

Mécanismes de la dyspnée : théories récentes et état de la question

La plupart du temps, la respiration est un acte à large prédominance automatique qui n'est pas ou peu perçue. Toutefois, dans certaines circonstances pathologiques l'acte de respirer peut devenir désagréable et difficile : c'est la dyspnée qui apparaît. Classiquement, la dyspnée se définit en termes de « sensation désagréable d'une respiration difficile, pénible et laborieuse ». Alors que la nature subjective ainsi que la connotation désagréable de la dyspnée sont à peu près admises par tout le monde, les adjectifs pour la qualifier sont beaucoup plus variables. Cette richesse du vocabulaire suggère qu'il n'existe non pas une mais des dyspnées, vraisemblablement constituées par différentes combinaisons de sensations respiratoires élémentaires. La définition de la dyspnée contient également la réaction suscitée par cette sensation. Ainsi pour Comroe, « *dyspnoea is subjective... it involves both perception of the sensation by the patient and his reaction to the sensation* » [1].

Phénomène très complexe et multidimensionnel, la dyspnée présente de nombreuses analogies avec la douleur par la diversité des circonstances pathologiques et expérimentales qui la font apparaître, la complexité des mécanismes sous-jacents, et surtout l'importance du contrôle central qui intervient à toutes les étapes de son élaboration. En effet, la dyspnée est susceptible de survenir dans un large éventail de maladies, en particulier pneumologiques et cardiologiques, dans lesquelles elle est souvent au premier plan du tableau clinique ; mais elle peut également être induite expérimentalement, du moins sous

forme de sensations respiratoires élémentaires, chez le sujet sain. Comme la douleur, la dyspnée a une fonction de signal d'alarme et de ce fait un rôle potentiellement protecteur. Ce signal d'alarme peut toutefois fonctionner en excès, la dyspnée devient alors symptôme, ou au contraire être insuffisant voire faire défaut, ce qui a été incriminé comme facteur contributif dans les décompensations de l'asthme [2, 3]. Comme la douleur toujours, les fonctions supérieures, en particulier les processus cognitifs et psychoaffectifs, jouent un rôle primordial dans l'élaboration finale de la sensation de dyspnée dans toute sa subtilité.

En particulier, il existe également pour la dyspnée une composante d'information sensorielle brute et une composante émotionnelle se traduisant respectivement le plus souvent par une sensation d'effort respiratoire et une sensation de déplaisir ou d'inconfort respiratoire. Ces deux composantes peuvent être perçues de façon distincte et leur contribution relative à l'expérience multidimensionnelle de la dyspnée semble être variable d'un sujet à l'autre [4].

La dyspnée n'a pas encore livré l'ensemble de ses secrets. Un nombre important de travaux et de congrès ont été et continuent à lui être consacrés, ce qui a donné lieu à une abondante littérature, comprenant, ne serait-ce qu'en ce qui concerne les dernières années, plusieurs revues générales [5-7] et un ouvrage entier [8]. Toutefois, les mécanismes sous-jacents, en particulier la nature exacte du stimulus et le contrôle central de la dyspnée ne sont pas complètement élucidés. De nombreuses

orientations de recherche et hypothèses concernant les mécanismes de la dyspnée ont cependant été proposées depuis une trentaine d'années. C'est Campbell et Howell [9] qui ont proposé en 1963, par le biais de leur *length-tension inappropriateness theory*, l'hypothèse fondamentale qui est restée de nos jours la base de la plupart des schémas explicatifs de la dyspnée, à savoir que celle-ci correspondrait à la perception d'une inadéquation entre le déplacement du système respiratoire souhaité (déterminé par la commande motrice centrale) et celui qui est effectivement réalisé (impliquant le rétrocontrôle par les afférences en provenance du système respiratoire) [9]. Pour Campbell et Howell, cela serait lié à une inadéquation entre la tension développée dans le muscle respiratoire et l'allongement de ce muscle (impliquant respectivement les corpuscules tendineux et les fuseaux neuromusculaires).

À la recherche de récepteurs et de voies afférentes spécifiques de la dyspnée

À partir des années 1960-1970, un des principaux objectifs de recherche concernant la dyspnée fut la mise en évidence de récepteurs et de voies afférentes impliqués et potentiellement spécifiques de cette sensation. Ainsi, de nombreux investigateurs ont étudié les conséquences du blocage et/ou de la stimulation – expérimentale ou pathologique – de tout un ensemble de récepteurs et d'afférences sur la dyspnée ou, le plus souvent, sur une de ses composantes sensorielles élémentaires. Parmi celles-ci,

c'est la sensation associée à la respiration en charge, induite le plus souvent par des charges résistives et/ou élastiques externes dans un contexte expérimental standardisé, qui a été le plus fréquemment utilisée (ce qui est d'ailleurs également le cas, même de nos jours, pour la plupart des études sur les mécanismes de la dyspnée). Ces investigations ont porté sur les récepteurs des muscles respiratoires [9, 10], les chémorécepteurs [11, 12], les barorécepteurs vasculaires [13], les récepteurs intrapulmonaires, en particulier juxta-alvéolaires [14] et de leurs voies afférentes correspondantes, principalement les afférences vagales et phréniques [15, 16]. Toutefois, les résultats de l'ensemble de ces travaux concernant l'aspect périphérique de la dyspnée ne sont pas univoques. En effet, alors que beaucoup de travaux ont effectivement pu mettre en évidence un rôle contributif de ces récepteurs ou afférences dans la dyspnée, ou du moins dans une de ses composantes sensorielles élémentaires, leur contribution est souvent limitée [17] et n'a pas été retrouvée dans d'autres travaux [18]. De plus, l'élimination individuelle aiguë ou chronique d'un de ces récepteurs ou voies afférentes est incapable à elle seule de supprimer complètement la dyspnée, ce qui suggère qu'aucun n'est individuellement indispensable pour provoquer la dyspnée, et reflète une certaine redondance des afférences. De surcroît, aucun de ces récepteurs ou afférences, dont la plupart sont impliqués dans le mode et le contrôle ventilatoire, n'est spécifique de la dyspnée. De plus, la contribution relative, variable, de ces afférences a été considérée implicitement comme cause potentielle des différences qualitatives de la sensation observées dans différentes situations de dyspnée aiguë expérimentale [19] ou chronique dans le contexte pathologique [20]. Par ailleurs, des travaux plus récents ont pu montrer que la stimulation de certains récepteurs comme les récepteurs au froid [21], les récepteurs de la muqueuse buccale [22] et certains mécanorécepteurs à l'étirement (*tretch receptors*) vagues [23] ou de la paroi thoracique [24] est au contraire capable

de diminuer l'intensité de la dyspnée. L'ensemble de ces résultats a progressivement incité à ne plus considérer les afférences périphériques comme de simples générateurs potentiels de dyspnée mais plutôt comme partie intégrante, sous forme d'afférences primaires ou secondaires – réafférences ayant un rôle modulateur – du modèle plus général d'inadéquation décrit plus haut. De plus, contrairement à ce qui se passe pour les afférences périphériques, seules des lésions ou un dysfonctionnement au niveau du tronc cérébral sont capables de faire complètement disparaître la dyspnée [25]. Cela suggère donc que la source réelle de la dyspnée pourrait se trouver au niveau de ces structures, qui seraient un premier niveau d'intégration de cette information périphérique redondante.

Théorie unificatrice des mécanismes de la dyspnée : la dyspnée serait la perception d'une augmentation de l'effort respiratoire

A partir des années 1980, principalement sous l'impulsion de l'équipe de Killian, on assiste à la proposition d'un concept unificateur des mécanismes sous-jacents à la dyspnée (qui intègre entre autre le concept de l'inadéquation). D'après ces auteurs, le point commun final de la plupart des situations génératrices de dyspnée serait de provoquer une augmentation de l'effort respiratoire et de la commande centrale respiratoire dont la perception par *corollary discharge* ou *effluent copy* (décharge corollaire ou copie efférente) serait la source de la dyspnée [26]. Cette hypothèse qui s'inspire de travaux réalisés sur les muscles squelettiques des membres où la commande motrice, quoique dans ce cas, volontaire donc d'origine corticale, constituerait la source de la sensation [27]. L'effort respiratoire lui-même serait principalement déterminé par les informations afférentes proprioceptives en relation avec trois paramètres : le changement de volume thoracique (ventilation), l'efficacité des muscles respiratoires (tension et force) et l'impédance du système thoraco-pulmonaire (résistance

et/ou compliance). La dyspnée correspondrait ainsi à la perception d'une augmentation de l'effort respiratoire dans le cas de variations absolues (augmentation de la ventilation, le plus souvent sous l'influence directe des stimulus chimiques [28, 29] ou de l'exercice [28, 30] et/ou de l'impédance thoraco-pulmonaire, et/ou diminution de l'efficacité des muscles respiratoires) [26] ou de changement des relations entre ces trois paramètres – on retrouve ici le concept de l'inadéquation – comme par exemple l'inadéquation entre la tension musculaire et le changement de volume thoracique [9] ou entre les stimulus chimiques et la ventilation [31, 32]. La perception de ces changements de relations présuppose un contrôle central de l'ensemble de ces différentes informations proprioceptives. Ce modèle permet ainsi d'expliquer la genèse de la dyspnée dans la plupart des circonstances pathologiques ou physiologiques qui serait liée à une seule ou à une combinaison de ces afférences proprioceptives, comme par exemple l'augmentation presque exclusive de la ventilation lors d'une dyspnée d'exercice, et l'augmentation de l'impédance du système thoraco-pulmonaire par l'intermédiaire de celle des résistances bronchiques dans les affections bronchiques obstructives.

Exceptions à la règle

Alors que cette hypothèse séduisante est vraie dans la majorité des cas, plusieurs travaux en ont toutefois nuancé l'universalité – et de ce fait complexifié le schéma explicatif de la dyspnée – en décrivant des situations dans lesquelles l'effort respiratoire ne suffit pas, voire ne convient pas pour expliquer la totalité de la dyspnée observée. Ainsi, à hyperventilation – et donc *a priori* à effort respiratoire – égale, la dyspnée est plus importante lorsqu'elle est provoquée par l'inhalation de CO₂ [28] ou par hypoxie [11] que lorsqu'elle est induite par l'exercice seul. De plus, dans des études auprès de sujets quadriplégiques, Banzett *et al.* [12] ont pu montrer que même en l'absence de toute mobilisation active des muscles respiratoires – et donc d'effort respi-

ratoire – un stimulus chimique (*chemical drive*) sous forme d'une administration de CO₂ induit une sensation respiratoire désagréable typique, qualifiée de *air hunger*. Ces résultats suggèrent que du moins une partie de la dyspnée induite par la stimulation des chémorécepteurs, le *chemical drive*, est liée à un mécanisme indépendant d'une hyperventilation réflexe et de ce fait d'une augmentation de l'effort respiratoire. Par ailleurs, une dissociation entre la dyspnée et la sensation d'effort respiratoire a été mise en évidence par Demediuk *et al.* [33]. Dans une expérience effectuée à niveau constant de ventilation volontaire, et dans laquelle seul le stimulus chimique (inhalation de CO₂) a été augmenté, ces investigateurs ont pu montrer que la dyspnée augmentait tandis que la sensation d'effort respiratoire diminuait. C'est l'équipe de Guz qui a montré en premier que l'intensité de la dyspnée est beaucoup plus importante lorsqu'elle est provoquée par une hyperventilation réflexe que lorsque la même hyperventilation – et donc un effort respiratoire semblable – est produite de façon volontaire [34]. Cela a incité les auteurs de ces travaux à considérer que l'intensité de la dyspnée est déterminée non pas par la valeur absolue de la ventilation – et donc de l'effort respiratoire sous-jacent – mais par le degré d'activité des structures neurologiques cérébrales impliquées dans le contrôle de la respiration automatique engendrant le signal de commande centrale respiratoire [35]. En revanche, on observe en règle générale soit l'apparition, soit une augmentation de la dyspnée lorsque le contrôle volontaire diminue, voire – comme dans le cas d'une apnée volontaire – supprime l'activité respiratoire automatique. Ainsi, plusieurs équipes ont évalué les conséquences sur l'intensité de la dyspnée d'un écart volontaire (augmentation ou diminution) par rapport à la ventilation spontanément choisie pour un niveau donné de *chemical drive* par le CO₂. Les résultats de ces travaux ont montré que contrairement à l'hyperventilation, l'hypoventilation volontaire (par une réduction du volume courant) s'accompagne de façon

constante d'une nette augmentation de la dyspnée [31, 32]. Toutefois, un résultat analogue a été obtenu lorsque les variations de ventilation pour un niveau donné de *chemical drive* par le CO₂ étaient effectuées passivement (par ventilation assistée) [36], ce qui suggère que la variation de l'intensité de la dyspnée est aussi et avant tout à mettre sur le compte d'une variation de l'inadéquation entre la commande centrale (déterminée par le *chemical drive*) et le mouvement de l'appareil respiratoire signalée par les afférences en provenance des mécanorécepteurs de la paroi thoracique et peut-être intrapulmonaires. De même, on observe également une diminution de la gêne respiratoire liée à l'apnée volontaire lorsqu'on produit un effort respiratoire en mobilisant volontairement la paroi thoracique à glotte fermée [37] ou encore, lorsqu'une vibration est appliquée au niveau de la cage thoracique (provoquant vraisemblablement ainsi une mobilisation des récepteurs au niveau des muscles intercostaux) [24]. Il apparaît donc que les structures centrales (qui intègrent le signal réafférent émanant des mécanorécepteurs) puissent être «leurrées» par un mouvement qui ne s'accompagne d'aucun échange gazeux ou même par une illusion de mouvement, qui sont tous les deux intégrés de la même façon qu'un vrai mouvement thoracique (qui, lui, est à la base des échanges gazeux et ainsi garant de l'homéostasie). Plusieurs équipes ont pris partie de ce résultat et ont réussi, en manipulant la réafférence par la méthode des vibrations, à diminuer la dyspnée [24], y compris dans le contexte pathologique [38], et ont ainsi ouvert de nouvelles perspectives pour l'intervention thérapeutique sur la dyspnée (*figure 1*).

La length-tension inappropriateness theory revue : élargissement du concept

A l'heure actuelle, le schéma explicatif de la dyspnée reste largement fondé sur le concept de l'inadéquation énoncé plus haut, pour laquelle d'autres dénominations ont été plus récemment proposées comme *effrent-reafferent dissociation* ou *mismatch*

[39, 40] ou encore dans le cadre plus restreint de la dyspnée liée à l'exercice chez des sujets atteints de bronchopathie chronique obstructive (BPCO), la *neuro-mechanical dissociation* [41]. Ainsi, l'hypothèse suivant laquelle la source de la dyspnée serait principalement la perception de l'inadéquation entre le degré d'activité des structures neurologiques cérébrales impliquées dans le contrôle de la respiration automatique qui émettent la commande centrale motrice respiratoire (dont l'intensité est déterminée par les afférences périphériques primaires qui déterminent le besoin ventilatoire – *ventilatory drive* – d'une part, et les réafférences – *reafferent signal* – transmettant le mouvement effectué, d'autre part, reste capable d'expliquer la dyspnée dans un grand nombre de cas de figure.

La dyspnée comme phénomène central, partie intégrale du contrôle de la ventilation

Il convient toutefois de compléter et de nuancer ce schéma explicatif princeps de l'inadéquation par les résultats des travaux décrits plus haut, à savoir le cas particulier du *chemical drive* qui induit une partie de la dyspnée par une action directe (sans impliquer une hyperventilation réflexe) et la modulation de la dyspnée par le contrôle cortical (respiration volontaire), ainsi que par ce qui suit. D'abord, il existe un certain nombre d'arguments (reus par Cherniack [42]) en faveur de l'idée que la dyspnée est susceptible de contribuer, à travers son interrelation étroite avec la ventilation, à la régulation de celle-ci. Ainsi, la dyspnée intervient comme facteur régulateur, dans un modèle complexe, proposé par Oku *et al.* [43], de contrôle ventilatoire (qui intègre également le principe de l'inadéquation), permettant une optimisation entre une ventilation efficace, en termes d'échanges gazeux, et un confort respiratoire maximal. La dyspnée semble être une grandeur à la fois régulatrice et réglée y compris par sa propre intensité qui intervient par rétroaction sur les étapes antérieures de sa perception comme le préconise le modèle

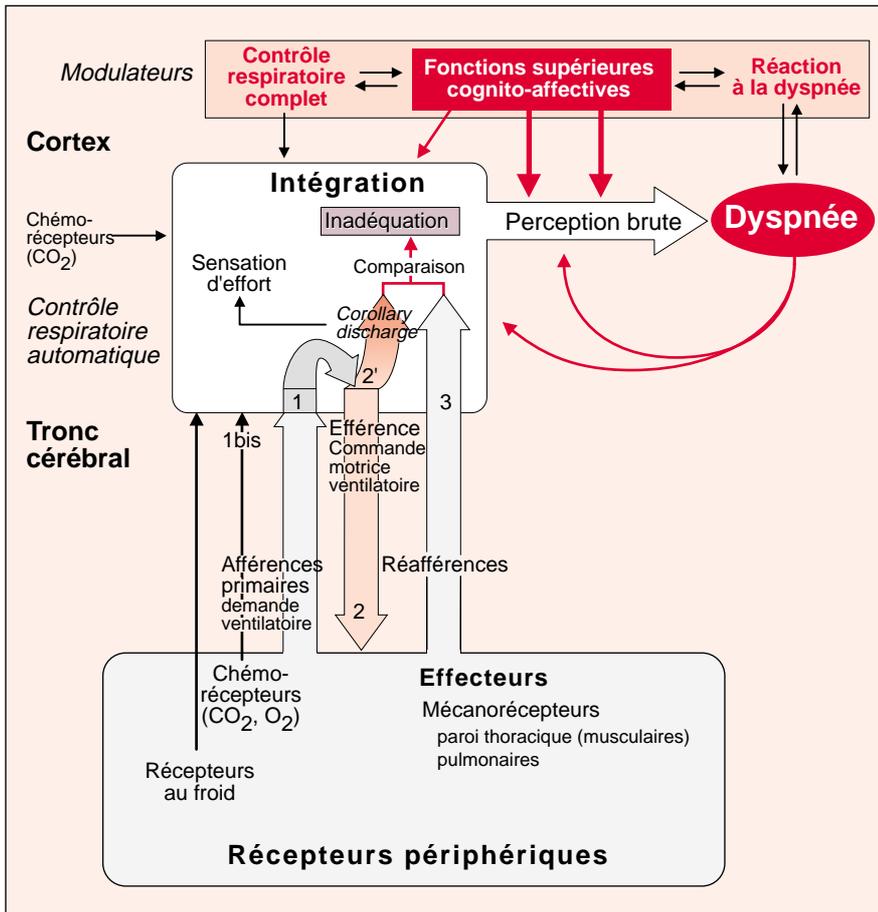


Figure 1. **Représentation schématique des mécanismes de la dyspnée montrant l'importance primordiale du système nerveux central et notamment des structures corticales dans l'élaboration finale de cette sensation complexe.** La dyspnée correspond essentiellement à la perception de l'inadéquation entre (a) le degré d'activité des structures neurologiques cérébrales impliquées dans le contrôle de la respiration automatique, à savoir la perception de l'intensité de la commande centrale motrice respiratoire (2') (par copie efférente, efferent copy) (2) et (b) les réafférences (reafferent signal) (3) en rapport avec le mouvement effectué (émanant principalement des récepteurs musculaires). L'intensité de la commande centrale motrice est déterminée par la demande ventilatoire (ventilatory drive) elle-même déterminée par tout un ensemble de récepteurs périphériques (afférences primaires) (1). De plus, des afférences directes (1bis) en provenance des chémorécepteurs sensibles au CO₂ sont susceptibles de contribuer (avec l'effet principal en rapport avec la perception de l'inadéquation décrite ci-dessus), à la détermination de la perception brute de la dyspnée (premier niveau d'intégration). Notons que, contrairement à la plupart des récepteurs périphériques, dont l'excitation induit la dyspnée, certains, comme les récepteurs au froid, sont capables de la diminuer. Cette perception brute est ensuite modulée par le contrôle respiratoire volontaire et surtout par les fonctions supérieures cognito-affectives (qui contribuent également à la réaction à la dyspnée, coping behavior), processus dont résulte la sensation de dyspnée définitive dans toute sa complexité. Celle-ci a à son tour une fonction modulatrice sur toutes les étapes de sa propre genèse.

ment central de la dyspnée, on peut se demander si, comme dans le cas de la douleur, le phénomène peut apparaître indépendamment de toute afférence périphérique, autrement dit si l'afférence ou le *drive to breathe* initiaux peuvent, eux aussi, être d'origine centrale. Cela est susceptible d'être le cas, du moins partiellement, pour les maladies à symptomatologie protéiforme comme le syndrome d'hyperventilation, les attaques de panique et les *multiple hypersensitivity syndrome*, dans lesquelles les anomalies périphériques pneumocardiologiques sont absentes ou insuffisantes pour expliquer la dyspnée. En effet, une commande corticale (*cortical drive*) exagérée a été incriminée comme facteur contributif à la dyspnée dans le syndrome d'hyperventilation [45]. Pour finir, des études récentes suggèrent qu'il peut y avoir des modifications de l'intensité de la dyspnée indépendantes d'un changement des paramètres qui sont censés refléter l'intensité de la commande motrice respiratoire et/ou de son exécution, comme la P_{0,1}, le pic de pression inspiratoire, la ventilation ou l'EMG diaphragmatique. Ainsi, Edo *et al.* [46] ont montré qu'une vibration appliquée à la paroi thoracique est capable de diminuer la dyspnée induite par une combinaison d'inhalation de CO₂ et d'une charge résistive sans que ceci ne s'accompagne d'une modification significative de la P_{0,1}. Ce résultat est à rapprocher de celui de l'étude de Nishino *et al.* [47] qui a mis en évidence que le menthol inhalé peut diminuer la dyspnée induite par une respiration prolongée à travers une forte charge résistive sans modification de la ventilation/minute. Il semble donc exister un certain nombre de facteurs, dont font très probablement partie les facteurs psychoaffectifs, capables de moduler les caractéristiques perceptuelles elles-mêmes, indépendamment de tout changement des différents mécanismes générateurs de la dyspnée. Cela explique peut-être le fait que, pour une situation physiologique ou pathologique donnée, on puisse fréquemment observer des variations inter- et intra-individuelles de l'intensité de dyspnée.

non linéaire de la dyspnée proposé par Jones et Wilson [44]. Ensuite, compte tenu des arguments en faveur d'un processus essentielle-

Nous avons réalisé une étude en imagerie fonctionnelle cérébrale portant sur le contrôle central d'une des composantes élémentaires de la dyspnée, la gêne respiratoire induite par des charges résistives externes [48]. Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent que ce phénomène met en jeu deux niveaux d'intégration correspondant à l'activité de structures cérébrales distinctes potentiellement impliquées pour la plupart dans la réponse motrice aux charges, responsable de la genèse de la gêne respiratoire, et pour l'une d'entre elles, située dans le système limbique, dans la modulation de la perception de la gêne respiratoire.

Conclusions

L'état actuel des connaissances incite à considérer la dyspnée comme un phénomène essentiellement central. En dehors du fait bien connu que la dyspnée est intégrée et modulée par les fonctions supérieures qui lui confèrent – comme à la douleur – toute sa complexité, il est même possible que cette sensation soit engendrée au niveau du système nerveux central ■

RÉFÉRENCES

1. Comroe JH Jr. Some theories on the mechanism of dyspnea. In: Howell JBL, Campbell EJM, eds. *Breathlessness*. London, Oxford: Blackwell Scientific, 1966; 1-7.
2. Sears MR, Rea HH. Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 477-81.
3. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-34.
4. Jones PW, Wilson RC. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clin Sci* 1991; 80: 65-70.
5. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547-53.
6. Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The lung*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 1865-81.
7. Medical Section of the American Lung Association. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
8. Adams L, Guz A. Respiratory sensation, eds. In: *Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1996: 439 p.
9. Campbell EJM, Howell JBL. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963; 19: 36-40.
10. Shannon R. Reflexes from respiratory muscles and costovertebral joints. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, eds. *The respiratory system II*. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 431-48.
11. Ward SA, Whipp BJ. Effects of peripheral and central chemoreceptor activation on the isopneic rating of breathing in exercise in humans. *J Physiol* 1989; 411: 27-43.
12. Banzett RB, Lansing R, Reid MB, Adams L, Brown R. Air hunger arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated C1-2 quadriplegics. *Respir Physiol* 1989; 76: 53-67.
13. Ledsome JR. The reflex role of pulmonary arterial baroreceptors. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 245-50.
14. Paintal AS. Thoracic receptors connected with sensation. *Br Med Bull* 1977; 33: 169-74.
15. Guz A, Noble MIM, Widdicombe JG, Trenchard D, Mushin WW, Makey AR. The role of the vagal and glossopharyngeal afferent in respiratory sensation, control of breathing and arterial pressure regulation in conscious man. *Clin Sci* 1966; 30: 161-70.
16. Noble MIM, Eisele JH, Trenchard D, Guz A. Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In: Porter R, ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. London: Churchill, 1970; 233-46.
17. Younes M, Jung D, Puddy A, Giesbrecht G, Sanil R. Role of chest wall in detection of added elastic loads. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2241-5.
18. Burki N, Davenport P, Safdar F, Zechman F. The effects of airway anesthesia on magnitude estimation of added inspiratory resistive and elastic loads. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 2-4.
19. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1021-7.
20. Elliot MW, Adams L, Cockcroft A, Macrea KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness: use by patients of verbal descriptors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 826-32.
21. Schwartzstein RM, Lahive A, Pope SE, Weinberger SE, Wziss JW. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 58-61.
22. Simon PM, Basner RC, Weinberger SE, Fencel V, Weiss JW, Weinberger SE, Schwartzstein RM. Oral mucosal stimulation modulates intensity of breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 419-22.
23. Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Mattison L. Relief of the «air hunger» of breathholding: a role for pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 1996; 103: 221-32.
24. Manning HL, Basner R, Ringler J, Rand C, Fencel V, Weinberger SE, Weiss JW, Schwartzstein RM. Effect of chest wall vibration on breathlessness in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991; 71: 175-81.
25. Plum F, Leigh RJ. Abnormalities of central mechanisms. In: Hornbein TF, ed. *Regulation of breathing*. New York: Marcel Dekker, 1981: 989-1068.
26. Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. In: Roussos BC, Macklem T, eds. *The thorax, part B*. New York: Marcel Dekker, 1985: 787-827.
27. McCloskey DI. Corollary charges: motor commands and perception. In: Brookhart JM, Mountcastle VB, eds. *The nervous system, part 2, section 1*. Bethesda: American Physiological Society, 1981: 1415-47.
28. Adams L, Chronos N, Lane R, Guz A. The measurement of breathlessness induced in normal subjects: validity of two scaling techniques. *Clin Sci* 1985; 69: 7-16.
29. Lane R, Cockcroft A, Adams L, Guz A. Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin Sci* 1987; 72: 693-8.
30. Jones PW, Wilson RC. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci* 1989; 76: 277-82.
31. Chonan T, Mulholland MB, Cherniack NS, Altose MD. Effect of voluntary constraining of thoracic displacement during hypercapnia. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1822-8.
32. Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW, Fencel V, Weinberger SE. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1231-7.
33. Demediuk BH, Manning H, Lilli J, Fencel V, Weinbergze SE, Weiss JW, Schwartzstein RM. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1222-5.
34. Lane R, Cockcroft A, Guz A. Voluntary isocapnic ventilation and breathlessness during exercise in normal subjects. *Clin Sci* 1987; 73: 519-23.
35. Adams L. Reflex respiratory stimulation and respiratory sensation. In: Adams L, Guz A, eds. *Respiratory sensation*. New York: Marcel Dekker, 1996: 201-11.
36. Manning HL, Molinary EJ, Leiter JC. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 751-7.

RÉFÉRENCES

37. Rigg JRA, Rebeck AS, Campbell EJM. A study of factors influencing relief of discomfort in breathholding in normal subjects. *Clin Sci* 1974; 47: 193-9.
38. Cristiano LM, Schwartzstein RM. Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1552-19.
39. Banzett RB, Lansing RW, Brown R, *et al.* « Air hunger » from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990; 81: 1-17.
40. Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, Weinberger SE. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1991; 169: S43-57.
41. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-7.
42. Cherniack NS. Respiratory sensation as a respiratory controller. In: Adams L, Guz A, eds. *Respiratory sensation*. New York: Marcel Decker, 1996: 213-30.
43. Oku Y, Saidel GM, Cherniack NS, Altose MD. Model of respiratory sensation and wilful control of ventilation. *Med Biol Eng Comput* 1995; 33: 252-6.
44. Jones PW, Wilson RC. Cognitive aspects of breathlessness. In: Adams L, Guz A, eds. *Respiratory sensation*. New York: Marcel Decker, 1996: 311-39.
45. Folgering H. Diagnostic criteria for the hyperventilation syndrome. In: Von Euler C, Katz-Salamon M, eds. *Respiratory psychophysiology*. New York: Stockton Press, 1988: 140.
46. Edo H, Kimura H, Nijjima M, Sakabe H, Shibuya M, Kanamaru A, Homma I, Kuriyama T. Effects of chest wall vibration on breathlessness during hypercapnic ventilatory response. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1487-91.
47. Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 309-13.
48. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Functional brain imaging of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A787.

Claudine Peiffer

Pneumologue, chercheur post-doctoral. Inserm U. 408, Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire et des complications de l'anesthésie, Faculté de médecine Xavier-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

TIRÉS À PART

C. Peiffer.