

# Le bâillement : de la physiologie à la iatrogénie

*Yawning: from physiology to iatrogenic effect*

C. Philibert\*, K. Sauveplane\*, V. Pinzani-Harter\*, D. Hillaire-Buys\*  
et l'ensemble des centres de pharmacovigilance

Le bâillement est un comportement stéréotypé complexe décrit depuis l'Antiquité, dont la signification physiologique semble être la stimulation de la vigilance et le maintien de l'éveil (1). D'un point de vue social, il est porteur d'une signification d'ennui ou de fatigue. En réalité, il peut survenir au cours de processus physiologiques (faim, hypoglycémie, somnolence, etc.) ou pathologiques (pathologies neurologiques, infectieuses, métaboliques, psychiatriques) [2]. Différents neurotransmetteurs sont impliqués, comme la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine, ainsi que des neuropeptides. Quelques bases de la neuropharmacologie du bâillement seront ici rappelées avant d'aborder la description du rôle du médicament dans la survenue de l'excès de bâillement.

## Bâillement physiologique et excès de bâillement

Le bâillement est un acte involontaire et paroxysmique d'une durée de 5 à 10 secondes se divisant en

3 phases : phase active inspiratoire (4 à 6 secondes), acmé bref (2 à 4 secondes), phase passive expiratoire (1). Le bâillement survient le plus souvent en salves par 2 ou 3 cycles et peut être accompagné d'étirements. Une fois initié, le bâillement ne peut pas être arrêté mais peut être modulé (ouverture de la bouche, contraction du visage, etc.). Lors de variations de pression (vol aérien, plongée sous-marine), le bâillement aide à recouvrer l'audition et soulage les douleurs auriculaires. Sa pratique en relaxation procure une détente édénique (1). Les principales étiologies physiologiques ou pathologiques du bâillement sont décrites dans le **tableau I** (2, 3). L'excès de bâillement, c'est-à-dire des salves répétées pluriquotidiennes de 20 à 50 bâillements successifs, est la cause la plus fréquente de luxation de la mâchoire et peut déclencher des névralgies ou des dystonies, voire des accidents ischémiques transitoires (2).

## Rappels neuropharmacologiques

Le bâillement nécessite la mise en jeu de plusieurs zones du système nerveux central. Ce phénomène naît au niveau du tronc cérébral, dans des structures archaïques communes à tous les vertébrés. Il fait intervenir différentes structures anatomiques cérébrales : le néocortex, le tronc cérébral, le néostriatum et l'hippocampe. Les centres nerveux impliqués sont le centre bulbaire inspiratoire, le centre moteur des 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> paires de nerfs crâniens, le nerf phrénique et les nerfs des muscles inspiratoires accessoires (2). La neuropharmacologie du bâillement est complexe et non encore totalement élucidée. L'acétylcholine est l'effecteur au niveau musculaire. La dopamine, l'ocytocine et les acides aminés exci-

\* Laboratoire de pharmacologie médicale et toxicologie, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

**Tableau I.** Principales étiologies du bâillement.

Causes	Principales pathologies
Neurologiques	Migraine, maladie de Parkinson, chorée de Huntington, lésions cérébrales (tumeurs, malformations ou pathologies dégénératives), épilepsie, narcolepsie, myasthénie, hypertension intracrânienne, AVC, mal des transport, malaise vagal
Psychiatriques	Schizophrénie, hystérie, dépression
Iatrogéniques	Antidépresseurs (clomipramine, ISRS), valproate de sodium, œstrogène, sevrage aux opiacés dihydropyridines (nifédipine), anesthésiques (procaïne, lidocaïne, propofol), agonistes dopaminergiques (apomorphine, lévodopa, ropinirole, piriédil)
Infectieuses	Encéphalite (listériose, tuberculose, trypanosomiase, herpétique)
Métaboliques	Hypoglycémie, dysthyroïdie, insuffisance rénale et hépatique sévère, acidocétose
Gastro-intestinales	Ulcère gastroduodénal, reflux gastro-œsophagien
Physiologiques	Faim, ennui, somnolence, imitation

AVC : accident vasculaire cérébral ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

# Points forts<sup>++</sup>

- » Le bâillement est un comportement stéréotypé complexe impliqué dans la stimulation de la vigilance et le maintien de l'éveil. Il peut survenir au cours de processus physiologiques ou pathologiques.
- » Ce phénomène peut devenir invalidant lorsque les bâillements sont produits en excès (douleur, luxation de la mâchoire).
- » Une étude épidémiologique des cas de la Base nationale de pharmacovigilance depuis 1985 recense 39 cas. L'âge médian de survenue est de 41 ans, sans prédominance liée au sexe. L'évolution est le plus souvent favorable après arrêt du traitement.
- » Les classes pharmacologiques les plus fréquemment rencontrées sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les opiacés (syndrome de sevrage), les agonistes dopaminergiques, les anti-arythmiques et les anesthésiques.

tateurs sont les neuromédiateurs déclenchant le bâillement au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Leur action est modulée par la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), différents neuropeptides et les hormones sexuelles dont la testostérone en particulier. Cette activité neuronale est soumise à l'action du monoxyde d'azote (NO) par le biais de la NO synthétase (2, 3). De façon synthétique, les principales voies qui ont été identifiées comme impliquées dans la survenue du bâillement sont : 2 groupes de neurones ocytocinergiques du noyau paraventriculaire se projetant dans l'hippocampe d'une part et dans la région bulbo-pontique d'autre part, les neurones mélanocortiques activés par le duo ACTH/MSH (*Adrenocorticotropin-Melanocyte Stimulating Hormone*) et la LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*), l'activation directe des neurones cholinergiques de l'hippocampe et, enfin, une voie d'activation sérotoninergique. Certains auteurs ont montré que l'acétylcholine était le neurotransmetteur effecteur final commun à tous les mécanismes déclenchant le

bâillement pharmacologiquement induit (1, 3). Les voies de signalisation impliquées dans la genèse du bâillement sont schématisées dans la **figure**. Une synthèse des différents neurotransmetteurs et neuropeptides impliqués dans la régulation du bâillement est résumée dans les **tableaux II et III, p. 170** (2, 3).

## Bâillement iatrogène

Il n'est pas évident d'établir une liste de médicaments pouvant être à l'origine de bâillements puisque bâiller constitue un acte physiologique et que la frontière entre bâillements normaux ou excessifs est floue. Entre janvier 1985 et octobre 2010, 39 cas de bâillements ont été enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance sur 395 797 notifications (0,01 %). Cet effet n'a pas de déterminisme homme/femme puisque le sex-ratio est de 1,01 avec une médiane d'âge de 41 ans (2-88).

## Mots-clés

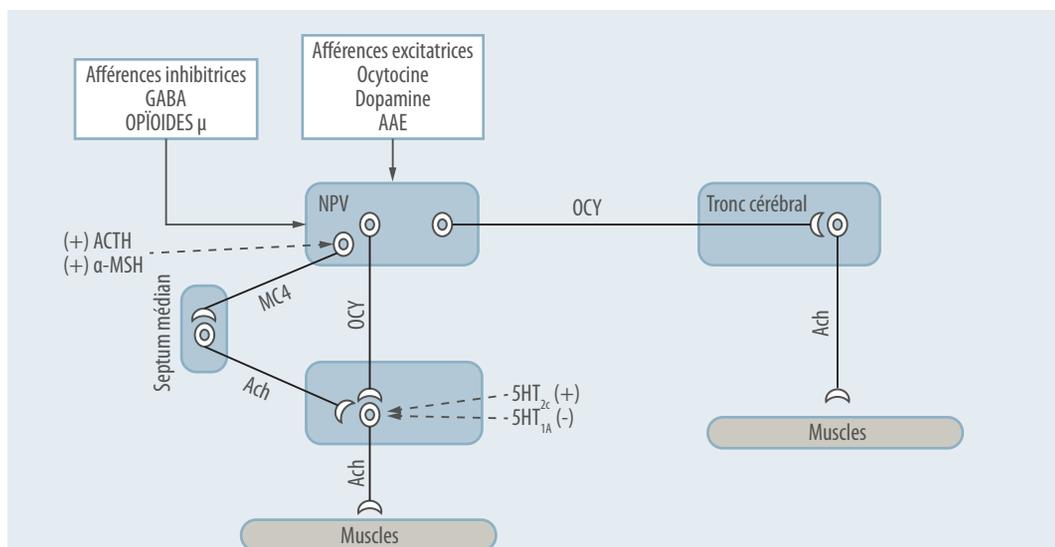
Bâillement iatrogène  
Pharmacovigilance

## Highlights

- Yawning is a complex stereotyped behavior which occurs when we must maintain a high level of vigilance. It can occur during physiological or pathological circumstances.
- Excessive yawning affects the patient's quality of life and causes a deterioration of general condition (pain, temporomandibular luxation).
- An epidemiologic study of cases notified to the French data base of pharmacovigilance since 1985 lists 39 cases. The average age of onset is about 41 years without gender predominance. The evolution is spontaneously favorable after discontinuation of treatment.
- Serotonin reuptake inhibitors, opioids withdrawal, dopaminergic agents, antiarrhythmic drugs and anesthetics are the most commonly drugs implicated.

## Keywords

Yawning drug-induced  
Pharmacovigilance



5HT : récepteur sérotoninergique ; AAE : acides aminés excitateurs ; Ach : acétylcholine ; ACTH/MSH : Adrenocorticotropin-Melanocyte Stimulating Hormone ; GABA : acide γ-aminobutyrique ; MC4 : récepteur 4 de la mélanocortine ; NPV : noyau paraventriculaire ; OCY : neurone ocytocinergique.

Les neurotransmetteurs induisant ou favorisant le bâillement sont annotés par (+). À l'inverse, ceux qui l'inhibent sont annotés par (-).

**Figure.** Voies de signalisation neuropharmacologiques impliquées dans le bâillement.

**Tableau II.** Neurotransmetteurs impliqués dans le bâillement.

Neurotransmetteur	Effet sur le bâillement	Récepteur impliqué	Aire cérébrale
Dopamine	Activateur Inhibiteur	D <sub>3</sub> D <sub>2</sub>	NPV
Sérotinine	Activateur Inhibiteur	5HT <sub>2C</sub> 5HT <sub>1A</sub>	Inconnue Inconnue
Acétylcholine	Activateur	M1	HI
Acides aminés excitateurs	Activateur	NMDA	NPV
Oxyde nitrique	Activateur		NPV
GABA	Inhibiteur	GABA <sub>A</sub> /GABA <sub>B</sub>	NPV, HI
Noradrénaline	Activateur Inhibiteur	α β	Inconnue Inconnue

GABA : acide γ-aminobutyrique; HI : hippocampe; NMDA : N-méthyl-D-aspartate; NPV : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

**Tableau III.** Neuropeptides impliqués dans le bâillement.

Neuropeptides	Effet sur le bâillement	Récepteur impliqué	Aire cérébrale
ACTH/MSH	Activateur	MC4	Hypothalamus
Peptides opioïdes	Inhibiteur	μ	NPV, autres
Ocytocine	Activateur	Récepteur de type utérin	NPV, HI, MO
Neurotensine	Inhibiteur	Inconnu	Inconnue
LH-RH	Inhibiteur	Inconnu	Inconnue
Prolactine	Activateur	Inconnu	CN

CN : noyau caudé; HI : hippocampe; MO : medulla oblongata; NPV : noyau paraventriculaire.

Les classes pharmacologiques les plus fréquemment rencontrées sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotinine (ISRS) [15 cas], suivis des opiacés au cours de syndromes de sevrage (morphiniques et apparentés : 4 cas), des agonistes dopaminergiques (lévodopa, antiparkinsoniens : 3 cas), des antiarythmiques (3 cas) et des anesthésiques (xylocaïne, lidocaïne : 3 cas). On retrouve quelques cas isolés sous divers traitements : 1 myorelaxant d'action centrale (baclofène), 1 neuroleptique (zuclopenthixol), 1 antimigraineux (zolmitriptan), des antidépresseurs divers (clomipramine, toloxatone) et des benzodiazépines (buspirone, prazépam). On retrouve également des cas isolés sous isotrétinoïne, immunoglobulines d'origine humaine, follitropine α et atorvastatine.

Le délai médian d'apparition du bâillement par rapport à l'introduction du médicament est de 48 heures (10 minutes-5 mois).

Parmi ces 39 cas, on retrouve 4 cas graves ayant conduit à une hospitalisation ainsi que 1 cas sérieux de surdosage involontaire ayant nécessité un lavage gastrique et 1 cas de luxation de la mâchoire.

L'évolution de cet effet indésirable est une guérison sans séquelle dans 28 cas – après arrêt du traitement dans 23 cas et malgré sa poursuite dans 5 cas (1 cas

a fait l'objet d'une diminution de la posologie ayant pour conséquence une régression des bâillements). Dans 8 cas, le patient n'était pas encore rétabli lors de la notification (traitement arrêté dans 3 cas et poursuivi dans les autres cas). Enfin, 3 évolutions sont inconnues, les dossiers manquant d'informations. Parmi ces 39 cas rapportés, on retrouve 5 cas de réintroduction positive : 2 cas avec des antidépresseurs (clomipramine et sertraline), 1 cas avec un antimigraineux (zolmitriptan), 1 cas avec un agoniste dopaminergique, 1 cas sous hormone sexuelle.

Une synthèse de la littérature fondée sur une consultation de la base de données Medline répertorie 428 articles scientifiques dont 17 articles de revue de la littérature concernant le bâillement iatrogène. Les classes thérapeutiques principalement incriminées sont les antidépresseurs et en particulier les ISRS, les agonistes dopaminergiques (apomorphine, agonistes dopaminergiques prescrits dans la maladie de Parkinson).

On retrouve 11 cas publiés de bâillements sous ISRS : fluoxétine (3 cas), duloxétine (2 cas) paroxétine (2 cas), escitalopram (2 cas), sertraline (1 cas), et venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotinine et de la noradrénaline (1 cas) [4-10]. Ces cas





publiés concernent 6 femmes pour 5 hommes avec un âge médian de 38 ans (21-62). Le délai médian de survenue est de 10 jours (1-60). L'excès de bâillements (salves répétées pluriquotidiennes de 20 à 50 bâillements successifs) survient préférentiellement le matin, après une prise au cours du petit déjeuner, et diminue en intensité dans l'après-midi. Il n'est accompagné dans aucun cas de sensation de faim ou d'envie de dormir (7). Les patients n'ont pas d'antécédent d'insomnie ni d'autres troubles du sommeil. Le défi évolue vers une guérison sans séquelle dans tous les cas, soit à l'arrêt du traitement (5 cas), soit après réduction de la posologie (6 cas). Pour 2 cas, on observe une réadministration positive dont 1 cas avec un autre ISRS (citalopram) [4].

Parmi les cas publiés, il existe pour 2 observations d'autres signes cliniques associés à la survenue des bâillements excessifs.

► Le premier cas est relatif à un dysfonctionnement de l'articulation temporomandibulaire accompagné de douleurs chez une femme de 23 ans traitée pour des crises de boulimie par fluoxétine (5). Les bâillements apparaissent 5 jours après le début du traitement à la fréquence de 5 à 10 par jour pour s'amplifier en intensité et en fréquence jusqu'à l'apparition de douleurs 1 mois plus tard. L'atteinte de l'articulation a été objectivée par un examen odontologique et des radiographies de la mâchoire.

► Le second cas marquant est la survenue de bâillements excessifs accompagnés d'orgasmes spontanés chez une femme de 30 ans traitée pour une dépression modérée par de la fluoxétine (6). L'arrêt du traitement permet la régression de l'ensemble de la symptomatologie. La réadministration est positive confirmant l'imputabilité vraisemblable de la fluoxétine dans la survenue de ces effets secondaires. Pour ces 2 cas, la symptomatologie est survenue au cours de l'augmentation de posologie de 20 mg/j à 40 mg/j. L'apparition de bâillements excessifs semble donc être dose-dépendante, ce qui a également été rapporté pour d'autres molécules telles que la paroxétine, l'escitalopram et la venlafaxine (8-10). Le mécanisme évoqué est lié à l'augmentation de l'activité sérotoninergique au niveau cérébral jouant un rôle activateur dans la genèse du bâillement (10). Gallup et al. évoquent une hypothèse soumise à un effet de la sérotonine sur la thermorégulation. Le sujet semble lié à controverse et le mécanisme exact reste mal élucidé (11, 12).

Bertschy G et al. ont également rapporté 2 cas de bâillements très fréquents et de manifestations d'excitation sexuelle sous clomipramine, un antidépresseur tricyclique ayant une action inhibitrice

présynaptique sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (13). Le premier cas concerne une femme de 29 ans dont les effets disparaissent consécutivement à une réduction des doses. Le second cas est celui d'un homme de 37 ans présentant une attaque de panique avec éjaculation spontanée suivie de bâillements fréquents accompagnés d'une sensation de plaisir sexuel.

Il convient de souligner que ces effets sont d'une part exceptionnels et d'autre part paradoxaux puisque l'effet dépresseur de la libido est documenté pour la clomipramine et que les troubles de la fonction sexuelle dont l'anorgasmie sont décrits pour les ISRS. Si certains auteurs avancent un mécanisme idiosyncrasique lors de la survenue de ce type d'effet, d'autres hypothèses peuvent être envisagées comme l'implication de la dopamine dans la genèse de bâillements (13).

En effet, des bâillements peuvent être obtenus chez l'homme après administration d'apomorphine à faible dose, cet effet disparaissant pour des doses plus élevées (14).

L'hypothèse selon laquelle les bâillements sont liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques est soutenue par le fait que l'administration d'halopéridol, neuroleptique bloquant les récepteurs D2 striataux pré- et postsynaptiques, supprime les bâillements. Dans la maladie de Parkinson, la perte des neurones dopaminergiques lors de la dégénérescence de la voie nigrostriée rendrait compte de la faible fréquence du bâillement spontané chez ces patients. Les antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques tel l'apomorphine ou le piribédil témoignent du début de leur efficacité par l'apparition de bâillements répétés (1, 15).

Certaines autres classes pharmacologiques sont également citées dans la littérature au travers d'expérimentations animales telles que les anticholinestérasiques et l'ACTH, ou par le biais de cas cliniques (les inducteurs de l'ovulation et les hormones sexuelles, les anesthésiques – lidocaïne, propofol – et le valproate de sodium) sans que les mécanismes de survenue en soient clairement identifiés (1-3, 16-18).

Le rôle des neurones cholinergiques dans la médiation du bâillement a été suggéré par une augmentation dose-dépendante de la fréquence des bâillements lors de l'administration de doses croissantes d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou d'agonistes directs des récepteurs muscariniques chez le rat (16).

Enfin, les bâillements sont bien décrits au cours des syndromes de sevrage aux opioïdes. L'acti-

tivité inhibitrice de la morphine sur les bâillements induits par stimulation des récepteurs cholinergiques et dopaminergiques D2 a été mise en évidence chez le rat par l'injection de bromocriptine, physostigmine et pilocarpine à doses croissantes (19). Cet effet est annulé par l'administration de naloxone laissant à penser que la morphine inhibe les bâillements en se liant à des récepteurs aux opioïdes en aval des récepteurs cholinergiques et dopaminergiques D2. De même, des bâillements ont été observés au cours d'un syndrome de sevrage au tramadol (20). Un mécanisme mixte peut ici être évoqué avec une action sur les récepteurs opioïdes d'une part ainsi qu'une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline d'autre part.

## Conclusion

Le bâillement a longtemps été considéré comme un phénomène négligeable, les recherches neurobiologiques sur le sujet datant d'une vingtaine d'années. Cet effet indésirable est d'ailleurs très rarement répertorié encore aujourd'hui dans les recommandations communes des produits de santé.

De même, l'excès de bâillements comme effet iatrogène est sous-déclaré (39 notifications sur 25 ans). En effet, les bâillements ont plus souvent tendance à être expliqués en tant que phénomène physiologique ou par la maladie elle-même plutôt que par le traitement. Pourtant, l'arrêt du médicament ferait disparaître ce symptôme pouvant altérer la vie sociale des patients. ■

## Références bibliographiques

1. Walusinski O, Deputte BL. Le bâillement : phylogénèse, étiologie, nosogénie. *Rev Neurol* 2004;160:1011-21.
2. Daquin G, Micalléf J, Blin O. Yawning. *Sleep Med Rev* 2001;5:299-312.
3. Collins GT, Eguibar JR. Neuropharmacology of yawning. *Front Neurol Neurosci* 2010;28:90-106.
4. Beale MD, Murphree TM. Excessive yawning and SSRI therapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:275-6.
5. Pae CU, Kim JJ, Lee CU et al. Injured temporomandibular joint associated with fluoxetine monotherapy-induced repeated yawning. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:217-8.
6. Modell JG. Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with fluoxetine administration. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:384.
7. De Las Cuevas C, Sanz EJ. Duloxetine-induced excessive disturbing and disabling yawning. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:106-7.
8. Harada KI. Paroxetine-induced excessive yawning. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:260.
9. Gutierrez-Alvarez AM. Do your patients suffer from excessive yawning? *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:80-2.
10. Chen CH, Lu ML. Venlafaxine-induced excessive yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:156-7.
11. Gallup AC, Gallup GG. Venlafaxine-induced excessive yawning: a thermoregulatory connection. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:4:747.
12. Guggisberg AG, Mathis J, Schnider A et al. Why do we yawn? The importance of evidence for specific yawn-induced effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1302-4.
13. Bertschy G, Vandel S, Sechter D et al. Bâillements et excitation sexuelle sous clomipramine. *L'Encéphale* 1991;17:515-7.
14. Blin O. Le bâillement en neuropsychopharmacologie clinique. *La Lettre du Pharmacologue* 1996;10:217-9.
15. Sommet A, Desplas M, Lapeyre-Mestre M et al. Drug-induced yawning. A review of the French Pharmacovigilance Database. *Drug Safety* 2007;30:327-31.
16. Ogura H, Kosasa T, Kuriya Y et al. Central and peripheral activity of cholinesterase inhibitors as revealed by yawning and fasciculation in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;415:157-64.
17. Van Sweden B, Vanderhoven L, Van Erp MG. Excessive yawning. *Acta Neurol Belg* 1994;94:150-1.
18. Avidan A. Dislocation of the temporomandibular joint due to forceful yawning during induction with propofol. *J Clin Anesth* 2002;14:159-60.
19. Zarrindast MR, Jamshidzadeh A. Inhibitory effect of morphine on yawning induced by cholinergic and dopamine D2 receptor activation in rats. *Br J Pharmacol* 1992;105:675-8.
20. Freye E, Levy J. Acute abstinence syndrome following abrupt cessation of long-term use of tramadol (Ultram®): a case study. *Eur J Pain* 2000;4:3:307-11.

## Agenda

### ➔ Cours intensifs de TDM multicoupe du thorax

Lille, du 2 au 4 février 2012, du 13 au 15 septembre 2012 et du 13 au 15 décembre 2012.

**Organisation :** Pr M. Rémy-Jardin, Pr J. Rémy, Dr J.B. Faivre.  
Ce cours intensif de TDM thoracique est destiné à un public de médecins en cours de formation ou de spécialistes confirmés.

**Renseignements :** secrétariat du service de radiologie, hôpital Calmette, boulevard du Pr-Jules-Leclercq – 59037 Lille Cedex.  
Tél. : 03 20 44 43 11. Fax : 03 20 44 47 20.

**E-mail :** [martine.remy@chru-lille.fr](mailto:martine.remy@chru-lille.fr)