

الزلة : إواليات وتقدير

A. BELAGUID*, C. NEJJARI**, K. ALAOUI TAHIRI***.

ملخص : الهدف من هذا العمل هو ثنائي، فهو يعرض إواليات الفيزيولوجيا المرضية للزلة ثم يوصف مناهج التقدير لشدة إحساس الزلة. دراسة إواليات الزلة أظهرت أن هذه الأخيرة قد تكون ناتجة عن تشوش في عمل عضلات التنفس أو عن تفريط الإثارة وإعتلال في المستقبلات الرئوية والغير الرئوية، أو عن إثارة مباشرة ومفرطة لمراكز التنفس. تقدير الزلة يمكن إنجازها بواسطة مناهج غير مباشرة معتمدة على الأسئلة ومباشرة معتمدة على تقنيات الفيزيولوجيا النفسية. إن التعرف عن إواليات وتقدير شدة الزلة تشكل مرحلة مهمة في تقويم فعالية الدواء.

الكلمات الأساسية : الزلة، عضلات التنفس، المستقبلات الرئوية، المستقبلات الكيماوية، الأسئلة، تقنيات الفيزيولوجيا النفسية.

Résumé : Le but de ce travail est double, il décrit les mécanismes physiopathologiques de la dyspnée, puis aborde l'évaluation de l'intensité des sensations dyspnéiques. Les études des mécanismes de la dyspnée montrent que celle-ci peut résulter, d'une dysfonction des muscles respiratoires, d'une stimulation excessive et/ou d'une altération de la sensibilité des récepteurs pulmonaires et extrapulmonaires et d'une stimulation directe et excessive des centres respiratoires. L'évaluation de la dyspnée peut s'effectuer généralement par des méthodes indirectes utilisant des questionnaires et directes utilisant des techniques de psychophysiologie. La compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'étude de l'évaluation de l'intensité des sensations dyspnéiques constituent les clés de base dans la stratégie d'une thérapeutique efficace et bien orientée.

Mots-clés : dyspnée, récepteurs pulmonaires, chémorécepteurs, psychophysiologie.

Abstract : This work studies the pathophysiology mechanisms of dyspnea and describes the assesment of intensity of dyspnea. The study of mechanisms of dyspnea show that dyspnea can result from a respiratory muscles dysfunction, a excessive stimulation and/or alteration of pulmonary and extrapulmonary receptors, and a direct and excessive stimulation of respiratory centres. The assessment of dyspnea can be made generally by indirect methods based on questionnaires and direct methods based on psychophysiologie technics. The understanding of pathophysiology mechanisms and the study of the assesment of dyspnea represents the key principles in strategy and effectiveness of the dyspnea treatment.

Key-words : dyspnea, pulmonary receptors, chemoreceptors, psychophysiologie.

Tiré à part : * A. Belaguid Laboratoire de physiologie et unité d'exploration fonctionnelle respiratoire, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat,

** Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, Faculté de Médecine de Fès,

*** Service de pneumologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat

INTRODUCTION

Selon la définition admise aujourd'hui par la plupart des auteurs, la dyspnée est un symptôme subjectif qui correspond à une sensation de respiration difficile et inappropriée pour un effort fourni. Cette sensation dyspnéique peut être décrite chez les sujets malades comme une impossibilité d'absorber suffisamment d'air ou une soif d'air ou encore une constriction à l'intérieur de la cage thoracique (1). Sur le plan physiologique, la dyspnée se produit lorsque la demande de la ventilation dépasse les capacités du sujet à répondre à cette demande. L'intensité de la dyspnée est évaluée à l'aide des échelles qui permettent de classer la dyspnée en stades allant du modéré, lorsque la dyspnée survient à une activité intense, jusqu'au sévère lorsque la dyspnée survient au repos. Quel que soit son caractère aigu ou chronique, la dyspnée peut résulter de nombreuses causes notamment pulmonaires, cardiovasculaires ou neuromusculaires.

L'objectif de cet étude est double, il décrit dans un premier temps les mécanismes impliqués dans les sensations dyspnéiques, puis aborde dans un deuxième temps les méthodes directes et indirectes d'évaluation de l'intensité de la dyspnée.

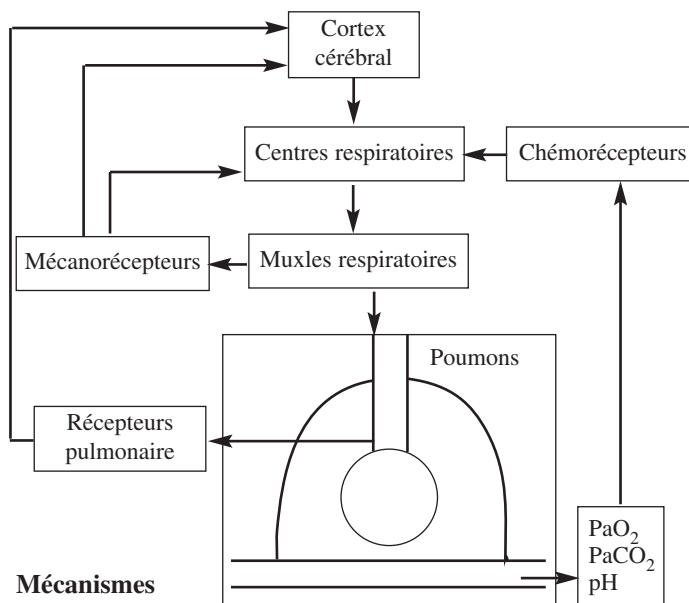
MECANISMES DE LA DYSPNEE

Les mécanismes physiopathologiques de la dyspnée sont complexes et non encore élucidés (2,3). Ils impliquent la perturbation d'un ou plusieurs éléments du système de contrôle de la respiration.

SYSTÈME DE CONTRÔLE DE LA RESPIRATION

Le système de contrôle de la respiration met en jeu des boucles de rétroaction réflexes qui prennent leur origine à partir de récepteurs pulmonaires sensibles à la distension pulmonaire, à l'inhalation de gaz irritants et à la congestion pulmonaire et de récepteurs extrapulmonaires représentés par des chémorécepteurs sensibles à l'hypercapnie, l'acidose et l'hypoxie et par des mécanorécepteurs sensibles à la tension et la variation de longueur des muscles respiratoires et des membres. Ces récepteurs se projettent au niveau des centres respiratoires situés dans le tronc cérébral et composés de neurones bulbaires inspiratoires et expiratoires qui commandent par l'intermédiaire de motoneurones les muscles respiratoires. Les centres respiratoires sont eux-mêmes sous contrôle cortical et réticulo-mésencéphalique. Ces boucles de rétroaction réflexes permettent d'adapter l'activité des centres respiratoires aux besoins ventilatoires du sujet et d'assurer, de ce fait, la stabilité des valeurs de PaO_2 , PaCO_2 et pH (figure 1).

Figure 1



Mécanismes

Principales voies neurophysiologiques du système de contrôle de la respiration

PHYSIOPATHOLOGQUES

La dyspnée peut être expliquée par plusieurs mécanismes qui sont (4) :

- une inadaptation de la mécanique des muscles respiratoires à la commande centrale,
- une stimulation excessive et /ou une altération de la sensibilité des récepteurs extrapulmonaires,
- une stimulation excessive et /ou une altération de la sensibilité des récepteurs pulmonaires,
- une stimulation directe et excessive des centres respiratoires.

Inadaptation de la mécanique des muscles respiratoires à la commande centrale

Les muscles respiratoires sont des muscles striés squelettiques commandés par des motoneurones spinaux qui sont sous la dépendance des centres respiratoires du tronc cérébral. On distingue les muscles inspiratoires représentés principalement par le diaphragme et les muscles expiratoires représentés principalement par les muscles abdominaux. La contraction des muscles respiratoires est un acte de mécanique ventilatoire indispensable au déplacement de gaz dans les voies aériennes. Cette contraction musculaire génère une tension dont le niveau dépend des charges résistives et élastiques du système respiratoire et de l'ordre moteur exercé par les centres respiratoires sur les muscles respiratoires. En cas d'altération de la mécanique ventilatoire, les centres inspiratoires tendent à augmenter leur activité de manière

à adapter la tension des muscles inspiratoires à cette altération. Parfois, cette commande exagérée des centres inspiratoires n'arrive pas à augmenter les possibilités mécaniques des muscles inspiratoires. Cette inadaptation de la mécanique des muscles respiratoires à la commande exagérée des centres inspiratoires se manifeste par une dyspnée (4-6). Les causes de cette inadaptation sont :

- une augmentation des résistances des voies aériennes qui est responsable d'une limitation des débits inspiratoires et/ou expiratoires. Cette situation s'observe dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans l'asthme et dans les sténoses des voies aériennes supérieures (7). Dans ces pathologies, les muscles inspiratoires doivent générer une tension importante qui s'oppose à la charge résistive élevée du système respiratoire. D'autre part, l'hyperinflation pulmonaire constatée souvent dans ces affections s'accompagne d'une modification de la contraction des muscles inspiratoires notamment le diaphragme. Ces facteurs sont responsables d'une commande centrale élevée et par conséquent d'une sensation de dyspnée.

- une diminution de la compliance pulmonaire due à une augmentation de la pression de rétraction élastique pulmonaire. Dans ce cas, la charge élastique élevée du système respiratoire est responsable d'une part, d'une altération de la relation pression transpulmonaire - volume pulmonaire, et d'autre part, d'une exagération de la commande centrale qui tend à augmenter l'activité motrice et la tension des muscles inspiratoires. Cet état s'observe le plus souvent dans les pneumopathies infiltratives diffuses (6),

- une dysfonction des muscles respiratoires qui s'observe dans les affections neuromusculaires quelles soient d'origine infectieuse, nutritionnelle ou dégénérative. Ces affections sont responsables d'une capacité musculaire faible et donc d'un rendement ventilatoire faible (8,9). Dans ce cas, la sensation de la dyspnée est expliquée par la conscience du sujet d'être incapable d'augmenter les activités motrices de ses muscles respiratoires pour répondre à la commande centrale élevée qui tend à améliorer le rendement ventilatoire.

- une limitation des mouvements respiratoires causée par une douleur thoraco-abdominale d'origines diverses ou par une anomalie de la paroi thoracique telle qu'une cyphoscoliose, une spondylarthrite ankylosante ou une sclérodémie. Dans ces affections, on observe souvent une compliance thoracique faible.

Stimulation excessive et/ou altération de la sensibilité des récepteurs extrapulmonaires

Chémorécepteurs

Les chémorécepteurs (10) sont de deux types :

- *des chémorécepteurs centraux* situés au niveau de la surface ventrale du tronc cérébral à proximité des neurones

respiratoires bulbaires. Ils sont stimulés par l'acidose du liquide céphalo-rachidien c'est-à-dire l'augmentation de la concentration en ions H^+ et par l'hypercapnie c'est-à-dire l'augmentation de la pression partielle en CO_2 du sang artériel ($PaCO_2$). Ils sont insensibles à l'hypoxie c'est-à-dire la diminution de la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO_2).

- *des chémorécepteurs périphériques* situés au niveau de la bifurcation des artères carotides communes et au niveau de la crosse de l'aorte. Ils sont stimulés lorsque la PaO_2 devient inférieure à 70 mm Hg. Cette stimulation, qui est potentialisée par l'hypercapnie, se traduit par une hyperventilation.

L'hypercapnie est considérée comme la perturbation des paramètres des gaz du sang la plus déterminante dans la sensation de la dyspnée. En effet, la stimulation des chémorécepteurs centraux par l'hypercapnie, se manifeste par l'augmentation de la décharge des groupes respiratoires qui commandent les motoneurones du diaphragme et des muscles inspiratoires (11), ce qui est responsable de l'augmentation de l'amplitude et la fréquence des mouvements inspiratoires. Cependant l'augmentation de l'activité des muscles inspiratoires par la stimulation des chémorécepteurs centraux n'est pas la seule cause de la dyspnée, puisque la sensation dyspnéique a été constatée chez des patients qui ont des paralysies des muscles respiratoires (12). Il semblerait donc, que l'hypercapnie peut avoir un effet direct sur la sensation de la dyspnée.

L'hypoxie contribue à la sensation de dyspnée par l'augmentation de la ventilation provoquée par la stimulation excessive des chémorécepteurs périphériques d'une part, et par l'hypoxie des muscles respiratoires d'autre part. En effet, l'hyperventilation et l'hypoxie des muscles respiratoires sont responsables d'une fatigue des muscles respiratoires qui augmente la sensation de l'effort éprouvée par le sujet comme si ce dernier effectue un exercice musculaire intense. Cette sensation de l'effort exercée par les muscles respiratoires est considérée comme jouant un rôle déterminant dans la pathogénie de la dyspnée (13).

Mécanorécepteurs

Les mécanorécepteurs sont des récepteurs placés en parallèle avec les fibres musculaires (fuseaux neuromusculaires) ou encapsulés dans les tendons (organes tendineux de Golgi) des muscles respiratoires et des membres. Ces récepteurs détectent les variations de longueur et de tension des muscles et renseignent le cortex cérébral sur la réalisation de l'ordre moteur. Ces récepteurs se projettent également au niveau des centres respiratoires et participent, de ce fait, au contrôle de la ventilation.

Les mécanorécepteurs jouent un rôle dans la modulation

de la sensation dyspnéique. Ainsi, des expériences de vibrations des muscles inspiratoires de la paroi thoracique ont montré une diminution de l'intensité de la dyspnée chez des sujets atteints de pathologies pulmonaires chroniques. Le mécanisme par lequel l'intensité de la dyspnée diminue semble être lié à la stimulation des mécanorécepteurs des muscles inspiratoires et à la sensation par ces sujets de distension thoracique par les vibrations appliquées, ce qui entraîne la transmission de messages afférents inhibiteurs de l'ordre moteur exercé par le cortex cérébral et les centres inspiratoires (14).

Stimulation excessive et/ou altération de la sensibilité des récepteurs pulmonaires

Les récepteurs pulmonaires (15) sont de trois types :

- *des mécanorécepteurs sensibles à la distension pulmonaire*, ils sont situés dans le muscle lisse trachéobronchique et sont responsables de l'inhibition du tonus bronchoconstricteur de base et de l'inspiration,

- *des récepteurs d'irritation* stimulés par l'inhalation de gaz irritants, ils sont situés dans l'épithélium des bronches et bronchioles et sont responsables d'une hyperpnée et d'une facilitation du tonus bronchoconstricteur de base,

- *des récepteurs juxta-capillaires ou alvéolaires* qui sont des terminaisons nerveuses de fibres C amyéliniques situés dans l'interstitium alvéolaires au contact des capillaires, ils sont stimulés par la congestion pulmonaire et sont responsables d'une ventilation rapide à faible volume courant et d'une facilitation du tonus bronchoconstricteur de base.

De nombreuses expériences sont en faveur du rôle joué par la stimulation des récepteurs qui facilitent le tonus bronchoconstricteur de base dans la sensation dyspnéique. En effet, une congestion pulmonaire provoquée par un oedème pulmonaire ou une insuffisance cardiaque s'accompagne d'une stimulation de récepteurs juxta-capillaires ce qui augmente la charge résistive du système respiratoire et le sujet se plaint d'une dyspnée. De même, la stimulation des fibres C par l'injection intraveineuse de lobeline se manifeste par une sensation de pression dans la cage thoracique (16). D'autre part, la sensation dyspnéique a été constatée également au cours des expériences de bronchoconstriction après stimulation des récepteurs d'irritation par l'inhalation de l'histamine. Le blocage de la transmission du message sensoriel de ces récepteurs vers les afférences du nerf vague par la lidocaïne réduit de manière significative la sensation dyspnéique (17).

Stimulation excessive des centres respiratoires

Outre les messages afférents provenant des récepteurs pulmonaires et extrapulmonaires, les centres respiratoires reçoivent également des messages provenant du cortex et de la rétículo du mésencéphale.

Sous l'effet de la stimulation du cortex soit par les récepteurs extrapulmonaires soit par des réactions comportementales (anxiété, émotion), des impulsions corticales parviennent aux centres respiratoires qui augmentent la fréquence de décharge des motoneurones des muscles respiratoires (18). Cette stimulation corticale se traduit par l'augmentation de la l'activité des muscles respiratoires qui se manifeste par une hyperventilation au repos qui peut expliquer, à elle seule, la dyspnée. Cependant, la fatigue et la perception anormalement vive de l'activité des muscles inspiratoires font que le sujet se plaint néanmoins de dyspnée (19).

En définitive, les mécanismes de la dyspnée sont complexes et font intervenir des perturbations des boucles de rétroaction réflexes du système de contrôle de la respiration. Dans tous les cas, le mécanisme principal de la dyspnée semble être lié à une commande inspiratoire centrale exagérée par rapport à l'activité mécanique des muscles inspiratoires.

EVALUATION DE LA DYSPNEE

L'évaluation de l'intensité des sensations dyspnéiques peut se faire à l'aide des méthodes indirectes utilisant des questionnaires et des méthodes directes utilisant des tests psychophysiologiques (20,21).

Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes d'évaluation de la dyspnée permettent une estimation globale de la dyspnée. Ces méthodes reposent sur des index multidimensionnels établis à partir de questionnaires. Nous décrirons dans ce travail les principaux questionnaires qui ont été proposés.

Baseline dyspnea index (BDI) and transition dyspnea index (TDI)

Le BDI est un instrument discriminatif qui permet de mesurer l'intensité de la dyspnée du sujet à l'aide d'une échelle clinique de 0 à 4 points (du stade sévère jusqu'au stade normal) pour trois activités qui sont l'activité journalière, l'effort physique et le travail effectué. Le score total du BDI pour les trois activités doit donc varier de 0 à 12. Plus ce score est faible plus la dyspnée est sévère (22).

Le TDI est un instrument évaluatif qui permet de mesurer le changement de l'intensité de la dyspnée en réponse aux changements du degré des trois activités. Ce changement est évalué pour chaque activité par une échelle de -3 à +3 (de la détérioration importante, jusqu'à l'amélioration importante). Le score total du TDI doit donc varier de -9 à +9 (22).

A partir du score total du BDI et du TDI, on peut déterminer l'index BDI/TDI qui plus sensible et plus valide. Cet index est utilisé en pratique clinique pour tester les performances fonctionnelles du sujet et pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique (22).

Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC scale)

C'est un questionnaire décrit initialement par Fletcher (23) pour évaluer la sévérité de la dyspnée chez les sujets bronchitiques chroniques et emphysémateux. Il est fait d'une échelle de 5 grades. Le patient est interrogé sur le type et l'intensité de l'activité qui entraîne la sensation dyspnéique. Le grade 1 indique la survenue d'une dyspnée pour un effort normal, en dehors d'un exercice physique et le grade 5 indique la survenue de la dyspnée au repos. Ce questionnaire présente l'avantage d'une part, d'être simple puisqu'il ne comprend que 5 grades, et d'autre part, d'être très largement utilisée à un niveau international ce qui permet la comparabilité des données.

Questionnaires de mesure de la qualité de vie

Ce sont des questionnaires qui évaluent les effets de la dyspnée sur les activités journalières et les capacités fonctionnelles du sujet. Parmi ces questionnaires, figurent le Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) (24), le Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) (25), le Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ) (26) et le Pulmonary Functional Status Scale (PFSS) (27).

Ces questionnaires qui contiennent entre 20 et 164 questions interrogent le sujet sur l'intensité de la dyspnée et/ou d'autres signes respiratoires ou psychiques en fonction d'un ensemble d'activités qui sont présentées au sujet. La sévérité de la dyspnée et la qualité de vie du sujet sont évaluées à partir d'un score approprié pour chaque questionnaire.

MÉTHODES DIRECTES

Les méthodes directes reposent sur la technique de psychophysiologie qui est une méthode quantitative de la relation entre un stimulus et la réponse sensorielle qu'il provoque. Cette relation peut être établie au moyen d'échelles ouvertes ou d'échelles intervallaires.

Echelle ouverte

C'est une méthode qui est utilisée pour caractériser la relation psychophysique entre l'amplitude de la sensation respiratoire qui est la dyspnée ou l'essoufflement et l'intensité du stimulus qui peut être une charge inspiratoire externe, un exercice musculaire ou une stimulation ventilatoire hypercapnique. Cette relation déduite à partir de la loi de Stevens (28) montre que l'amplitude de la sensation perçue Ψ est proportionnelle à l'intensité de la stimulation f élevée d'une puissance α :

$$\Psi = Kf^\alpha$$

L'exposant α caractérise l'ordre de grandeur d'augmentation de l'amplitude de la sensation lorsque l'intensité de la stimulation augmente. Si l'amplitude de la sensation augmente de manière plus importante que l'augmentation de l'intensité de la stimulation, l'exposant α est supérieur à 1.

Cette échelle ouverte pose des problèmes méthodologiques de comparaison des résultats entre les différents sujets ou pour des stimuli différents pour un même sujet car la perception et l'interprétation de la sensation perçue varie d'un sujet à un autre. En effet, la sensation de dyspnée peut être influencée par différents facteurs, incluant aussi bien les différences dans la personnalité, l'anxiété, l'adaptation temporelle à la répétition du stimulus (29).

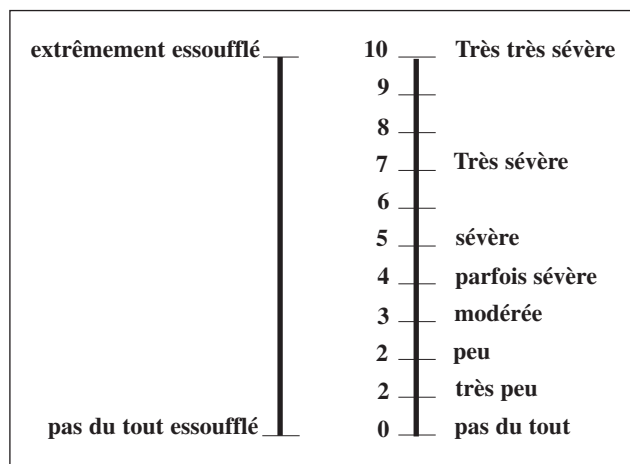
Echelles intervallaires

Sont des échelles fermées limitées à leurs extrémités par deux bornes. Parmi les échelles les plus utilisées, on décrit l'échelle analogique visuelle et l'échelle de Borg.

Echelle analogique visuelle

Elle représente l'échelle la plus utilisée pour quantifier la sensation dyspnéique au cours des tests d'effort cardio-pulmonaires. Elle consiste en un segment de droite verticale ou horizontale de 100 mm de longueur dont les extrémités sont marquées par "pas du tout essoufflé" et "extrêmement essoufflé" (30). Le sujet apprécie l'intensité de sa dyspnée en indiquant un point sur le segment (figure 2A). La reproductibilité de cette échelle est satisfaisante chez un même sujet normal ou dyspnéique pour un intervalle d'une journée ou d'une semaine. Cependant, Cette échelle pose des problèmes de variabilité inter-individuelle car l'appréciation des extrêmes de l'échelle est très variable en fonction des perceptions propres de chaque sujet. A cause de ces problèmes, l'échelle visuelle analogique ne peut être utilisée que pour comparer différentes situations chez un même sujet.

Figure 2



A : Echelle Analogique Visuelle, B : Echelle de Borg

Echelle de Borg

Il consiste en une échelle graduée de 0 à 10 dans laquelle les chiffres correspondent à des qualificatifs qui traduisent l'intensité de la dyspnée du "pas du tout" jusqu'à "très, très sévère" (31). Cette échelle, facile à utiliser par les patients, permet de restaurer la relation psychophysique entre l'intensité de la stimulation et l'amplitude de la perception mieux que celle établie par l'échelle analogique visuelle (figure 2B). De ce fait, cette échelle a l'avantage d'une mesure absolue de la sensation dyspnéique. D'autre part, l'utilisation de cette échelle a donné une meilleure reproductibilité des résultats obtenus chez un même sujet et une bonne corrélation entre les paramètres physiologiques tel que la ventilation minute et la dyspnée au cours d'un exercice physique (32).

En définitive, l'évaluation de la dyspnée peut s'effectuer à l'aide des méthodes indirectes et directes. Les méthodes

indirectes utilisent des questionnaires qui permettent une estimation globale de la dyspnée. Elles sont considérées comme les méthodes les plus simples et sont préférables pour évaluer la dyspnée sur une longue période de plusieurs semaines ou mois. Les méthodes directes utilisent des techniques de psychophysiologie qui permettent de quantifier l'intensité de la dyspnée en fonction de celle du stimulus. Ces méthodes donnent des meilleurs résultats et sont préférables pour évaluer la dyspnée sur une courte période de temps. Cependant, les méthodes d'évaluation de la dyspnée doivent tenir compte des conditions de mesure et des facteurs de différence dans la personnalité des sujets qui entraînent des variabilités dans la perception et l'interprétation des sensations dyspnéiques. Dans ces conditions, il est préférable de recourir aux données de l'exploration fonctionnelle respiratoire qui sont bien corrélées à l'intensité de la dyspnée (33).

CONCLUSION

La dyspnée est une sensation de respiration difficile et inconfortable qui résulte de nombreuses causes notamment des pathologies cardio-pulmonaires. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et impliquent la stimulation excessive et/ou le dysfonctionnement d'un ou plusieurs éléments du système de régulation de la respiration. L'évaluation de l'intensité de la dyspnée repose sur des méthodes indirectes et directes. Les méthodes indirectes sont des méthodes simples et qualitatives, elles permettent une estimation globale de la dyspnée à l'aide des questionnaires. Les méthodes directes sont plutôt quantitatives, elles permettent d'établir la relation entre la sensation dyspnéique et le stimulus qui provoque cette sensation à l'aide des tests de psychophysiologie. Ces mécanismes et méthodes d'évaluation de la dyspnée représentent les éléments de base pour adopter une stratégie thérapeutique efficace et bien orientée.

REFERENCES

- 1) **R.M. Schwartzstein.** The language of dyspnea. In D.A. Mahler editor. Lung biology in health and Disease, Marcel Dekker, Vol 111 Dyspnea, 1998 : 35-62.
- 2) **D. Joffe, N. Berend.** Assessment and management of dyspnea. *Respirology*, 1997; 2: 33-43.
- 3) **American Thoracic Society.** Dyspnea: Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321-340.
- 4) **H.L. Manning, R.M. Schwartzstein.** Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1547-1553.
- 5) **N.S. Cherniack, M.D. Altose.** Mechanisms of dyspnea. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 207-214.
- 6) **E.J.M. Campbell, S.C. Gandevia, K.J. Killian, C.K. Mahutte, J.R.A. Rigg.** Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J. Physiol.* 1990; 309: 93-100.
- 7) **D.E. O'Donnell, K.A. Webb.** Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351-1357.
- 8) **D. Rochester.** Respiratory muscles and ventilatory failure. *Am. J. Med. Sci.* 1993; 305: 394-402.
- 9) **K.J. Killian, N.L. Jones.** Respiratory muscles and dyspnea. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 237-248.
- 10) **R.S. Fitzgerald, S. Lahiri.** Reflex response to chemoreceptor stimulation. In N. S. Cherniack and J.G. Widdicombe, editors. *Handbook of physiology*, section 3: The Respiratory system, 1986, 2, 313-362.
- 11) **T. Chonan, M.B. Mulholland, J. Leitner, M.D. Altose, N.S. Cherniack.** Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2100-2106.
- 12) **R.B. Banzett, R.W. Lansing, M.B. Reid, L. Adams, R. Brown.** 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.* 1989; 76: 53-68.
- 13) **N. Chronos, L. Adams, A. Guz.** Effet of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin. Sci.* 1988; 74: 531-537.
- 14) **M. Sibuya, M. Yamada, A. Kanamaura, K. Tanaka, H. Suzuki, E. Noguchi, M.D. Altose, I. Homma.** Effect of chest wall vibration on dyspnea in patient with chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1235-1240.
- 15) **A. Belaguid, O. Chokairi, D. Maarouf, R. El Fassi.** Mécanismes de l'hyperréactivité bronchique. *Maroc Médical*, 1998; 20: 46-53.
- 16) **A.S. Paintal.** Sensations from J receptors. *NIPS* 1995; 10: 238-243
- 17) **O. Taguchi, Y. Kikuchi, W. Hida, N. Iwase, M. Satoh, T. Chonan, T. Takishima.** Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 2183-2190.
- 18) **K.J. Killian, Gandevia S.C., E. Summer, E.J.M. Campbell.** Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 686-691.
- 19) **G.S. Supinski, S.J. Clary, H. Bark, S.G. Kelsen.** Effect of inspiratory muscle fatigue on perception of effort during loaded breathing. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 300-307.
- 20) **J.W. Fitting.** Mesurer la dyspnée. *Rev. Mal. Resp.* 1990; 7: 3-4.
- 21) **P. Sadoul.** Evaluation du déficit fonctionnel respiratoire. *Bull. Europ. Physiopath. Respir.* 1983; 19: 3-6.
- 22) **D.A. Mahler, Jones P.W., G. H. Guyatt.** Clinical measurement of dyspnea. In D.A. Mahler editor. Lung biology in health and disease, Marcel Dekker, Vol 111 Dyspnea, 1998; 149-198.
- 23) **C.M. Fletcher.** The clinical diagnosis of pulmonary emphysema: an experimental study. *Proc. Res. Soc. Med.* 1957; 45: 577-584.
- 24) **G.H. Guyatt, L.B. Berman, M. Townsend, S.O. Pugsley, L.W. Chambers.** A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773-778.
- 25) **P.W. Jones, F.H. Quirk, C.M. Baveystock, T. Littjohn.** A self complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321-1327.
- 26) **S. Lareau, V. Carrieri-Kohlman, S. Janson-Bjerklie, P.J. Roos.** Development and testing of Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ). *Heart Lung* 1994; 23: 242-250.
- 27) **T.E. Weaver, Narsavage G.L.** Physiological and psychological variables related to functional status in COPD. *Nurs. Res.* 1992. 41: 286-291.
- 28) **S.S. Stevens.** On the psychophysical law. *Psychol. Rev.* 1957; 64: 153-181.
- 29) **K.J. Killian.** Assessment of dyspnea. *Eur Respir J* 1988; 1: 195-197.
- 30) **R.C.B. Aitken.** Measurement of feeling using visual analogue scales. *Proc. R. Soc. Med.* 1969; 62: 989-993.
- 31) **G.A.V. Borg.** Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377-381.
- 32) **R.C. Wilson, P.W. Jones.** Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clin. Sci.* 1991; 80: 65-70.
- 33) **D.A. Mahler, K. Farryniarz, D. Tomlinson, G.L. Colicez, A.G. Robins, E.L. Olmetead, G.T. Connr.** Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 395-401.