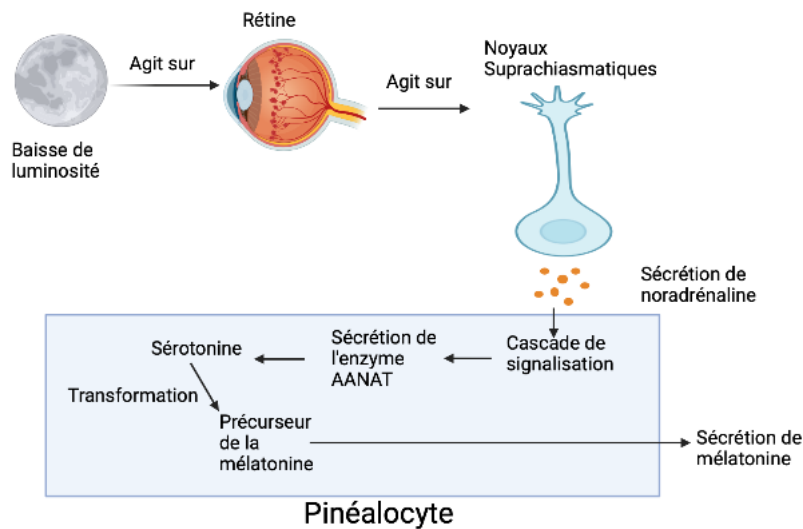
Les gènes CLOCK sont exprimés au niveau de différents tissus, mais toutes les différentes boucles de rétroactions débutent par la boucle principale qui est provoquée par la perception de la lumière. Comme expliqué ci-dessus, la lumière est captée par la rétine où se trouvent les cellules ganglionnaires photosensibles intrinsèques à la rétine (ipRGC). Les ipRGC produisent la mélanopsine. Lorsqu'un photon rentre en contact avec la mélanopsine, celle-ci va changer de conformation, ce qui va induire l'apparition d'un potentiel d'action jusqu'à la partie présynaptique de l'axone de l'ipRGC qui crée une synapse avec la partie inférieure du SCN (Figure 3). La libération de neurotransmetteur dans cette synapse va provoquer une cascade de signalisation induisant la synthèse de PER 1 et PER 2 (8 et 9). Ce premier neurone remonte l'information aux autres neurones du SCN provoquant ainsi la production de PER 1, PER 2 et CRY via une cascade de signalisation intracellulaire. L'action de la lumière va donc agir directement sur la synthèse de protéines constitutives de l'horloge circadienne, d'où le caractère interdépendant de ces deux systèmes (détection de la lumière et régulation des gènes CLOCK) (10 et 11) (Figure 3). Les cycles circadiens induits par les gènes CLOCK au niveau des neurones du SCN vont se synchroniser et générer un signal de sortie unique permettant aux cellules dans des autres organes et tissus, de prendre connaissance de la phase du jour à ce moment-là. L'ensemble de ce processus est appelé complexe-oscillateur-hiérarchique ou système de synchronisation circadienne (12).



**Figure 3** : Schéma de la cascade de signalisation permettant la synchronisation entre le cycle circadien et l'environnement lumineux externe.

- **Cycle circadien et sommeil**

Lorsque l'on parle de cycle circadien, le premier mécanisme qui nous vient à l'esprit est le sommeil. Le sommeil est effectivement régulé par une partie de ce système. Cependant, l'acteur qui en est responsable n'est pas synthétisé dans le SCN. La molécule responsable du sommeil est la mélatonine. Celle-ci est produite par la glande pinéale lorsque la luminosité baisse en dessous d'un certain seuil (Figure 1). La baisse de la luminosité est détectée au niveau du SCN, qui provoque la production de noradrénaline (un messager chimique permettant le passage d'un message nerveux d'un neurone à un autre). Cette noradrénaline va stimuler les pinéaloctes (cellule faisant partie de la glande pinéale), provoquant une cascade de signalisation aboutissant à la production de l'enzyme sérotonine N-acétyltransférase (AANAT). L'AANAT est l'enzyme qui transforme la sérotonine en mélatonine (Figure 4). La mélatonine va dès lors passer dans le sang puis atteindre les tissus. La mélatonine atteint normalement son pic de sécrétion entre 2h et 3h du matin (10). De ce fait, toute exposition à la lumière à ces heures, inhibe la sécrétion de la mélatonine et peut nous éveiller. En l'absence totale de lumière, le rythme circadien de la mélatonine n'est plus synchronisé avec l'environnement et est en déphasage avec le cycle extérieur lumière-obscure, ce qui induit une modification de la régulation des mécanismes moléculaires intracellulaires (11).



Created in BioRender.com bio

**Figure 4** : Schéma du processus permettant la synthèse de mélatonine.

### Effets de la mélatonine sur la physiologie du sommeil

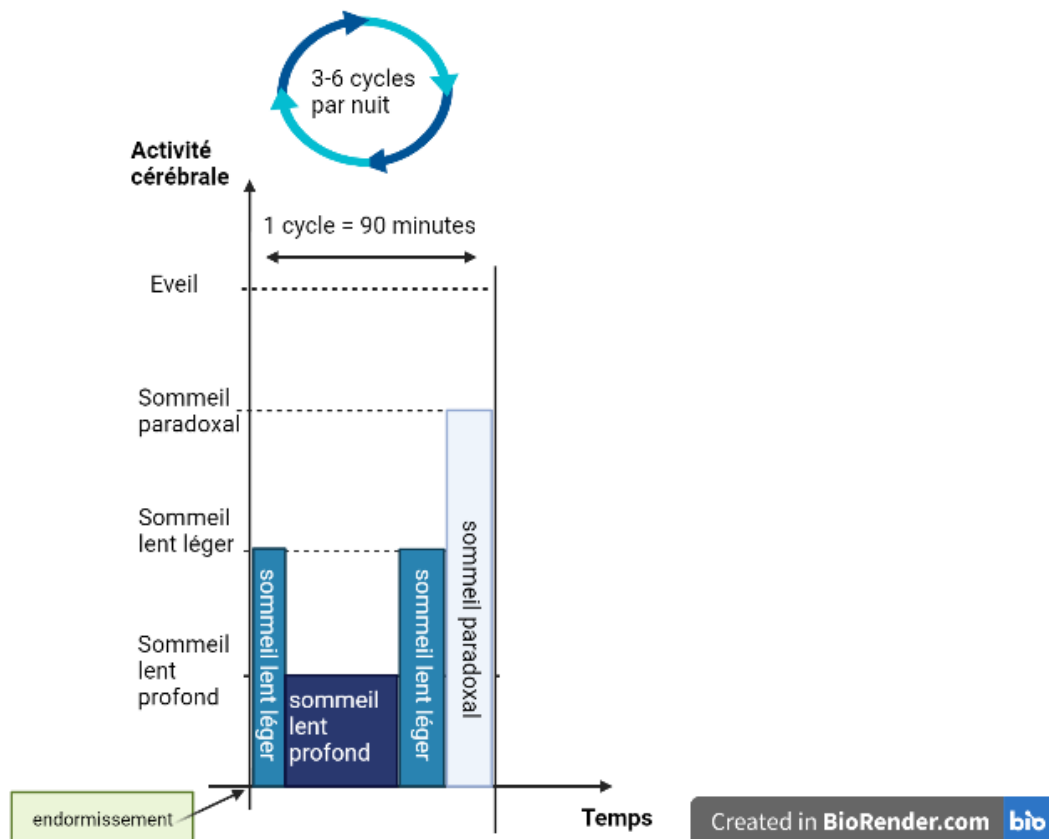
La mélatonine a des effets majeurs sur la physiologie du sommeil qui permettra d'enclencher la première phase du sommeil et d'avoir une activité métabolique basse. L'activité métabolique correspond aux réactions chimiques dans notre organisme pour l'obtention d'énergie nécessaire à notre survie. La baisse de température est un des facteurs favorisant le sommeil (parce qu'elle est perçue par notre corps comme un signal de repos). Cette baisse de température se fait grâce à un mécanisme de dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation) induite par la mélatonine.

### Les phases du sommeil

Le sommeil est un mécanisme permettant aux humains de se reposer et de réparer l'organisme. Il est caractérisé par 4 phases d'activités cérébrales distinctes. Ces différentes phases forment un cycle et on peut faire entre 3 et 6 cycles par nuit. Un cycle dure environ 90 minutes chez l'adulte.

En premier lieu, nous avons la phase 1 ou l'endormissement. Celle-ci est le moment où le corps s'apprête à passer de l'éveil au sommeil, durant cette phase, on observe une baisse de la température corporelle et les muscles se détendent (Figure 5). C'est également durant cette phase, que la glande pinéale synthétise la mélatonine. La phase 2 (sommeil lent et léger) est caractérisée par la relaxation des muscles dont les muscles respiratoires qui vont se détendre. La température corporelle baisse encore plus. C'est pendant cette phase du sommeil que se fait la consolidation de la mémoire (les informations passent de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme). La phase 3 (sommeil lent et profond) est la phase la plus réparatrice. C'est le siège de la réparation de nos tissus comme des muscles et des os. On observe aussi le renouvellement du système immunitaire (le système de défense de notre corps). Une baisse du flux sanguin en direction du cerveau, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque (bâtements du cœur) et de la respiration est observée. L'afflux sanguin vers les muscles est quant à lui augmenté. La phase 4 (sommeil paradoxal, aussi appelé REM), est la phase du

sommeil où l'on rêve, durant cette phase, les muscles sont paralysés et on observe des mouvements rapides des yeux (14,15) (Figure 5).



**Figure 5** : Schéma des phases du sommeil au sein d'un cycle de sommeil.

- **Dérégulation du cycle circadien dans l'espace et leurs conséquences**

Il est important de savoir qu'un voyage dans l'espace n'est pas sans risques pour notre santé, en effet ceux-ci ont des effets avérés sur notre organisme. Ces effets sont dus aux conditions physiques et psychologiques auxquelles sont soumis les astronautes. Le cycle circadien est aussi perturbé. Les facteurs environnementaux qui exercent une influence sur le cycle circadien sont, le changement du rythme lumière-obscurité, la pesanteur (la force que nous attire vers la Terre), le stress et les habitudes alimentaires. Ces facteurs vont être modifiés dans l'espace. (16)

L'une des dérégulations principales ayant un impact majeur sur le bien-être en milieu spatial est la perturbation du sommeil, celle-ci apparaît lorsque les conditions requises pour que le sommeil soit optimal, ne sont pas réunies. Dans la Station Spatiale Internationale (ISS), les astronautes font face à 16 périodes d'obscurité et de jour sur une durée de 24 h (sur terre, nous n'en avons qu'une seule). De plus étant dans un milieu clos, ceux-ci vont continuellement être soumis à un seuil de lumière inférieur au normal. Nous savons maintenant que les gènes CLOCK sont dépendants de la photopériodicité et qu'une modification de l'exposition à la lumière va perturber la cascade induisant la synthèse de la mélatonine.

Le manque de sommeil est néfaste pour le corps humain. La vigilance, concentration et la mémoire sont réduits ce qui a pour conséquence une baisse des performances des astronautes. Dans un milieu aussi sensible que l'ISS toutes les erreurs peuvent être fatales d'où l'importance de prendre des mesures pour contrecarrer ce problème de sommeil des astronautes. La solution qui a été trouvée est l'installation d'un système de lumière dans l'ISS qui permet de créer des cycles jour/nuit de 24h comme sur Terre et par conséquent éviter toute dérégulation. (17)

En conclusion, le sommeil est la pierre angulaire de notre métabolisme, il permet au corps de se régénérer. Nous pouvons dire que le sommeil est un enjeu important dans la conquête spatiale, les dérégulations induites par ce milieu peuvent empêcher la performance des astronautes. Par conséquent, les astronautes sont préparés et un ensemble de mesures sont prises pour avoir une bonne qualité de sommeil. Il est donc possible de dormir dans l'espace (dans l'ISS).

- **Bibliographie :**

1. (2014) La glande pinéale, notre antenne spirituelle • Renée Sévigny Médium. In: Renée Sévigny Médium. <https://www.reneesevigny.com/la-glande-pineale-notre-antenne-spirituelle/>. Accessed 3 Nov 2021
2. Dardente H, Cermakian N (2005) Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. Med Sci (Paris) 21(1):66–72. <https://doi.org/10.1051/medsci/200521166>
3. Boyenval PD Étude et modélisation qualitative d'une voie de synchronisation des horloges circadiennes périphériques par le noyau suprachiasmatique. 58
4. Duez H, Sebti Y, Staels B (2013) Horloges circadiennes et métabolisme : intégration des signaux métaboliques et environnementaux. Med Sci (Paris) 29(8–9):772–777. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298017>
5. Dardente H, Wyse CA, Lincoln GA, Wagner GC, Hazlerigg DG (2016) Effects of Photoperiod Extension on Clock Gene and Neuropeptide RNA Expression in the SCN of the Soay Sheep. PLOS ONE 11(7):e0159201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159201>
6. Duez H, Sebti Y, Staels B (2013) Horloges circadiennes et métabolisme : intégration des signaux métaboliques et environnementaux. Med Sci (Paris) 29(8–9):772–777. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298017>
7. Goldbeter A, Leloup J-C (2021) From circadian clock mechanism to sleep disorders and jet lag: Insights from a computational approach. Biochemical pharmacology. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114482>
8. Analysis of core circadian feedback loop in suprachiasmatic nucleus of mCry1-luc transgenic reporter mouse | PNAS. <https://www-pnas-org.ezproxy.ulb.ac.be/content/110/23/9547>. Accessed 6 Dec 2021
9. Jones JR, Simon T, Lones L, Herzog ED (2018) SCN VIP Neurons Are Essential for Normal Light-Mediated Resetting of the Circadian System. J Neurosci 38(37):7986–7995. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1322-18.2018>
10. Analysis of core circadian feedback loop in suprachiasmatic nucleus of mCry1-luc transgenic reporter mouse | PNAS. <https://www-pnas-org.ezproxy.ulb.ac.be/content/110/23/9547>. Accessed 6 Dec 2021
11. Jones JR, Simon T, Lones L, Herzog ED (2018) SCN VIP Neurons Are Essential for Normal Light-Mediated Resetting of the Circadian System. J Neurosci 38(37):7986–7995. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1322-18.2018>.

12. Duez H, Sebti Y, Staels B (2013) Horloges circadiennes et métabolisme : intégration des signaux métaboliques et environnementaux. *Med Sci (Paris)* 29(8–9):772–777. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298017>
13. Touitou Y (2008) Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 5:1–7. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(08\)47190-1](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(08)47190-1)
14. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder, and Irregular Sleep-Wake Rhythm. *Sleep* 30(11):1484–1501
15. Catheline G (2021) Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement : approche par actimétrie et imagerie cérébrale. *Médecine du Sommeil* 18(4):187. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2021.10.004>
16. Differentiating external zeitgeber impact on peripheral circadian clock resetting. *Sci Rep* 9(1):20114. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56323-z> Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al (2007)
17. Petit G, Cebolla AM, Fattinger S, et al (2019) Local sleep-like events during wakefulness and their relationship to decreased alertness in astronauts on ISS. *npj Microgravity* 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41526-019-0069-0> Heyde I, Oster H (2019)
18. Delezie J, Pévet P, Challet É (2012) Implications du gène d’horloge *Reverba* dans l’obésité. *Med Sci (Paris)* 28(8–9):687–689. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012288004>