

Neuroanatomie et neurophysiologie du bâillement

Dr O. Walusinski (07/03)

extraits du site : <http://www.baillement.com>

« Acquérir chaque jour des ignorances solidement fondées ».

Jean Rostand

Pensées d'un biologiste 1954

Jean-Martin Charcot dans l'introduction de son livre « Leçons sur les localisations dans les maladies du cerveau et de la moelle épinière », rapportées par Bourneville (Adrien Delahaye éd 1876-1880), explique : « *Je me bornerai à vous rappeler que le principe des localisations cérébrales est fondé sur la proposition suivante : l'encéphale ne représente pas un organe homogène, unitaire, mais bien une association, ou si vous le voulez, une fédération constituée par un certain nombre d'organes divers. À chacun de ces organes se rattacherait physiologiquement des propriétés, des fonctions, des facultés distinctes. Or, les propriétés physiologiques de chacune de ces parties étant connues, il deviendrait possible d'en déduire les conditions de l'état pathologique, celui-ci ne pouvant être qu'une modification plus ou moins prononcée de l'état normal, sans l'intervention de lois nouvelles.* »

L'accumulation des connaissances des cent années qui ont suivi ces propos n'a pas permis d'atteindre cette simplification dont rêvait JM. Charcot. Ainsi, les 3/4 du cortex interviennent dans les fonctions visuelles et pas seulement l'aire occipitale V1. S'il est possible de décrire de larges circuits intégratifs aux localisations multi-disséminées pour les actes moteurs et perceptifs, les comportements tels la sexualité, la défense, l'agressivité, la satiété, le sommeil ou le bâillement, n'ont pas de localisations précises au sens de « centres » comme le sous-entendait JM. Charcot. Pour chacun de ces comportements, l'hypothalamus apparaît comme la structure synchronisante essentielle, qui reçoit et projette vers d'autres structures cérébrales ou périphériques soit par voie neuronale ou hormonale (24,70,73). Bien que différents, ils partagent d'une part, des structures anatomiques communes, d'autre part, des neuromédiateurs communs.

Ne faut-il pas s'interroger sur l'effet, en retour, que peut avoir un comportement sur l'architecture neuronale et les fonctions neuronales ? Si la finalité du contrôle de la satiété ou de la sexualité peut s'expliquer simplement, la description d'un comportement ne permet pas, à lui seul, d'en donner la cause et les effets. La neurophysiologie peut participer à son élucidation. Qu'en est-il pour le bâillement ?

La phylogenèse permet une approche neuroanatomique, en établissant un plan d'intégration de différentes structures hiérarchisées du système nerveux. En effet, chez les différents types de vertébrés, le système nerveux central répond à un plan général d'organisation, et montre, des plus anciens aux plus récents d'entre eux, une complication graduelle en rapport avec des niveaux de vie de plus en plus indépendants et fonctionnellement de plus en plus élevés. Pour Paul MacLean (61), le cerveau s'est développé par « couches successives », en répondant progressivement aux besoins de l'évolution :

-le cerveau « reptilien », moelle et tronc cérébral, gère les fonctions vitales de façon automatique et réflexe; il ne possède pas de mémoire.

-le cerveau « paléo-mammalien » comportemental et sensoriel, composé des structures sous-corticales (thalamus, hypothalamus, noyaux gris, système limbique) gère les fonctions socio-émotionnelles : se nourrir, se défendre, se reproduire. Une mémoire y est attachée.

-le cortex cérébral « mammalien » siège de l'activité volontaire et de la cognition. La

mémoire et l'apprentissage ouvrent à la culture.

Le bâillement est un modèle d'étude adapté à cette vision hiérarchisée tant par les structures anatomiques que par la neurophysiologie mises en jeu. Le chapitre consacré à l'éthologie en complètera l'exemplarité.

Description du déroulement du bâillement

L'observation d'un bâillement permet de décrire les différentes phases extériorisées. Durant 5 à 10 secondes, des mouvements se succèdent toujours dans la même chronologie mais à une vitesse variable suivant les espèces (5,8,20,21,25,28):

-une inspiration ample, lente et très profonde, avec la bouche largement ouverte; l'expansion du pharynx, chez l'homme, peut quadrupler son diamètre par rapport au repos, simultanément à une ouverture du larynx avec abduction maximale des cordes vocales. L'inspiration d'air est essentiellement buccale, et ne peut se faire ni par le nez, ni avec les dents occluses. Ainsi, les équidés qui ne respirent que par le nez, bâillent néanmoins en inspirant par la bouche.

-un bref arrêt des flux ventilatoires à thorax plein, l'acmé, souvent associé à des mouvements d'étirements des membres et une occlusion des yeux.

- une expiration, passive, bruyante et lente, chez l'homme, rapide chez les primates non humains, accompagnée d'une relaxation de tous les muscles concernés. La bouche se referme et le larynx reprend sa place initiale. La durée du bâillement paraît fixe chez un individu mais est variable suivant les espèces animales.

Le tout peut s'accompagner de bruits d'intensité variable, volontairement ou non modulable. Les mouvements thoraciques et diaphragmatiques ne diffèrent en rien d'une inspiration banale, alors que l'importance de l'ouverture pharyngo-laryngée accompagnant un visible abaissement du cartilage thyroïde et de l'os hyoïde est propre au bâillement, absente dans l'imitation du bâillement. A ce moment s'ouvrent les trompes d'Eustache, entraînant une brève baisse de l'audition; une ouverture du cardia provoque un appel d'air intra-gastrique responsable d'une impression de plénitude abdominale.

Le bâillement n'est donc pas une simple ouverture de la bouche, mais, un mouvement d'étirement musculaire généralisé, des muscles respiratoires (diaphragme, intercostaux, scalènes), des muscles de la face et du cou. Il associe une contraction simultanée de muscles antagonistes, tels les muscles masticateurs (fermeture de la bouche) et les muscles digastriques qui ont l'action prédominante, permettant la large ouverture de la bouche. Tous les muscles du faciès interviennent, donnant de multiples mimiques, sans ordre précis; les sécrétions lacrymales sont brièvement gênées dans leur écoulement par la compression des canaux lacrymaux, une larme perle alors à la paupière. Une goutte de salive déborde la lèvre largement éversée, bouche grande ouverte.

Cette association complexe et synergique de mouvements est néanmoins un comportement très stéréotypé qu'on peut qualifier de réflexe car de survenue involontaire. Une fois enclenché, le bâillement peut être modulé, chez l'homme, par la volonté, soit en accentuant toutes les phases, soit en minimisant l'ouverture de la bouche et l'expiration, mais sans jamais pouvoir être empêché.

Il survient souvent par salves de deux ou trois cycles. Ces bâillements sont accompagnés de mouvements d'étirement du tronc en hyperlordose, des membres en hyperextension, chez les bipèdes, essentiellement au sortir du sommeil, c'est à dire au moment de la fin de la période de sommeil paradoxal la plus longue. Chez les quadrupèdes, le dos peut se déformer en dos rond (carnivores - chats, chiens,...). Les primates non humains bâillent le plus souvent assis, parfois allongés et même exceptionnellement en marchant. A l'acmé du bâillement, on peut observer soit à un haussement d'épaules (mangabés), soit à une contraction des muscles de la nuque dessinant une "bosse de zébu" (macaques). Le port de la tête se fait en hyperextension cervicale à l'inspiration, suivie d'une flexion à l'expiration. Il s'associe à des émissions sonores de modulations différentes suivant la phase et les types de bâillements. Le bâillement peut apparaître simultanément à une urination, une défécation, une érection, voire une vocalisation.

Chez l'Homme, moindre audition, paupières fermées, sensation de plénitude corporelle,

concourent à une relative perte de contact avec l'environnement. Le bâillement est souvent perçu comme une jouissance, un bref bien-être, ressemblant aux satisfactions des tiqueurs.

Les structures cérébrales commandant le bâillement chez les vertébrés

Un comportement est le résultat d'une activité motrice, témoin d'un stimulus moteur neuronal métamérique ou spinal adjacent ou cortical. Le déclenchement est soit volontaire, soit sensitif, soit végétatif. Sa conséquence est: soit une action motrice adaptée, soit un réflexe somato-moteur, soit une fonction d'homéostasie neuro-endocrine. Le bâillement est involontaire. Il participe d'une forme de réflexe et, sans doute, joue un rôle d'homéostasie. L'information sensitive déclenchante se transmet au niveau métamérique d'une part, envoie des influx au cortex avec des relais thalamo-hypothalamiques d'autre part. Nous allons donc préciser les structures commandant l'activité motrice du bâillement, les mécanismes sensitifs périphériques, acteurs du déclenchement du réflexe de bâillement, la nature et la conséquence de la réaction d'homéostasie engendrée.

L'étude de pathologie humaine peut permettre de préciser les structures cérébrales nécessaires au déclenchement du bâillement. Pendant les quelques heures que pouvaient vivre des anencéphales, il avait été noté qu'ils bâillaient et s'étiraient.

Le syndrome de Foix-Chavany-Marie ou syndrome bi-operculaire (16,56), le « locked-in syndrome » (13) sont des tableaux comportant une paralysie absolue de la motricité volontaire. Le malade ne peut ni plisser le front, ni fermer les paupières; les mouvements des lèvres, de la mâchoire inférieure, de la langue sont très réduits; les cordes vocales sont paralysées. Cette paralysie labio-linguo-pharyngo-laryngo-masticatrice rend impossible la parole et la mastication. Par contre, les mouvements automatiques et réflexes sont préservés. Cette dissociation automatico-volontaire permet d'observer, de temps à autre, un clignement réflexe; les paupières se ferment pendant le sommeil. La mimique psycho-synchronique est conservée: le bâillement, les rire et pleurer automatiques, comme le réflexe massétéren, sont préservés; la déglutition réflexe se produit lorsque les aliments arrivent dans l'arrière-gorge.

Ces données confirment que le bâillement naît dans les structures archaïques du cerveau, c'est à dire communes à tous les vertébrés. Les muscles qui se contractent pendant le bâillement dépendent des nerfs crâniens 5,7,9,10,11,12, des nerfs cervicaux C1-C4 (nerf phrénique) et des nerfs dorsaux innervant les intercostaux, muscles respiratoires accessoires. Les noyaux moteurs sont situés dans le tronc cérébral (cerveau « reptilien » de MacLean) et dans la moelle cervicale, en coordination avec les centres respiratoires et vasomoteurs situés à proximité.

L'intense activation musculaire, avec mise en jeu simultanée d'agonistes et d'antagonistes (comme les muscles digastriques, masséters), la large ouverture maximale du pharyngo-larynx, l'occlusion de la trompe d'Eustache, l'étirement du diaphragme, plus grand muscle de l'organisme, etc, émettent en retour des perceptions sensibles proprioceptives définissant l'intéroception, base de notre sauvegarde et de nos émotions. Ces informations ainsi que les perceptions des systèmes sympathique et parasympathique (glossopharyngé), transmises par les fibres de faibles diamètres Ib (A α), II (A δ et C) des faisceaux spino-thalamiques et des nerfs crâniens à composante sensitive, relaient au niveau du tronc cérébral vers le thalamus et l'hypothalamus (postéro-ventral et noyau paraventriculaire), l'hypophyse. Ces structures projettent vers la substance réticulée et le locus cœruleus, centres impliqués dans la rythmicité circadienne vigilance - sommeil. Il s'agit là de l'interaction entre les cerveaux « reptilien et paléo-mammalien » de MacLean.

Il est émis l'hypothèse que cette intéroception intervient dans l'homéostasie des systèmes de vigilance, situés au niveau du tronc cérébral et est la base fonctionnelle justificative du bâillement.

Puis, par les relais de l'insula antérieure vers le cortex orbito-frontal essentiellement droit, naît la perception consciente du bien-être qui suit le bâillement chez les primates humains (devant l'impossibilité actuelle de décrypter une telle perception chez d'autres animaux) et sans doute le phénomène de réplication du bâillement. Il s'agit là de l'activation du cerveau néo-mammalien de MacLean.

Facteurs déclenchant du bâillement

La description classique et détaillée du bâillement, proposée ci-dessus, le présente comme un cycle respiratoire paroxystique. Mais est-ce acquis et intangible ? En revoyant la pandiculation dans son entier déroulement, il paraît plus précis de considérer que ce comportement est un travail musculaire généralisé avec :

- une contraction des muscles de la mâchoire et du pharyngo-larynx, responsable de la large ouverture de bouche et des voies respiratoires hautes,
- une contraction massive du diaphragme responsable de l'ample inspiration,
- une contraction des muscles extenseurs des membres et des muscles paravertébraux responsable de l'étirement des membres et du tronc.

Suivant les cas, la contraction peut se limiter aux muscles du cou, du visage et du diaphragme décrivant le bâillement proprement dit, ou à l'ensemble de la musculature corporelle et réaliser une pandiculation. Dans cette acceptation, l'activité respiratoire n'est qu'une conséquence de l'activité musculaire.

Ce « primum movens » permet la corrélation du bâillement avec la régulation des fonctions neurovégétatives. En effet, le système nerveux végétatif régule les réponses essentielles à la survie, par contrôle des fonctions viscérales, de la douleur, de la reproduction et du stress. Les différents noyaux hypothalamiques, en particulier le noyau paraventriculaire (9), jouent un rôle central dans la régulation de ce système. Ils règlent l'homéostasie de la température corporelle et du métabolisme, les fonctions cardio-respiratoires, les cycles veille-sommeil, sous le contrôle des noyaux suprachiasmatiques, horloge des rythmes circadiens adaptés à l'alternance jour - nuit (24,70,74).

Ainsi, la balance entre activité sympathique et parasymphatique est modifiée selon l'état de vigilance considéré. Il existe une tendance à l'augmentation progressive de l'activité vagale, de la veille au sommeil lent, avec pic lors du sommeil paradoxal tonique tandis que l'activité sympathique décroît presque parallèlement (38). A l'état de veille, la dépression engendrée par l'inspiration provoque une constriction des voies respiratoires qui est physiologiquement contre-balançée par une contraction active des dilatateurs pharyngolaryngés (muscles génioglosses, génohyoïdiens) (11).

Les expériences électrophysiologiques (stimulation du locus cœruleus) et pharmacologiques (34,46,83) ont montré un effet facilitant noradrénergique sur les motoneurons spinaux, source de l'activité musculaire. La suspension de l'activité tonique du locus cœruleus adrénérgerique et d'autres noyaux du pont, lors du sommeil paradoxal, est responsable de l'hypotonie périphérique. Il en résulte, également, une diminution de l'activité des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, expliquant une tendance au collapsus du pharyngo-larynx. Celle-ci est maximale lors du sommeil paradoxal, plus prolongé en fin de nuit.

Lors de l'éveil, la reprise de l'activité noradrénergique déclenche une récupération de l'activité motrice active. L'étirement musculaire des membres et du tronc témoignent de la reprise musculaire tonique déclenchant une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du métabolisme musculaire associée à un dérouillage articulaire. Le bâillement apparaît comme une ample contraction des muscles inhibée lors du sommeil paradoxal, un peu comme un effet en miroir inverse de l'inhibition provoquée par le sommeil paradoxal, ouvrant largement le pharyngo-larynx. Si les motoneurons stimulés sont sus-jacents à la 5^o racine cervicale, un bâillement apparaît

isolément, comportant les contractions - étirements des muscles de la face, du cou et du diaphragme (nerf phrénique). Si l'ensemble des noyaux moteurs du tronc cérébral et des voies spinales est stimulé, la pandiculation apparaît.

Les études, par F. Giganti et PP. Salzarulo, de Parme (37), des comportements moteurs et du sommeil chez les prématurés précisent qu'ils dorment plus longtemps en sommeil paradoxal que les nouveaux-nés à terme et bâillent plus fréquemment, semblant confirmer un lien ontogénique entre bâillement et sommeil paradoxal.

La suppression expérimentale du sommeil paradoxal s'est accompagnée d'une disparition des bâillements. Menées chez le rat de laboratoire Sprague Dawley, ces expériences induisent un stress empêchant le passage en sommeil paradoxal. Ce stress provoque une stimulation de la sécrétion cortisolique, produit final de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cet hypercorticisme induit, altérerait l'activité dopamino-cholinergique responsable du bâillement. Mais, en réalité, est-ce le stress ou est-ce l'absence de sommeil paradoxal qui fait disparaître les bâillements ? (40,57,72,75,93)

Deux autres circonstances compliquent l'interprétation du lien entre sommeil paradoxal et bâillements:

-Les médicaments antidépresseurs de type tricycliques ou sérotoninergiques sont de puissants supprimeurs du sommeil paradoxal mais génèrent une pathologie iatrogène d'excès de bâillements, survenant pas salves.

-Les patients victimes de « locked-in syndrome » ne présentent plus de signes électroencéphalographiques de sommeil paradoxal mais bien que paralysés ont la capacité de bâiller.

Afin d'apporter une explication à cette apparente contradiction, il est proposé d'accorder attention à un autre trouble déficitaire, la myoclonie du voile du palais. Dans cette pathologie, le voile du palais est animé de mouvements involontaires rythmés à 100 par minute. L'anatomo-pathologie retrouve une hypertrophie de l'olive avec lésions ischémiques plus hautes situées (noyau dentelé contro-latéral). Il apparaît que la destruction de cette voie libère une fonction "enfouie", dépendante d'une structure archaïque. Jean Lapresle a montré comment la phylogénèse explique le passage de la respiration branchiale à la respiration pulmonaire : beaucoup de batraciens vivent, tantôt sur terre, tantôt dans l'eau d'où leur nom d'amphibiens. La crise de la métamorphose transforme la respiration branchiale en respiration pulmonaire. L'apparition très tardive de la métamorphose, parfois absente, caractérise les batraciens néoténiques : l'Axolotl ou Protée anguillard (Urodèles) qui gardent la capacité de respirer par des branchies et des poumons. Au cours de l'embryogenèse humaine, les stades de développement de la tête et du cou retrouvent ces structures branchiales, dont le palais, les trompes d'Eustache et les structures qui les commandent, dérivent. La rythmicité de la myoclonie du voile du palais est liée à un "pace-maker branchial", normalement constamment inhibé, et réapparaissant fonctionnel quand la structure neurologique sus-jacente, vouée à son inhibition, perd ses fonctions.

La persistance du bâillement, en l'absence de sommeil paradoxal, serait liée à un automatisme « archaïque » au niveau du tronc cérébral en dessous de la section pharmacologique ou anatomique, mais ayant perdu son lien d'activation hypothalamo-hypophysaire et sa participation aux mécanismes de l'homéostasie interne.

Cette hypothèse de corrélation entre bâillement et sommeil paradoxal ne peut rendre compte des bâillements survenant à d'autres moments de la journée. D'autres stimuli interviendraient. Par exemple, les modifications de tonus musculaire liées à la fatigue ou à l'ennui etc, seraient le facteur déclenchant de ces bâillements, survenant à distance de l'éveil. En effet, les fuseaux des muscles masticateurs (masséters, temporaux, ptérygoïdiens internes), qui ont des récepteurs sensibles à la tension des fibres musculaires, envoient des influx par les fibres afférentes

de la catégorie Ia, vers le noyau du trijumeau, au niveau de la protubérance du tronc cérébral. Celles-ci forment avec les motoneurons des mêmes muscles une liaison monosynaptique, à la base du réflexe massétéren. Une contraction réflexe, généralement très puissante, interviendrait alors en réponse, engendrant une activation corticale par les projections sur la formation réticulée et le locus coeruleus, impliqués dans les mécanismes de l'éveil et situés anatomiquement à proximité du noyau trigéminal mésencéphalique. Le fait que l'amplitude du réflexe massétéren varie parallèlement au niveau de vigilance est un autre argument. (10)

Embryologie et bâillement

Le massif facial et le cerveau s'individualisent à partir d'une structure embryonnaire commune, l'ectoblaste. Le pôle céphalique comporte une segmentation originelle embryologique encéphalo-faciale et encéphalo-cervicale avec une correspondance topographique stricte : les structures naso-frontales et prémaxillaires sont liées au cerveau antérieur; les structures maxillo-mandibulaires et cervicales antérieures, celles intervenant lors du bâillement, sont unies au tronc cérébral et à ses nerfs. Au début du troisième mois, l'embryon devient un fœtus grâce à l'apparition des premières séquences motrices orales dont témoignent l'activité de succion-déglutition et de bâillement, détectables par échographie. A la même période, entre 12 et 15 semaines de la vie fœtale, le premier type de sommeil détectable chez le fœtus apparaît et est de type sommeil paradoxal. L'hypophyse devient fonctionnelle, alors que l'extension du néocortex temporal et frontal se complète jusqu'à 22 à 24 semaines. Témoins de la maturation du tronc cérébral, se mettent ainsi en fonction les mécanismes de l'homéostasie interne de l'organisme: alternance de périodes d'activité et de sommeil, motricité oro-pharyngée coordonnée avec les régulations respiratoire, cardiaque et digestive de même localisation neuro-anatomique (1,27).

Neurophysiologie

La neurophysiologie du bâillement est un puzzle dont tous les éléments ne sont pas actuellement placés avec certitude et en totalité (32,34). Les découvertes récentes de nouveaux neuromédiateurs comme l'hypocrétine en 1998 (84,91), des neuropeptides périphériques comme bombésine, ghrelina, leptine agissant sur plusieurs comportements stéréotypés dont le bâillement, montrent la complexité de cette physiologie encore en devenir. Ceci indique aussi que le bâillement ne peut être étudié isolément alors que les mécanismes qui le sous-tendent, tant d'un point de vue neuro-anatomique que neurophysiologique, sont communs à d'autres comportements : étirements, sexualité, satiété, attachement, épouillage et toiletteage (grooming) etc...

Ce survol neuro-fonctionnel du bâillement permet la mise en scène des différents neuromédiateurs dont nous allons successivement étudier le rôle. Une description reste handicapée par sa présentation "en série" alors que la réalité fonctionnelle fait inter-réagir plusieurs molécules "en parallèle" et "en série". L'effet endo-neuronale des médiateurs, après l'étape du récepteur, c'est à dire l'effet bio-électrophysiologique sur les échanges calcique, sodique et potassique de la paroi du neurone, l'effet sur la transcription d'ARN nucléaire et mitochondrial du neurone, sortent de notre propos et, bien qu'étant l'étape moléculaire ultime explicitant les comportements, ne sont pas décrits ici.

L'acétylcholine et la dopamine sont les deux neuromédiateurs et principaux effecteurs, dont l'action est modulée par la sérotonine, le GABA, différents neuropeptides et les hormones sexuelles, surtout la testostérone.

ACTH et acétylcholine

C'est dans les années 60 que les premiers travaux expérimentaux mettent en évidence

l'effet de l'injection intra-cérébrale d'ACTH, alpha-MSH et d'autres peptides (29,30), chez le chat, le chien, le rat, la souris, le lapin (94) sous forme d'une association stéréotypée de salves de bâillements accompagnées d'étirements du tronc, d'érections et d'éjaculations. L'injection intramusculaire périphérique reste sans effet. L'effet débute 25 à 30 minutes après l'injection et dure plusieurs heures. L'hypothalamus est identifié comme structure cérébrale essentielle sachant que l'hypophysectomie fait disparaître l'effet des injections d'ACTH (87). La castration abolit érection pénienne et éjaculation mais ne modifie pas l'association bâillements-étirements induite par l'ACTH.(7,35,36)

Dans les années 80, fut découverte la présence de neurones sécrétant la pro-opiomélanocortine, précurseur de l'ACTH, l'alphaMSH, et de bêta-endorphines. En 1992, le codage des gènes des récepteurs à l'ACTH-MSH permit de localiser différentes régions cérébrales incluant l'hypothalamus, et le tronc cérébral où pouvaient agir ces neuropeptides déclencheurs des bâillements-étirements.

La compréhension du mécanisme d'action de l'ACTH s'est complétée par des injections de molécules agissant sur le système nerveux végétatif. Les cholinomimétiques (stimulation de l'effet de l'acétylcholine) physostigmine, pilocarpine, potentialisent le tableau bâillements - étirements induit par l'ACTH (76,88,96).

A l'inverse, l'injection d'inhibiteurs muscariniques (atropine, scopolamine), inhibiteurs d'un des deux effets de l'acétylcholine, fait disparaître les bâillements liés à l'injection d'ACTH. L'injection d'antagonistes nicotiques, l'autre versant de l'effet de l'acétylcholine, (mecamylamine) ou d'antimuscariniques périphériques, ne traversant la barrière hémato-encéphalique, (méthylscopolamine) n'ont aucun effet sur les bâillements induits, montrant le rôle exclusif des récepteurs muscariniques au niveau central (23). Cette activation indique que la voie finale effectrice du bâillement est cholinergique (41).

Dopamine

Chez le rat, l'injection d'agonistes dopaminergiques (apomorphine, bromocriptine) induit des bâillements accompagnés d'érections (17,18,19,51,52,53,62). Différentes expériences ont montré que seuls les récepteurs de type D2 et D3 (sur les 6 sous-types connus) sont impliqués (50,89)). Seules de petites doses induisent ce comportement stéréotypé. A fortes doses, dominent des stéréotypies du visage chez l'homme et une hypermotilité chez le rat ou le macaque (86,90).

Les bâillements induits par les agonistes dopaminergiques, mais non ceux induits par les cholinomimétiques, disparaissent après section du septum médian (41). Ceci tend à prouver que les agonistes D2 induisent des bâillements par activation des récepteurs post-synaptiques dopamine D2 qui, à leur tour, activent le système cholinergique (80,100,101).

Comme pour l'ACTH-MSH, les bâillements induits par les agonistes dopaminergiques disparaissent après hypophysectomie ou la castration (87). Curieusement, l'injection de testostérone au rat castré restaure les érections mais pas les bâillements; c'est l'association estradiol-testostérone qui rétablit érections et bâillements induits. Par contre, chez le rat non castré, l'injection d'oestrogènes fait disparaître les bâillements. Ceci suggère que les oestrogènes jouent un rôle permissif sur les récepteurs D2 et qu'il peut exister des circuits neuronaux distincts pour ces deux comportements généralement associés, bâillements et érections (79). L'implication des hormones sexuelles est encore incomplètement élucidée (43). Il reste notamment à expliquer l'importance sociale du bâillement de mâle dominant chez les primates nonhumains et la disparition de ce type de bâillements chez les primates humains.

C'est au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qu'a été mise en évidence l'implication des récepteurs D2 post-synaptiques, là où se terminent les nerfs dopaminergiques appartenant au système incerto-hypothalamique. Leurs corps cellulaires sont situés dans les aires A

13 et A14 et largement distribués dans plusieurs noyaux hypothalamiques. Néanmoins, seule la destruction du noyau paraventriculaire fait disparaître les bâillements (6).

Les agonistes des récepteurs D2 agissent en activant des neurones ocytocinergiques ayant des projections extra-hypothalamiques. Ceci est démontré par le fait que l'injection d'antagonistes des récepteurs ocytocinergiques empêche l'effet des injections d'ACTH. Des techniques immunocytochimiques montrent ces synapses neurones dopaminergiques - neurones ocytocinergiques au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Le rôle de l'hippocampe n'est pas à négliger. En effet, les agonistes dopaminergiques, induisant des bâillements, augmentent la concentration en ocytocine de l'hippocampe. Comme nous l'avons précisé plus haut, la lésion du septum médian fait disparaître les bâillements. C'est par la déplétion de l'hippocampe en ocytocine que cette disparition a lieu. (98,99).

Un des possibles mécanismes d'action, par lequel les agonistes des récepteurs D2 à la dopamine augmentent la transmission ocytocinergique au niveau du noyau paraventriculaire, est que la concentration intracellulaire en Ca^{2+} augmente dans les neurones ocytocinergiques. Cette augmentation active la NO synthétase produisant du NO (oxyde nitrique) qui en retour active la transmission ocytocinergique.

L'ocytocine

L'effet inducteur de bâillements de l'ocytocine est extrêmement puissant (3,4,6). Injecté dans le noyau paraventriculaire, l'ocytocine déclenche des bâillements par sa propre transmission, alors que des inhibiteurs des récepteurs à l'ocytocine les font disparaître. Ces bâillements ocytocinergiquement induits sont abolis par les antimuscariniques mais pas par les antagonistes D2 (neuroleptiques). Les neurones ocytocinergiques projettent en dehors de l'hypothalamus vers le noyau magnocellulaire, l'hippocampe, le pont, la medulla oblongata. Il semble donc que les agonistes dopaminergiques agissent en entraînant la libération d'ocytocine, qui active la transmission cholinergique dans d'autres aires cérébrales en dehors de l'hypothalamus (66,67,68).

Acides aminés stimulants

Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ne contient pas que des terminaisons de neurones dopaminergiques. Le N-Méthyl-D-acide Aspartique (NMDA), puissant acide aminé excitateur injecté à des doses inférieures au nanogramme dans le noyau paraventriculaire déclenche des bâillements. Il semble moduler l'action des neurones ocytocinergiques, car les inhibiteurs des récepteurs à l'ocytocine inhibe cet effet du NMDA.

Oxyde Nitrique

L'oxyde nitrique (NO) est un neuromodulateur répandu dans de très nombreux tissus de l'organisme. Il est impliqué dans le déroulement du bâillement, au niveau du noyau paraventriculaire, zone du cerveau où sa concentration est la plus importante. L'enzyme nommée Ca^{2+} -Calmoduline, nécessaire à sa synthèse à partir de la L-arginine, y est retrouvée. A noter que cette enzyme est présente dans les neurones ocytocinergiques, ACTH dépendants.

NO semble un agent facilitant. Injecté dans les ventricules cérébraux, les inhibiteurs de sa synthèse empêche l'apparition des bâillements induits par les agonistes dopaminergiques ou ceux induits par l'ocytocine ou le NMDA. Les donneurs de NO comme la nitroglycérine, injectés dans le noyau paraventriculaire, déclenchent des bâillements.

Ces résultats suggèrent que NO agit au niveau du noyau paraventriculaire en activant les neurones dopaminergiques, NMDAergiques, ocytocinergiques, sans que le mécanisme intime soit actuellement élucidé (64,65).

L'histamine

De micro-injections d'histamine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, au niveau de la subdivision médiale, déclenchent des bâillements et stimulent la vigilance détectée sur

l'électrocorticogramme du rat. Un pré-traitement par la pyrilamine, un anti-histaminique H1 inhibe ce type de réactions. L'histamine agirait en stimulant les neurones ocytocinergiques de la zone parvo-cellulaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui projettent vers les zones du tronc cérébral participant aux fonctions d'éveil, de régulation respiratoire, cardiovasculaire et aux autres fonctions végétatives (39).

Peptides opioïdes

Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus contient des récepteurs aux opioïdes endogènes ou injectés. Leur stimulation a un effet inhibiteur au niveau des neurones ocytocinergiques, et empêche l'apparition des bâillements. C'est, apparemment, par l'intermédiaire de sous-type de récepteurs μ , que la morphine prévient les bâillements induits par les agonistes dopaminergiques, NMDAergiques et ocytocinergiques. La contre-expérimentation, consistant à injecter au préalable de la nalorphine (anti-dote de la morphine), montre que ce blocage des bâillements induits n'a pas lieu (15).

Cette action opioïde semble être le résultat d'une réduction d'activité de la NO synthétase au niveau des neurones ocytocinergiques (64). La clinique montre que la toxicomanie opiacée fait disparaître les bâillements, qui réapparaissent en salves répétées lors du syndrome de sevrage.

Sérotonine

Les agonistes des récepteurs post-synaptiques 5HT1a et 5HT2 ont un effet inhibiteur sur les bâillements induits par l'apomorphine (81,95,97). Des produits comme le mCPP ou TFMPP (dérivés de pipérazine) qui activent sélectivement les récepteurs 5HT2c sont de puissants inducteurs de bâillements quelque soit le mode d'administration. Ces bâillements induits peuvent être inhibés non seulement par les inhibiteurs des récepteurs 5HT2c mais aussi par les agonistes des récepteurs 5HT1a et 5HT2. Ceci suggère une implication modulatrice des neurones sérotoninergiques sur les voies dopamino-ocytocinergiques. Il est probable que les agonistes des récepteurs 5HT2c agissent au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, qui reçoit d'importantes projections neuronales depuis les noyaux du raphé dorsal, en activant les transmissions ocytocinergiques. Cette action est aussi prévenue par les inhibiteurs de NO synthétase. Les hallucinogènes sérotoninergiques, comme le LSD, déclenchent des salves de bâillements (42,59,60).

Et quelques autres neurotransmetteurs

L'usage de médicaments agissant sur d'autres neurotransmetteurs et, qui modifient la fréquence des bâillements, indique que la liste des intervenants n'est pas close.

Le GABA-b inhibe les bâillements en modulant la transmission de l'acétylcholine, expliquant l'effet bénéfique du baclofène pour atténuer les excès de bâillements en salves (31,63,69,77,101).

Les alpha-bloquants semblent inhiber les bâillements qui augmentent sous l'effet des bêta-bloquants (propranolol, pindolol).

Le neuropeptide Neurotensine (12,30,33), assimilable à un neuroleptique endogène, inhibe les bâillements, par action sur les synapses dopaminergiques.

La LH-RH hypophysaire semble inhiber les bâillements, alors qu'une seule expérimentation a montré que la prolactine les stimule. Ce résultat reste curieux, compte-tenu que la sécrétion de prolactine est inhibée par la dopamine et les dopaminergiques (bromocryptine) qui bloquent la sécrétion de prolactine.

L'hypocrétine régule, à partir du noyau paraventriculaire hypothalamique, la satiété et l'éveil. La place de l'hypocrétine dans la neurophysiologie du bâillement commence à apparaître expérimentalement chez le rat : l'injection d'hypocrétine (récepteurs1) dans le noyau

paraventriculaire de l'hypothalamus déclenche des bâillements en stimulant la vigilance. L'hypocrétine (récepteurs²) stimule la vigilance sans déclencher de bâillements. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus semble jouer un rôle important dans la vigilance remplaçant ainsi le bâillement au centre de l'étude comportementale de l'éveil et du sommeil.

Place des hormones sexuelles

Rappelons que la testostérone est un androgène et l'œstradiol, un estrogène. Dans la chaîne des réactions chimiques qui conduisent du cholestérol à la synthèse des hormones sexuelles, l'une des principales hormones féminines, l'œstradiol, est synthétisée à partir de la principale hormone masculine, la testostérone. Cette réaction implique une enzyme, dénommée aromatasase (43,44,78,82).

Les stéroïdes présentent un mécanisme d'action différent des autres principales hormones, du fait de leur structure. Ainsi, certaines hormones, comme l'ocytocine, sont des protéines et, comme telles, ne peuvent franchir la bicouche lipidique formant la membrane des cellules. En conséquence, ces hormones agissent sur des récepteurs membranaires situés à l'extérieur de la cellule. Au contraire, les hormones stéroïdiennes sont des lipides et franchissent facilement les membranes. Elles agissent au niveau de récepteurs intracytoplasmiques, ce qui leur donne un accès direct au noyau et à la régulation de l'expression génique. Des différences dans la concentration de ces récepteurs au niveau de diverses régions cérébrales sont ainsi responsables de l'action différentielle de ces hormones.

Ces sécrétions hormonales, dépendantes d'une régulation hypothalamo-hypophysaire, varient suivant des rythmes circadiens et ultradiens. Chez le mâle, les taux de testostérone varient au cours de la journée, sous l'influence de nombreux facteurs, tels que le stress, l'exercice ou encore l'agressivité, sans qu'une augmentation des taux de testostérone soit interprétable comme la cause ou l'effet de ces comportements. L'élévation des taux de cette hormone est clairement corrélée à des interactions sociales.

Les effets des stéroïdes sexuels au niveau du cerveau démontrent, tant au niveau moléculaire que comportemental, qu'ils contrôlent la reproduction dans tous ses aspects chez la plupart des vertébrés. Bien au delà de la simple fonction gonadique, ils étendent leurs effets aux différents comportements et actions nécessaires au choix du partenaire et aux conditions de l'accouplement (odeurs, hyperlordoses, toilettes). Cette sexualité ne peut s'accomplir qu'en fonction de niveaux de vigilance (place du bâillement), de désir et d'agressivité adaptés. Intervenant comme modulateurs au niveau des récepteurs des neuromédiateurs, ils influencent la plasticité neuronale, l'activité neuronale dans son ensemble et en impliquant la mémoire.

Chez le rat castré, la réponse à l'apomorphine ou l'ocytocine disparaît. L'injection de testostérone restaure l'érection mais il est nécessaire d'adjoindre des injections d'œstradiol pour que le diptique bâillement-érection ait lieu. Le tamoxifène, anti-œstrogène, empêche la réapparition des bâillements induits par l'apomorphine après traitement par testostérone-œstradiol.

Chez le rat non castré, la progestérone augmente et l'œstradiol inhibe les bâillements déclenchés par l'apomorphine, sans modifier l'érection. Par contre, le tamoxifène empêche l'inhibition par l'œstradiol de ce type de bâillements.

Il semble donc que l'érection et les bâillements, induits par l'apomorphine ou l'ocytocine, soient hormonaux dépendants. Mais les mécanismes, contrôlant ces deux comportements fréquemment associés, seraient modulés de façon hormonale dissociée (14).

Il en demeure néanmoins que le bâillement est fréquemment choisi comme indicateur d'activité androgénique en raison de sa fréquence décroissante chez le mâle castré (rat, souris, primates non humains), et sa réapparition par substitution injectable de testostérone.

Effets de la lumière

Y. Seki et al (85) ont montré que la stimulation lumineuse déclenche une activation corticale et des bâillements. Principal régulateur des rythmes circadiens, la lumière agit au niveau du pace-maker des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Ces noyaux ont des projections vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et la région dorsomédiale de l'hypothalamus avec pour principaux neuromédiateurs le VIP (vasoactive intestinal peptide) et le glutamate qui joue un rôle dans la régulation neurovégétative au niveau du tronc cérébral.

De toutes ces données, il ressort que le comportement de bâillements accompagne une stimulation de la vigilance (détectée par électrocorticogramme), régulée par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Celui-ci, en effet, projette vers les structures de l'éveil et les celles gérant les fonctions végétatives (respiration, cardiovasculaire, satiété, stress, etc) situées au niveau du tronc cérébral.

Bibliographie

1. -Abadie V, Champagnat J, Fortin G, Couly G Succion-déglutition-ventilation et gènes du développement du tronc cérébral Arch Pédiatr 1999, 6, 1043-1047
2. -Anias J, Homgren B, Urba Holmogren end Eguibar JR Circadian variation of yawning behavior Acta Neurobiol Exp 44: 179-186, 1984
3. -Argiolas A, Gessa GL Oxytocin : a powerful stimulant of penile erection and yawning in mal rats Hypothalamic dysfunction Raven Press 156-163, 1987
4. -Argiolas A, Gessa GL Central functions of oxytocin. Neurosci Biobehav Rev 1991 Summer;15(2):217-31
5. -Argiolas A, Melis MR The neuropharmacology of yawning Eur Pharmacol 1998 feb 5;343(1);1-16
6. -Argiolas A, Melis MR, Gessa GL Yawning and penile erection: central dopamine-oxytocin-adrenocorticotropin connection. Ann N Y Acad Sci 1988;525:330-7
7. -Argiolas A, Melis MR, Murgia S, Schioth HB Bernard B. Brodie ACTH and alpha-MSH induced grooming, stretching, yawning and penile erection in male rats: site of action in the brain and role of melanocortin receptors. Brain Res Bull 2000 Mar 15;51(5):425-31
8. -Argiolas A, Melis MR, Gessa GL Yawning: neurochemistry, physiology and pathology Cephalgia, vol 7, suppl 6, 131-137, 1987
9. -Argiolas A, Gessa GL Paraventricular nucleus lesion prevents yawning and penile erection induced by apomorphine and oxytocin but not by ACTH in rats Brain Research 1987;421; p349-352
10. -Aubin HJ, Garma L le bâillement Psychiatrie "&" psychobiologie, 3, 275-286,1988
11. -Ayappa I, Rapaport D The upper airway in sleep: physiology of the pharynx Sleep Med Reviews 2003; 7; 1; 9-33
12. -Barbeau A, Gonce M, Kastin AJ Neurologically active peptides Pharmacol Biochem Behav 1976;5(Suppl 1):159-63
13. -Bauer G, Gerstenbrand F, Hengl W Involuntary motor phenomena in the locked-in syndrome. J Neurol 1980;223(3):191-8
14. -Berendsen HG Androgenic influences on apomorphine-induced yawning in rats Behavioral and neural biology 1981; 33; 123-128
15. -Berendsen HG , AJ Gower Opiate-androgen interactions in drug-induced yawning and penile erections in the rats Neuroendocrinology 1986; 42; 185-190
16. -Billeth R, Jorgler E, Baumhackl U Bilateral anterior operculum syndrome Nervenarzt 2000 Aug;71(8):651-4
17. -Blin, Danjou, Warot, Fondarai, Puech Induction of yawning by low doses of apomorphine Psychiatr et psychobiol, 3, 195-199,1988
18. -Blin O, Masson G, Azulay JP, Fondarai J, Serratrice G Apomorphine-induced blinking and yawning in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1990 Nov;30(5):769-73
19. -Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness Clin Neuropharmacol 1991 Feb;14(1):91-5
20. -Blin O le baillement en neuropsychopharmacologie clinique. Lettre du pharmacologue 1996 10 p217-219
21. -Blin O, Azulay JP, Masson G, Serratrice G Le bâillement, physiopathologie et neuropharmacologie Thérapie 1991; 46; 37-43
22. -Bourson A, Moser PC Yawning induced by apomorphine, physostigmine or pilocarpine is potentiated by dihydropyridine calcium channel blockers Psychopharmacology (Berl)

1990;100(2):16-20

23. -Bourson A The effects of pre and post-operative procedures on physostigmine and apomorphine induced yawning in rats *Br J Pharmacology* 1989; 34;915-917
24. -Buijs RM, Kalsbeek A Hypothalamic integration of central and peripheral clocks *Nature R Neuroscience* 2001;Vol 2; p 521- 525
25. -Chouard CH, Bigot-Massoni D Mécanismes et rôle physiologique du bâillement *Ann Otolaryngol Chir Cervicofaciale* 1990; 107; 3; 145-53
26. -Conceicao IM, Frussa-Filho Effects of a single administration of buspirone on catalepsy, yawning and stereotypy in rats *Praz J Med Biol Res* 1993;26(1):71-4
27. -Couly G Development of the face in the embryo *Revue du praticien* 1991, 41, 1 p7-15
28. -Daquin G, J. Micallef, O. Blin Yawning *Sleep Medicine Reviews* Volume 5, Number 4, August 2001, p 299-312
29. -Delbende C, Jegou S Tranchand-Bunel D, Leroux P, Tonon MC, Mocaer E, Pelletier G, Vaudry H Role of alpha-MSH and related peptides in the central nervous system *Rev Neurol (Paris)* 1985;141(6-7):429-39
30. -de Wied D Behavioral pharmacology of neuropeptides related to melanocortins and the neurohypophyseal hormones. *Eur J Pharmacol* 1999 Jun 30;375(1-3):1-11
31. -Doger E, Urba-Holmgren R, Eguibar JR, Holmgren B GABAergic modulation of yawning behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1989 Oct;34(2):237-40
32. -Dourish CT, Cooper SJ Neural basis of drug -induced yawning in *Neurobiology of stereotyped behaviour* Oxford Science publications 1990
33. -Fugikawa M, Ymada K, Nagashima M, Furukawa T Involvement of adrenoreceptors in regulation of the yawning induced by neuropeptides, oxytocin and alpha-melanocytes stimulating hormone in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50; 339-343
34. -Furukawa T Yawning behavior for preclinical drug evaluation *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18; 2; 141-155
35. -Gessa GL Stretchings and yawnings induced by adrenocorticotrophic hormone *Nature* 23/07/1966; n°5047; p426-427
36. -Gessa GL Stretching and yawning movements after intracerebral injection of ACTH *Revue Canadienne Biologie*; vol. 26, no 3, septembre 1967, p. 229-236
37. -Giganti F, Hayes MJ, Akilesh MR, Salzarulo P Yawning and behavioral states in premature infants *Developmental Psychobiology* 2002 41(3) : 289-96
38. -Guilleminault Ch Sommeil et respiration Influence des états de vigilance sur la respiration *Rev Mal Resp* 1986;3;123-127
39. -Haas H, Panula P The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system *Nature Reviews Neuroscience* Feb 2003; v 4; n 2, p121-130
40. -Hipolide DC, Lobo LL, De Medeiros R, Neumann B, Tufik S Treatment with dexamethasone alters yawning behavior induced by cholinergic but not dopaminergic agonist. *Physiol Behav* 1999 Jan 1-15;65(4-5):829-32
41. -Holmgren B and Urba-Holmgren R Interaction of cholinergic and dopaminergic influences on Yawning Behavior *Acta Neurobiol, Exp* 1980; 40, 633-642,
42. -Holmgren R, Holmgren B, Rodriguez R, Gonzalez RM. Serotonergic modulation of yawning. *Pharmacol Biochem Behav* 1979 Sep;11(3):371-2
43. -Holmgren R, Holmgren B, Rodriguez R Sex hormone influences on yawning behavior *Acta Neurobiol Exp* 1980;40;p515-519
44. -Holmgren B, Urba-Holmgren R, Trucios N, Zermeno M, Eguibar JR. Association of spontaneous and dopaminergic-induced yawning and penile erections in the rat. *Pharmacol*

- Biochem Behav 1985 Jan;22(1):31-5
45. -Holmgren B, Budelli R, Urba-Holmgren JR, Eguibar M, Holmgren G, Baz-Tellez & J. Anias Food Anticipatory Yawning Rhythm in the Rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 1991, 51: 97-105.
 46. -Houston J Yawning and Penile Erection induced in Rats by Cortical Spreading Depression *Nature* 1971; vol 232; p274-275
 47. -Kimura H, Yamada K, Nagashima M, Matsumoto S, Ishii Y, Yoshida S, Fujii K, Furukawa T Role of adrenergic neuronal activity in the yawning induced by tacrine and NIK-247 in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Dec;43(4):985-91
 48. -Kimura H, Yamada K, Nagashima M, Furukawa T Involvement of catecholamine receptor activities in modulating the incidence of yawning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996 Apr;53(4):1017-21
 49. -Kita I, Sato-Suzuki et al. Yawning responses induced by local hypoxia in the paraventricular nucleus of the rat. *Behavioural Brain Research* 2000; 117(1-2): 119 - 126
 50. -Kostrzewa RM and R Brus Is dopamine-agonist induced yawning behavior a D3 mediated event? *Life Sci* 1991,48(26): 129.
 51. -Lal S, Grassino A, Thavundayil YX, Bubrovsky B A simple method for study of yawning in man induced by the dopamine receptor agonist, apomorphine. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987; 11; 223-228
 52. -Lal S, Y Tesfaye et al Apomorphine: clinical studies on erectile impotence and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1989) 13(3-4): 329-39
 53. -Lal S Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12(2-3): 117-64
 54. -Lanthorn TH, Isaacson RL Stretching and yawning: a role of glutamate *Psychopharmacology (Berl)* 1979 Nov;65(3):317-8
 55. -Laping NJ, Ramirez VD Prolactin-induced yawning behavior requires an intact nigro-striatal dopamine system *Pharmacol Biochem Behav* 1988 Jan;29(1):59-62
 56. -Laurent-Vannier A, Fadda G, Laigle P, Dusser A, Leroy-Malherbe V Foix-Chavany-Marie syndrome in a child caused by a head trauma *Rev Neurol (Paris)* 1999 May;155(5):387-90
 57. -Lobo LL, Neumann BG, Eidman DS, Tufik S Effects of REM sleep deprivation of ACTH-induced yawning. *Pharmacology* 1990;40(3):174-8
 58. -Mancuso F, Porta R, Calignano A, Di Pierro P, Sommella MG, Esposito C Substance P and its transglutaminase-synthesized spermine derivative elicit yawning behavior via nitric oxide in rats. *Peptides* 2001 Sep;22(9):1453-7
 59. -Marini JL Serotonergic and dopaminergic effects on yawning in the cat *Pharmacology Biochemistry & Behavior*,1981; Vol 15; p 711-715
 60. -Matsumoto S, Yamada K, Nagashima M, Matsuo N, Shirakawa K, Furukawa T Potentiation by serotonergic inhibition of yawning induced by dopamine receptor agonists in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989 Mar;32(3):815-8
 61. -MacLean P Evolutionary psychiatry and the triune brain *Psychological Medicine* 1985; 15; p219-221
 62. -Melis MR, Argiolas A, Gessa Apomorphine-induced penile erection and Yawning : site of action in brain *Brain Research* 415, 98-104, 1987
 63. -Melis MR, Spano MS, Succu S, Argiolas A Activation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces apomorphine-, N-methyl-D-aspartic acid- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Neurosci Lett* 2000 Mar 10;281(2-3):127-30

64. -Melis MR, Argiolas A Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997 Aug;21(6):899-922
65. -Melis MR, Argiolas A Yawning role of hypothalamic paraventricular nitric oxide *Acta Pharmacologica Sinica* Volume 20, 9, 1999, p 778-788
66. -Melis MR, Argiolas A Apomorphine and Oxytocin induced penile erection and yawning in intact and castrated male rats : effect of sexual steroids *Neuroendocrinology* 1994;59; 349-354
67. -Melis MR, Argiolas A Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 1993;32(1):71-4
68. -Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 May;42(1):61-6
69. -Melis MR , A.Argiolas. Reduction of drug-induced yawning and penile erection and of noncontact erections in male rats by the activation of GABAA receptors in the paraventricular nucleus: involvement of nitric oxide *Eur J Neurosci* 15(5): 852-60.(2002)
70. -Mignot E et al Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders *Nature Neuroscience supplement* nov 2002; vol 5
71. -Mogilnicka E, Klimek V Drugs affecting dopamine neurons and yawning behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 7; 303-305
72. -Mogilnicka E REM sleep deprivation changes behavioral response to catecholaminergic and serotonergic receptor activation in rats *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 15; 1; 149-151
73. -Morgane PJ, Stern WC Relationship of sleep to neuroanatomical circuits, biochemistry and behavior *Annals New York Academy of Sciences*
74. -Naselo A, Tieppo C, Felicio L Apomorphine induced yawning in the rat : influence of fasting and time of day *Physiology & Behavior* 1995; (5)57; p967-971
75. -Neumann BG, Troncone LR, Braz S, Tufik S Modifications on dopaminergic and cholinergic systems induced by the water tank technique: analysis through yawning behavior. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1990 Nov-Dec;308:32-8
76. -Ogura H, Kosasa T, Kuriya Y, Yamanishi Y Central and peripheral activity of cholinesterase inhibitors as revealed by yawning and fasciculation in rats. *Eur J Pharmacol.* 2001 Mar 16;415(2-3):157-64
77. -Paredes RG, Karam P, Highland L, Agmo A GABAergic drugs and socio-sexual behavior *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(2):291-298
78. -Phoenix CH Threshold for Behavioral Response to Testosterone in Old Castrated Male Rhesus Macaques *Biology of reproduction* 1986; 35, 918-926
79. -Pomerantz SM Apomorphine facilitates male sexual behavior of Rhesus Monkeys *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1990; Vol. 35; pp 659-664
80. -Protais P, Dubuc I, Constantin J Pharmacological characteristics of dopamine agonists on yawning behavior in rats. *Eur J pharmacological* 1983; 94; 271-280
81. -Protais P, Windsor M, Mocoer E, Comoye E Post-synaptic 5-HT1A receptor involvement in yawning and penile erections induced by apomorphine, physostigmine and MCPP, in rats *Psychopharmacologia* 1995, vol 120,n4, p376-383
82. -Rodriguez-Sierra J Testosterone potentiation of the effectiveness of ACTH on the induction of the stretch-yawning syndrome in male Guinea Pigs *Hormones and Behavior* 1981; 15; p77-85
83. -Sato-Suzuki I; Kita I; Oguri M; Arita H Stereotyped yawning responses induced by electrical and chemical stimulation of paraventricular nucleus of the rat *Journal of Neurophysiology*, Volume 80, 5, 1998, p 2765-2775

84. -Sato-Suzuki I, I Kita, Y Seki, M Oguri, H Arita Cortical arousal induced by microinjection of orexins into the paraventricular nucleus of the rat *Behavioural Brain Research* 128 (2002) 169-177
85. -Seki Y, Y Nakatani, et al Light induces cortical activation and yawning in rat *Behav Brain Res* 2003; 140(1-2); 65-73
86. -Serra, Collu and Gessa Yawning is elicited by D2 dopamine agonists but is blocked by D1 antagonist *Psychopharmacology* 91, 330-337, 1987
87. -Serra G, Gessa GL Hypophysectomy prevents yawning and penile erection but not hypomotility induced by apomorphine *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1983; Vol. 19; pp 917-919
88. -Skorzewska A, Tesfaye Y , Krishnan B, Schwartz G, Thavundayil J, Lal S Effect of scopolamine on spontaneous yawning in men. *Neuropsychobiology* 1993;27(1):17-20
89. -Stahle L Do autoreceptors mediate dopamine agonist-induced yawning and suppression of exploration ? a critical review. *Psychopharmacology* 1992; 106; 1-13
90. -Stoessl AJ Effects of ageing on the behavioural responses to dopamine agonists: decreased yawning and locomotion, but increased stereotypy *Brain Research* 1989; 495; 20-30
91. -Sutcliffe JG et L de Lecea : The hypocretins : setting the arousal threshold, *Nature Neuroscience* vol 3, mai 2002, p339-349. télécharger texte complet
92. -Taylor L, Van A, Givon L The evolution of sleep: a reconsideration of the development of the quiet sleep/active sleep cycle. *Medical Hypotheses* 2000; 54; 5; 761-766
93. -Tufik S Does REM sleep deprivation induce subsensitivity of presynaptic dopamine or postsynaptic acetylcholine receptors in the rat brain? *European Journal of Pharmacology* 1987; 140; 215-219
94. -Urba-Holmgren R, Santos A, Holmgren B, Eguibar JR Two inbred rat sublines that differ in spontaneous yawning behavior also differ in their responses to cholinergic and dopaminergic drugs *Behav Brain Res* 1993 Sep 30;56(2):155-9
95. -Urba-Holmgren R, Holmgren B, Rodriguez R, Gonzalez RM Serotonergic modulation of yawning *Pharmacol Biochem Behav* 1979 Sep;11(3):371-2
96. -Urba-Holmgren R, Gonzalez RM, Holmgren B Is yawning a cholinergic response? *Nature* 1977 May 19 267 (5608): 261-2 et commentaires Cholinergic link in yawning A Cowan *Nature* 12/01/78 271 p187-188
97. -Urba-Holmgren R, Holmgren B, Leon BA, Ugarte A Age-dependent changes in serotonergic modulation of yawning in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992 Oct;43(2):483-6
98. -Ushijima I, Mizuki Y, Yamada M Multifocal sites of action involved in dopaminergic-cholinergic neuronal interactions in yawning *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95(1):34-7
99. -Ushijima I and all Characteristics of yawning behavior induced by apomorphine, physostigmine and pilocarpine *Arch Int Pharmacodyn* 1985; 273; 196-201
100. -Wielosz M Yawning induced by apomorphine, physostigmine or pilocarpine is inhibited by electroconvulsiv shock *Acta Physiologica Hungaria* 84(4), 473-475, 1996
101. -Yamada K, Furukawa T Direct evidence for involvement of dopaminergic inhibition and cholinergic activation in yawning *Psychopharmacology* 1980; 67; 39-43 2.
102. -Zarrindast MR, Toloui V, Hashemi B Effects of GABAergic drugs on physostigmine-induced yawning in rats; *Psychopharmacology (Berl)* 1995 Dec;122(3):297-300
103. -Zarrindast MR, Fazli-Tabai S, Semnani S, Fathollahi Y Influence of different adrenoceptor agonists and antagonists on physostigmine-induced yawning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 Jan; 62(1):1-5