

# Bâillements

## Une feuille de route pour la recherche

Olivier Walusinski, médecine générale, 28160 Brou  
walusinski@baillement.com

« On a vainement déroulé les plis du cerveau, ils sont restés muets à cette investigation; ils n'ont révélé aucune trace des actes sublimes qui s'y opèrent pendant la vie. »  
Jean-Louis Brachet. *Physiologie élémentaire de l'Homme*, Germer-Baillière Ed, 1855

Il n'existe pas actuellement de programme de recherche structuré ayant pour objet le bâillement, chez l'Homme. Trois équipes étudient la neurophysiologie et les neuromédiateurs impliqués, chez des animaux de laboratoire, le plus souvent le rat Spague Dawley :

- A. Argiolas et L. Gessa à Cagliari (Sardaigne, Italie)  
(lgessa@unica.it) (<http://www.unica.it/~saramu/new/index.htm>)
- J.R. Eguibar et J. Valencia à Puebla (Mexique)  
(jeguibar@siu.buap.mx) (<http://www.fisio.buap.mx>)
- M-R Zarrindast à Téhéran (Iran)  
(zarinmr@ams.ac.ir) (<http://www.ibb.ut.ac.ir/adjps/Zarrindast.htm>)

P. Salzarulo et G. Ficca de l'Université de Florence ont des projets de travaux psychocomportementaux.  
(salzarulo@psico.unifi.it) (<http://www.unifi.it/unifi/psico/storia.htm>)

Je propose ici des axes originaux de travaux de recherche :

- comprendre le lien entre bâillements et niveaux d'éveil (bâillements et sommeil paradoxal, bâillements et flip-flop switch, bâillements et hypocrétines).
- quel est l'effet des bâillements sur la circulation du LCR compte-tenu des découvertes du rôle des prostaglandines sur le sommeil.
- quels rôles jouent la gréline et la leptine dans les bâillements liés à la satiété ?

---

### Sommeil paradoxal et bâillements

Trois comportements rythment la vie des vertébrés : l'éveil, le sommeil profond et le sommeil paradoxal. Le sommeil est caractérisé par une posture, correspondant généralement à la relaxation des muscles antigravitaires et une réduction des perceptions environnementales. Il est régulé par des processus homéostatiques couplés à des rythmes circadiens et ultradiens.

Les différentes étapes de la différenciation du cerveau chez les vertébrés est à la base de deux états d'éveil. Le plus ancien est l'activité diurne, liée à la lumière au sein d'un rythme circadien. Les poikilothermes contrôlent cet état entièrement à partir du tronc cérébral, siège des aires sensori-motrices. Les mammifères ont développé les structures thalamo-corticales qui ont déplacé l'éveil aux structures corticales simultanément à l'acquisition de l'homéothermie et de la capacité à une activité nocturne. Afin d'éviter une duplication compétitive des compétences de ces deux structures, le type d'éveil le plus ancien contrôlé par le tronc cérébral est inhibé et pourrait correspondre au sommeil lent (Nicolau, 2000). L'effet inducteur du sommeil propre au noyau VLPO, parachiasmatique et donc anatomiquement à la partie rostrale du diencéphale, phylogénétiquement plus récente, s'accorde avec ce statut inhibiteur (GABA). La découverte chez les monotrèmes, mammifères protothériens (l'échidné et l'ornithorynque) d'un temps de sommeil paradoxal supérieur à 60% du temps total de sommeil, proportion la plus élevée de

tous les mammifères, conforte la loi proposée par Ernst Haeckel (1834-1919) : l'ontogenèse reproduit la phylogénèse (Siegel, 1999). Forme ontogénique la plus précoce de sommeil, le sommeil paradoxal a une origine rhombencéphalique caudale (tronc cérébral inférieur, cholinergique, "archaïque"), source de l'inhibition motrice descendante spinale. L'instabilité de la régulation thermique (type poikilotherme) s'ajoute à l'origine phylogénétique plus ancienne pour proposer l'analogie entre le sommeil paradoxal et l'état inactif nocturne des reptiles (archéosommeil). Enfin, il faut noter l'évolution de la proportion des différents types d'état de vigilance au cours du nyctémère, chez l'homme, qui montre, de la vie intra-utérine à la vieillesse, une augmentation de la durée d'éveil actif, une réduction du temps global de sommeil avec réduction prédominante du sommeil paradoxal (Chalamel, 1992 ; Siegel, 2005 ; Valatx, 2004).

Le bâillement, qu'on peut interpréter comme une pandiculation partielle ne touchant que les muscles de la face, du cou et du diaphragme, est un comportement contemporain des transitions entre ces états. Phylogénétiquement très ancien, puisque déjà présent chez les reptiles, il persiste inchangé jusqu'aux primates humains et peut s'observer dans les mondes aériens et aquatiques. Ses moments privilégiés d'apparition sont l'éveil ou lors du besoin de sommeil avant l'endormissement. Sauf pathologie chez l'homme, il n'apparaît jamais pendant le sommeil. Le bâillement est un comportement ontogénétiquement très précoce, apparaissant dès la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse. Le nombre quotidien de bâillements évolue au cours de la vie. On peut constater une rédu-

tion progressive du nombre de bâillements quotidiens de façon parallèle à la réduction de la proportion de sommeil paradoxal, de la vie intra-utérine à la vieillesse.

Les mammifères ayant la plus grande immaturité cérébrale à la naissance, c'est à dire pour qui la myélinisation caudo-rostrale de leur système nerveux doit s'achever après la naissance, sont ceux ayant la plus grande part de sommeil paradoxal à la naissance, et dont la proportion (REM - non REM sleep) se réduit nettement au cours de la vie. L'observation comportementale des prématurés humains, grands bâilleurs, indique là aussi un parallèle entre nombre de bâillements et importance de la proportion de sommeil paradoxal (Giganti, 2002).

J. Siegel (1999), qui a mis en évidence l'existence d'un sommeil paradoxal prolongé des monotrèmes, n'a jamais constaté, chez eux, de comportement pouvant ressembler à un bâillement. Ce témoignage, basé sur des souvenirs, car l'observation des bâillements ne faisait pas partie du programme de recherche, incite à proposer une réelle étude, à prolonger chez les marsupiaux (mammifères protothériens) pour lesquels n'existent aucune donnée concernant l'existence de bâillements.

La description classique du bâillement le présente comme un cycle respiratoire paroxystique (Walusinski, 2004). Il paraît possible de proposer une autre théorie. En réexaminant la pandiculation dans son entier déroulement, il est possible d'interpréter ce comportement comme un travail musculaire généralisé avec :

- une contraction des muscles de la mâchoire et du pharyngo-larynx (diamètre multiplié par 4, ce qui ne se retrouve dans aucun autre comportement physiologique), 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.

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. À l'état de veille, la dépression engendrée par l'inspiration provoque une constriction des voies respiratoires qui est physiologiquement contre-balancée par une contraction active des dilatateurs pharyngolaryngés (muscles génio-glosses, génohyoïdiens) (Ayappa, 2003)

Les expériences électrophysiologiques (stimulation du locus cœruleus) et pharmacologiques ont montré un effet facilitant noradrénergique sur les motoneurons spinaux, source de l'activité musculaire. La suspension de l'activité tonique du locus cœruleus adrénergique et d'autres noyaux du pont, lors du sommeil paradoxal, est responsable de l'hypotonie périphérique (Pace-Schott, 2002). 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 témoignant 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 inhibés 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 V° 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 (Beyaert, 1998).

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-hypophyso-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 (Lobo, 1990 ; Molgilnicka, 1981 ; Neumann, 1990 ; Tufik, 1987) ?

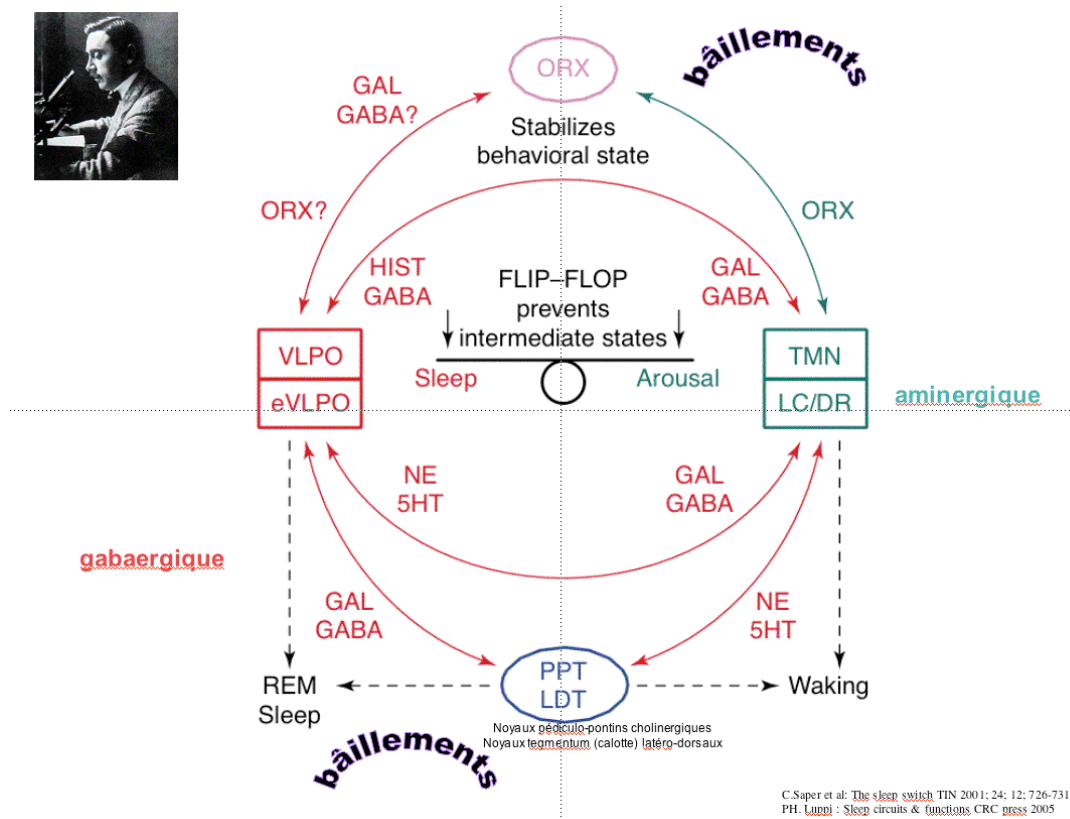
Il paraîtrait intéressant d'approfondir une recherche envisageant les liens ontogéniques, phylogénétiques et comportementaux unissant sommeil paradoxal et bâillements.

## Flip-flop switch et bâillements

Walter Cannon (1871-1945) a défini l'homéostasie comme « l'ensemble des processus organiques qui agissent pour maintenir l'état stationnaire de l'organisme, dans sa morphologie et dans ses conditions intérieures, en dépit de perturbations extérieures » (Fleming, 1984). Or, l'état naturel du monde vivant est le manque. Les mécanismes homéostatiques physiologiques, régulés par l'hypothalamus, sont adaptés à cette gestion du manque expliquant ainsi l'asymétrie des mécanismes neuro-hormonaux mis en oeuvre. Pour chacun existe une redondance des mécanismes stimulants (éveil) et d'épargne (énergie, équilibre hydro-électrolytique) par rapport aux mécanismes de dépense et d'élimination le plus souvent unicistes (insuline, peptides natriurétiques). Bâillements et pandiculations semblent apparaître lors de l'action des systèmes d'homéostasie stimulants (éveil, sexualité) et d'épargne (jeune, hypoglycémie, hypoTA) (Walusinski, 2004).

La régulation des états de veille et de sommeil sont profondément intégrés aux systèmes d'homéostasie. Plusieurs mécanismes redondants maintiennent l'éveil, état indispensable à la survie; seul le noyau VLPO assure le maintien du sommeil. Le bâillement peut-il représenter un comportement observable, témoin des mécanismes neurobiologiques faisant basculer de l'éveil au sommeil et réciproquement ?

(suite page 4)



Modèle d'interactions réciproques entre les régions cérébrales où siègent les systèmes d'éveil et du sommeil et sont ainsi à l'origine de l'interrupteur de type flip-flop  
 les voies inhibitrices sont en rouge  
 les voies excitatrices sont en vert  
 l'ovale bleu indique les neurones LDT et PPT  
 les rectangles verts indiquent les noyaux aminergiques  
 le rectangle rouge montre le VLPO

Les neurones aminergiques tels que ceux issus des noyaux tubéromamillères (TMN), du locus coeruleus (LC) et du raphé dorsal (DR) promeuvent l'éveil par effet stimulant direct vers le cortex et par inhibition des neurones inducteurs du sommeil du VLPO. Pendant le sommeil, le VLPO inhibe les régions stimulatrices de l'éveil par des projections GABAergiques et galaninergiques (GAL).

La plus grande partie de l'innervation du TMN, reçue du noyau VLPO, et qui projette vers LC et DR provient d'une extension du VLPO (eVLPO). L'inhibition du système d'éveil aminergique désinhibe les neurones du VLPO, stabilisant ainsi "la production" de sommeil. Les noyaux pédonlopontins (PPT) et les noyaux tegmento latéro-dorsaux (LDT) contiennent également des neurones cholinergiques responsables de l'induction du sommeil paradoxal.

L'extension du VLPO peut aussi induire le sommeil paradoxal en désinhibant les noyaux PPT-LDT. Ses axones innervent aussi bien les noyaux PPT-LDT que les noyaux aminergiques qui normalement inhibent les neurones promoteurs du sommeil paradoxal des PPT-LDT.

Les neurones à hypocrétines de l'hypothalamus latéral (LHA) stabilisent ensuite l'état comportemental d'éveil en renforçant l'activité des neurones aminergiques, contribuant ainsi à inhiber les neurones promoteurs du sommeil du VLPO et ceux inducteurs du sommeil paradoxal des PPT-LDT.

- Abréviations:
- DR, dorsal raphé nucleus
  - HIST, histamine
  - LC, locus coeruleus
  - LDT, laterodorsal tegmental nuclei
  - PPT, pedunclopontine tegmental nuclei
  - REM, rapid eye movement
  - TMN, tuberomammillary nucleus
  - VLPO, ventrolateral preoptic nucleus

Pendant et après la fin de la première guerre mondiale (1917-1926), une pandémie présumée d'origine virale, la célèbre grippe « espagnole », coïncida avec une épidémie d'encéphalites laissant nombre de victimes dans des états prolongés d'endormissement ou léthargie, compliqués secondairement de syndromes extrapyramidaux; paradoxalement quelques victimes avaient, elles, une insomnie rebelle et des mouvements choréiques (Dickman, 2001). On doit au neurologue viennois, le Baron Constantin von Economo, la description de cette pathologie et de la localisation anatomopathologique des troubles. Dès ce travail princeps (von Economo, 1930), l'absence de contagiosité directe, de mise en évidence d'un agent infectieux avait fait douter du lien entre grippe et encéphalite. Il est actuellement admis une origine auto-immune et non virale, rappelant ainsi les mécanismes responsables de la narcolepsie, peut-être post-streptococcique (Dale, 2003; Vincent, 2004). Les survivants ont souvent manifestés de séquelles chroniques à type de parkinsonisme, de dystonies. Mais pour notre propos, notons l'association des troubles du sommeil et de troubles neuro-endocriniens (diabète insipide, obésité, aménorrhée, impuissance). Von Economo remarqua chez les léthargiques des lésions neuronales de l'hypothalamus postérieur et du mésencéphale, partie rostrale du tronc cérébral; chez les insomniaques, les lésions siègeaient dans l'aire préoptique et le diencéphale. Fort de ses constatations, von Economo prédit que les régions hypothalamiques proches du chiasma optique contenaient les neurones responsables du sommeil, alors que ceux de l'hypothalamus postérieur étaient responsables de l'éveil.

La véracité de ces prédictions s'est vue peu à peu confirmée. Le noyau supra-chiasmatique et l'hypothalamus ont été identifiés comme responsables des rythmes circadiens. Si la découverte de la rétículo ascendante aminergique (diencéphale et mésencéphale) responsable de l'éveil (Moruzzi et Magoun, 1995 - 1949) a, pour un temps déplacé l'intérêt pour les structures éveillantes vers le tronc cérébral, la mise en évidence des hypocretines, neurotransmetteurs hypothalamiques indispensables au maintien de l'éveil, sécrétées dans l'hypothalamus latéral (Sutcliffe et de Lecea, 2002), a réactualisé l'hypothèse de von Economo.

Le noyau ventrolatéral préoptique (VLPO) a, lui, une action inhibitrice GABA dirigée sur les noyaux tubéromammillaires, les noyaux du raphé et le locus cœruleus, toutes structures responsables de l'éveil; il apparaît donc comme une structure majeure du maintien du sommeil (Saper, 2001; Luppi, 2005). De façon schématique, notre état balance d'un état d'éveil à un état de sommeil et l'inverse, par une sorte d'inhibition réciproque. L'électronique connaît ce type d'interrupteurs bistables, baptisés flip-flop switch. On conçoit ainsi un passage rapide d'un état à l'autre, condition essentielle de survie du monde animal.

L'hypocrétine apparaît comme indispensable au maintien de l'éveil avec un tonus musculaire adapté. Son déficit est responsable de la catalepsie de la narcolepsie (Mignot, 2002). Les neurones à hypocretine semblent jouer le rôle du doigt qui appuie, de façon continue, sur l'interrupteur flip-flop switch, maintenant

l'éveil. Le bâillement et la pandiculation, comportement de contractions musculaires puissantes et soutenues, semblent apparaître lors des transitions entre les deux états stables éveil / sommeil, seul témoin comportemental observable des changements d'état du flip-flop switch.

### Les hypocretines

Il est admis que le cycle veille / sommeil dépend d'interactions réciproques entre systèmes monoaminergiques et cholinergiques. Les neurones du locus cœruleus (noradrénaline), du noyau tubéromammillaire (histamine) et du raphé (sérotonine) sont actifs durant la veille et cette activité diminue pendant le sommeil lent pour disparaître presque complètement en sommeil paradoxal. Les projections excitatrices des neurones à hypocretines vers le locus cœruleus, le noyau tubéromammillaire et le raphé stimuleraient l'activité des systèmes monoaminergiques durant l'éveil. Enfin, l'existence de projections abondantes et la localisation de récepteurs à l'hypocrétine HCRTR-B dans les régions limbiques et dans le noyau accumbens pourraient expliquer la catalepsie, qui se caractérise par la survenue d'épisodes d'abolition du tonus musculaire déclenchés par les émotions agréables (Mignot, 2002 ; Pace-Schott, 2002 ; Sutcliffe, 2002).

I. Sato-Suzuki et al ont montré que l'injection de 0,3 pmol d'hypocrétine-A dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) en sa partie médiane rostrale, zone histologiquement parvocellulaire oxytocinergique, projetant vers le rhombencéphale (la zone effectrice du bâillement et des pandiculations) et le locus cœruleus adrénergique d'un rat anesthésié (soit 1 000 fois moins que la dose active pour stimuler l'appétit) modifie l'électrocorticogramme (ECOG) qui d'un rythme d'ondes lentes de haut voltage (type sommeil profond) se transforme en un rythme rapide de bas voltage à la fin de la séquence motrice du bâillement déclenchée par l'injection, accompagnée d'une accélération de la fréquence cardiaque et d'une reprise du tonus musculaire périphérique. L'injection d'hypocrétine-B ne déclenche pas de bâillements mais modifie de façons comparables les autres paramètres témoins d'une stimulation de l'éveil. Une injection d'hypocrétine-A dans d'autres parties du PVN ne déclenche ni bâillement ni ne modifie l'ECOG (Sato-Suzuki, 2002). Environ 80% des neurones du PVN reçoivent une stimulation à hypocretine B, alors que le Locus Cœruleus reçoit principalement une stimulation à hypocretine A.

L'observation de patients atteints de narcolepsie, maladie auto-immune semblant détruire les neurones sécréteurs d'hypocretines (absence d'hypocretines dans le LCR), montre qu'ils bâillent fréquemment de façon répétée en parfaite contradiction avec les données précédentes !

### En résumé:

Bâillements et pandiculations correspondent à une contraction massive et globale de la musculature de tous le corps et en particulier des muscles anti-gravitaires, ceux-là mêmes qui étaient en hypotonie lors du sommeil paradoxal. A l'échelon cellulaire musculaire, cette transition correspond à une dépolarisation membra-

naire des myocytes qui demeuraient en hyperpolarisation pendant l'hypotonie du sommeil (Engelhardt, 2004). Le processus principal de l'atonie est une inhibition postsynaptique des interneurons Ib glycinergiques de la corne antérieure de la moelle, sous l'excitation de noyaux cholinergiques de la région ventro-rostrale du pont (Nucleus pontis oralis). Ces noyaux ont des connexions avec les ganglions de la base et le cervelet.

Il n'existe pas de données actuellement collectées montrant l'effet des informations proprioceptives de l'intense contraction des muscles pendant le bâillement sur les centres de l'éveil, notamment le locus cœruleus. La profonde intrication des processus homéostatiques de la faim, de la pression artérielle, etc et du sommeil font émettre l'hypothèse de l'activation de la sécrétion d'hypocrétine, entre autres, en réponse aux contractions musculaires de la pandiculation, concourant ainsi à la stimulation de l'éveil.

### **Prostaglandines, adénosine, sommeil et bâillements**

R. Legendre et H. Piéron ont décrit en 1910 : « de la propriété hypnotoxique des humeurs développée au cours d'une veille prolongée ». Ayant échoué à déclencher le sommeil en injectant, à des chiens reposés, du sérum d'autres chiens fatigués, par voie intra-veineuse ou intra-parenchymateuse, ils réussirent à déclencher un sommeil d'aspect physiologique en injectant, en intrathécal, à un animal sain vigile du LCR d'un chien fatigué et conclurent à l'existence d'une substance hypnotogène, baptisée « hypnotoxine », présente dans le LCR et transférable. Bien que méthodologiquement contestées, ces expériences retrouvent une certaine acuité en examinant les découvertes concernant les prostaglandines et l'adénosine.

Les prostaglandines (PG) appartiennent à une famille de lipides physiologiques dérivés d'acides gras insaturés, surtout l'acide arachidonique. Présents dans les cellules de tous les tissus de l'organisme, elles participent de multiples effets physiologiques ou pathologiques comme la contraction musculaire, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire, la fièvre. Elles sont considérées comme des hormones locales. PGD2 joue un rôle important essentiellement au niveau du système nerveux. PGD2 a un effet inducteur du sommeil, aux caractéristiques physiologiques et abaisse la température corporelle. PGE2, isomère de la PGD2, a des effets inverses: élévation de la température corporelle, réduction de la durée des deux types de sommeil ainsi que du nombre d'épisodes ultradiens. O. Hayaishi a montré que PGD2 était produite par les leptoméniges, libérée dans le LCR, se liait à des récepteurs (DPR), présents à la surface des structures méso-diencephaliques périventriculaires, où son action active les récepteurs A2a de l'adénosine (transduction, excitation). Le signal est transmis au travers de neurones spécifiques au VLPO, centre inducteur du sommeil, alors que PGE2 semble agir sur les noyaux TMN éveillants. PGD2 semble jouer un rôle crucial dans la régulation homéostasie du sommeil lent profond (Hayaishi, 2004, 2005).

L'adénosine est directement lié au métabolisme des cellules. Au niveau du système nerveux central,

une augmentation de l'activité neuronale entraîne une augmentation de la consommation énergétique et de la concentration extra-cellulaire d'adénosine. L'ischémie et l'hypoxie élèvent de façon importante les concentrations extra-cellulaires d'adénosine. Or, il semble qu'au niveau des récepteurs A1 à l'adénosine, une élévation de ces concentrations extra-cellulaires d'adénosine provoque une réduction de l'activité neuronale, réalisant comme un effet protecteur ou d'épargne.

L'élévation progressive des concentrations d'adénosine, corollaire de l'activité neuronale au cours des périodes d'éveil, induirait un état de somnolence précoce du sommeil qui, lui, permettra une récupération énergétique. L'adénosine serait ainsi le facteur somnogène, inhibiteur de l'activité neuronale s'accumulant pendant la veille et devenant ainsi promoteur du sommeil. Alors que l'action cellulaire de l'adénosine est brève, la clairance extra-cellulaire de l'adénosine, accumulée pendant l'éveil, est lente. L'effet de restauration du sommeil est corrélé à un abaissement des concentrations extra-cellulaires d'adénosine, faisant de celle-ci un témoin de l'effet de la régulation homéostatique du sommeil (Porkka-Heiskanen, 2002).

Des cytokines tels IL1 et TNF, les prostaglandines (PGD2) sont des agents somnogènes comme le prouvent leurs élévations, au niveau du LCR, lors de la fièvre et les infections (méningites, en particulier tuberculeuse) (Krueger, 2001). Les auteurs anciens, décrivant les fièvres dans leur aspects et leurs déroulements, à défaut d'en connaître les causes, avaient noté l'importance les épisodes de somnolence, de sommeil et les salves de bâillements (Caufapé, 1696). Le parasite de la trypanosomiase ou maladie du sommeil agirait en produisant de la PGD2 dans le LCR des malades parasités.

La caféine et la théophylline sont des antagonistes des récepteurs à l'adénosine connus pour stimuler l'éveil et inhiber l'apparition des bâillements. Les bâillements peuvent être expérimentalement déclenchés par des agents cholinergiques comme la physostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) et ce de façon doses dépendantes. A l'inverse, l'atropine, antagoniste muscarinique de l'acétylcholine, inhibe les bâillements. La N6-cyclohexyladenosine est un agent agoniste des récepteurs à l'adénosine. Celui-ci réduit l'effet de la physostigmine, et supprime les bâillements induits. La 8-phénylthéophylline, antagoniste des récepteurs A1 à l'adénosine ne modifie pas la réponse à la physostigmine mais prévient l'inhibition des bâillements induits par la N6-cyclohexyladenosine. La théophylline, antagoniste des récepteurs à l'adénosine, réduit les bâillements induits pas la physostigmine, principalement par action sur les récepteurs A2 (Zarrindast, 1995).

L'apomorphine, agoniste dopaminergique, injectée en sous-cutanée, déclenche des bâillements en stimulant principalement les récepteurs D2 à la dopamine, au niveau du septum et du striatum. L'injection intracérébro-ventriculaire d'agonistes des récepteurs à l'adénosine (5-N-éthylcarboxamido adénosine (NECA) ou N6-cyclohexyladenosine) réduisent ou suppriment les bâillements induits par l'apomorphine. Ces résultats témoignent d'une interaction entre les mécanismes d'action de l'adénosine et de la dopamine comme de l'adé-

nosine et l'acétylcholine sur les bâillements et qui diffèrent suivant le type de récepteur à l'adénosine A1 (inhibiteur de l'adénylcyclase) ou A2 (stimulant de l'adénylcyclase) (Zarrindast, 1995).

L'échographie et le doppler veineux permettent d'étudier la physiologie de la circulation veineuse jugulaire, reflet indirect, de la circulation des sinus veineux intra-craniens. Patra (1988) a montré l'effet de la contraction des muscles omo-hyoïdiens au cours du bâillement, confirmant le rôle de compression des veines jugulaires par les muscles omo-hyoïdiens et le retentissement hémodynamique veineux intracérébral du bâillement. Cette augmentation de pression veineuse a été rendue responsable de l'influence du bâillement sur la circulation du liquide céphalo-rachidien LCR (Schroth, 1992). Des travaux récents contestent, en partie, cette physiologie, en impliquant l'action conjuguée de forces osmotiques et hydrostatiques dans la circulation du LCR (Bergsneider, 2001 ; Oreskovic, 2002). Il serait intéressant d'apprécier l'effet des bâillements sur la clairance de PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> et de l'adénosine. L'accélération du flux de LCR engendrée par les bâillements réduit-elle l'effet somnogène des prostaglandines et de l'adénosine ?

### **Leptine et ghréline et bâillements**

La leptine (Simon, 1998) est une protéine composée de 167 acides aminés ayant une structure comparable aux cytokines. Elle est essentiellement fabriquée par le tissu adipeux et ses taux augmentent de façon exponentielle avec l'augmentation de la masse grasse. La leptine agit au niveau de l'hypothalamus où elle inhibe l'excrétion de neuropeptides orexigènes (neuropeptide Y NPY) avec en corollaire une augmentation de l'activité sympathique et de la dépense énergétique. L'élévation des concentrations plasmatiques de leptine accroît l'activité de la thyroïde, la sécrétion d'hormone de croissance (GH) et de l'axe hypothalamo-gonadique tout en réduisant l'activité de l'axe hypothalamo-surrénalien (Taheri, 2004). Chez les obèses, les niveaux très élevés de leptine, apparemment inefficace, suggèrent un défaut d'activité des récepteurs à la leptine. Lors de la maladie des apnées obstructives du sommeil, corrélée à une réduction ou une disparition du sommeil paradoxal, les niveaux très élevés de leptine circulante sont abaissés par la prise en charge thérapeutique (ventilation en pression positive continue) (Harsch, 2003 ; Sanner, 2004). La réduction des niveaux de leptine s'accompagne d'une rééquilibration de la balance sympathico-vagale, expliquant l'action modulatrice de l'appétit par le sommeil, en association avec la ghréline et la thermorégulation.

La ghréline (Inui, 2001) est un peptide orexigène synthétisé principalement au niveau de la paroi gastrique (cellules entéro-endocrines), agissant comme ligand endogène à GH et très proche de la motiline sécrétée par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. Alors que les autres peptides hypothalamiques stimulent l'appétit (NPY, hypocrélines, MSH, galanine) n'agissent, expérimentalement, qu'en injection intracérébrales, la ghréline est active par diffusion plasmatique périphérique et franchit la barrière hémato-encéphalique. Alors que la leptine, la bombésine,

l'interleukine 1 $\beta$  sont des peptides anorexigènes augmentant l'activité vagale (ralentissement de la motricité digestive), la ghréline inhibe les décharges cholinergiques et accélère la motricité digestive. La ghréline apparaît comme un composant essentiel de la régulation périphérique de la satiété. Le jeûne stimulerait l'excrétion de ghréline en parallèle à l'abaissement de la leptine plasmatique. La réplétion gastrique inhiberait sa production. Il existe une balance d'effets entre leptine et ghréline au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

À côté des bâillements apparaissant en rapport avec les niveaux de vigilance, l'éthologie retrouve des bâillements précédant la prise alimentaire et lors du jeûne chez le rat spague Dawley, les félins, mais aussi chez les primates. L'hypoglycémie, chez l'homme s'accompagne de salves de bâillements répétés. La période post-prandiale associe fréquemment des bâillements à un besoin de sommeil, notamment après un excès alimentaire et la prise d'alcool. Il n'existe actuellement aucune donnée du rôle de la leptine, de la ghréline ou d'autres peptides régulant la satiété, en particulier au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus sur ces bâillements associés à la satiété.

### **Histamine et bâillements**

L'action sédatrice des médicaments anti-histaminiques (pharmacologiquement dérivés des neuroleptiques) a longtemps servi d'argument pour expliquer l'effet stimulant de l'éveil de l'histamine. Des lésions neurotoxiques expérimentales des neurones de l'hypothalamus postérieur histaminosécréteurs provoquent une diminution de la durée des périodes d'éveil et stimulent le sommeil profond et paradoxal. Ces neurones projettent vers l'ensemble du cortex et reçoivent des influx de la rétículo ascendante du tronc cérébral (système réticulaire activateur ascendant). L'histamine produit une dépolarisation soutenue des neurones des voies thalamo-corticales. Enfin, les neurones histaminergiques projettent sur les neurones à hypocrélines et, réciproquement, des neurones à hypocrélines projettent vers les neurones histaminergiques des TMN (John, 2004 ; Pace-Schott, 2002).

L'histamine apparaît également impliqué dans les mécanismes responsables de la cinétose (Takeda, 1986). Un des symptômes initiaux récurrents et répétitifs de la cinétose est le bâillement. Les médicaments antihistaminiques, anti-H<sub>1</sub>, suppriment les symptômes de la cinétose et inhibent les bâillements.

Les neurones ocytocinergiques de la partie parvocellulaire du PVN sont activés par l'histamine (Kjær, 1994). Y. Seki et al. (2002) ont montré que l'injection d'histamine dans le PVN, région qui reçoit des projections des noyaux tubéromammillaires, active l'apparition de bâillements, parallèlement à des signes d'éveil à l'ECOG.

Ces seules données concernant l'implication de l'histamine dans le bâillement sont bien modestes par rapport aux abondantes données d'autres neuromédiateurs (Argiolas, 1998). Une expertise approfondie paraît nécessaire.

## Références

- Argiolas A., Melis M.R. (1998) The neuropharmacology of yawning *Eur Pharmacol*, 343: 1-16.
- A yappa I., Rapoport D.M. (2003) The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*, 7: 9-33.
- Bergsneider M. (2001) Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin N Am*, 12: 631-638.
- Beyaert C.A., Hill J.M. et al (1998) Effect on airway caliber of stimulation of the hypothalamic locomotor region. *J Appl Physiol*, 84: 1388-1394.
- Caufapé A. (1696) Nouvelle explication des fièvres avec des observations singulières sur les matières les plus importantes pour bien exercer la médecine, Desclassan ed, Toulouse.
- Challamel M-J. (1992) Fonctions du sommeil paradoxal et ontogénèse. *Neurophysiol Clin*, 22: 117-132.
- Dale R.C., Church A.J; et al; (2003) Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*, 127: 21-33.
- Dickman M. (2001) von Economo encephalitis. *Arch Neurol*, 58: 1696-1698.
- Engelhardt J.K., Fung S.J., et al. (2004) The unique inhibitory potentials in motoneurons that occur during active sleep are comprised of minimal unitary potentials. *Brain Res*, 1018: 26-31.
- Fleming D. (1984) Walter B. Cannon and homeostasis. *Soc Res (New York)*, 51: 609-40.
- Giganti F., Hayes M.J., Salzarulo P. et al. (2002) Yawning and behavioral states in premature infants. *Develop Psychobiol*, 41: 289-296.
- Harsch I.A., Konturek P.C., et al. (2003) Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*, 22: 251-257.
- Hayaishi O., Urade Y., et al. (2004) Genes for prostaglandin synthase and receptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the homeostatic regulation of nrem sleep. *Arch Ital Biol*, 142: 533-539.
- Hayaishi O. (2005) Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: a role of prostaglandin D2 and adenosine. In: *Sleep: Circuits and Functions.*, P.H. Luppi, editor, CRC Press, Boca Raton. USA.
- Hobson J.A., Pace-Schott E.F., (2002) The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*, 3: 679-693.
- Inui A. (2001) Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci*, 2: 551-560.
- John J., Wu M-F., et al (2004) Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron*, 42: 619-634.
- Kjær A., Larsen P.J., et al. (1994) Histamine stimulates c-fos expression in hypothalamic vasopressin-, oxytocin-, and corticotropin-releasing hormone-containing neurons. *Endocrinology*, 134: 482-491.
- Krueger J.M., Ferenc O., et al. (2001) The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci*, 933: 211-221.
- Legendre R., Pieron H. (1910) Le problème des facteurs du sommeil. Résultats d'injections vasculaires et intracérébrales de liquides insomniques. *CR Soc Biol*, 68: 1077-1079.
- Lobo L.L., Neumann B.G. (1990) Effects of REM sleep deprivation of ACTH-induced yawning. *Pharmacology*, 40: 174-178.
- Luppi P-H. (2005) *Sleep: Circuits and Functions*. CRC Press, Boca Raton. USA.
- Mignot E., Taheri S., Nishino S. (2002) Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci suppl*, 5: 1071-1075.
- Molgilnicka E. (1981) REM sleep deprivation changes behavioral response to catecholaminergic and serotonergic receptor activation in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 15: 149-151.
- Moruzzi G., Magoun H.W. (1995) Brain Stem Reticular formation and activation of the EEG. *J of Neuropsych*, 7: 251-266.
- Neumann B.G., Troncone L.R., et al. (1990) Modifications on dopaminergic and cholinergic systems induced by the water tank technique: analysis through yawning behavior. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 308: 32-38.
- Nicolau M.C., Akaâr M, et al. (2000) Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Prog Neurobiol*, 62: 379-406.
- Oreskovic D., Klarica M., et al. (2002) The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles : a fact or an illusion? *Neuroscience letters*, 327: 103-106.
- Pace-Schott E.F., Hobson J.A. (2002) The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3: 591-605.

- Patra P., Gunness T.K., et al. (1988) Physiologic variations of the internal jugular vein surface, role of the omohyoid muscle, a preliminary echographic study. *Surg Radiol Anat*, 10: 107-112.
- Porkka-Heiskanen T., Alanko L., et al. (2002) Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev*, 4: 321-432.
- Sakurai T. (2005) Reverse pharmacology of orexin: from an orphan GPCR to integrative physiology. *Regul Pept.*, 126: 3-10.
- Sanner B.M., Kollhoser P., et al. (2004) Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 23: 601-604.
- Saper C.B., Chou TC, Scammell T.E. (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 24: 726-723.
- Sato-Suzuki I, Kita I., Seki Y., et al. (2002) Cortical arousal induced by microinjection of orexins into the paraventricular nucleus of the rat *Behav Brain Res*, 28: 169-177.
- Schroth G., Klose U., (1992) Cerebrospinal fluid flow; Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiol*, 35: 10-15.
- Seki Y, Sato-Suzuki I, et al (2002) Yawning/cortical activation induced by microinjection of histamine into the paraventricular nucleus of the rat. *Behav Brain Res*, 134: 75-82.
- Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al. (1999) Sleep in platypus. *Neuroscience*, 91: 391-400.
- Siegel J.M. (2005) Sleep phylogeny: clues to the evolution and function of sleep, In: *Sleep: Circuits and Functions.*, P.H. Luppi, editor, CRC Press, Boca Raton. USA.
- Simon C, Gronfier C., et al. (1998) Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition : relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metabol*, 83: 1893-1899.
- Sutcliffe J., de Lecea L. (2002) The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci*, 3: 339-349.
- Taheri S., Lin L., Austin D., Young T., Mignot E. (2004) Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, 1: 1-8.
- Takeda N., Morita M., et al. (1986) Histaminergic mechanism of motion sickness: neurochemical and neuropharmacological studies in rats. *Acta Otolaryngol*, 101: 416-421.
- Tufik S., Lanfranco R.P et al. (1987) Does REM sleep deprivation induce subsensitivity of presynaptic dopamine or postsynaptic acetylcholine receptors in the rat brain? *Europ J Pharmacol*, 140: 215-219.
- Valatx J-L., (2004) L'ontogenèse et la phylogenèse confirment la dualité des états de sommeil. *Arch Ital Biol*, 142: 569-588.
- Vincent A. (2004) Encephalitis lethargica: part of a spectrum of post-streptococcal autoimmune diseases? *Brain*, 127: 2-3.
- Von Economo C. (1930) Sleep as a problem of localization. *J Nerv Mental dis*, 71: 249-269.
- Walusinski O. (2004) Bâillements et pandiculations, Oscitatio Ed.
- Zarrindast M.R., Fatehi F., et al. (1995) Effects of adenosine agents on apomorphine-induced yawning in rats. *Psychopharmacol*, 122: 292-296.
- Zarrindast M. R., Adeli R., et al. (1995) Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on physostigmine-induced yawning *Europ J Pharmacol*, 276: 3-7.