

Dyspnée au cours de l'assistance ventilatoire mécanique

Dyspnea under mechanical ventilatory support

M. Schmidt · M. Raux · C. Morelot-Panzini · T. Similowski · A. Demoule

Reçu le 23 août 2012 ; accepté le 15 octobre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Optimiser le confort des patients hospitalisés en réanimation est un objectif majeur pour tout clinicien. La prise en charge de la douleur fait ainsi l'objet d'une attention particulière, mais tel n'est pas le cas de l'inconfort respiratoire en général et de la dyspnée en particulier. Pourtant, les quelques données publiées à ce sujet suggèrent que la dyspnée est fréquente et sévère chez les patients recevant une assistance ventilatoire mécanique. À moyen terme, la dyspnée participe à l'expérience traumatisante que constitue un séjour en réanimation et pourrait contribuer à la genèse du syndrome de stress post-traumatique correspondant. De plus, la dyspnée est associée à un allongement de la durée de ventilation. Outre les stimuli centraux comme la fièvre et l'anémie, les principaux déterminants de la dyspnée en réanimation sont l'anxiété et l'assistance ventilatoire elle-même. Ainsi, dans 35 % des cas, optimiser les réglages du ventilateur diminue l'intensité de la dyspnée. Ces informations plaident pour une intégration de la dyspnée aux schémas de surveillance des patients de réanimation. Ils plaident aussi pour la réalisation de plus larges études évaluant la prévalence et les conséquences de la dyspnée en réanimation ainsi que l'impact de mesures visant à la minimiser.

Mots clés Assistance ventilatoire · Dyspnée · Anxiété · Inconfort respiratoire · Syndrome de stress post-traumatique

M. Schmidt (✉) · T. Similowski
Université Paris VI-Pierre-et-Marie-Curie, ER10, Paris, France
e-mail : matthieuschmidt@yahoo.fr

M. Schmidt · C. Morelot-Panzini · T. Similowski · A. Demoule
Service de pneumologie et réanimation médicale,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
47–83, boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France

M. Raux
Département d'anesthésie et de réanimation,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

A. Demoule
Inserm U974, Paris, France

Abstract Intensive care unit (ICU) patients are continuously exposed to various unpleasant sensations that are sources of discomfort. Growing attention has been given to the detection and treatment of pain, but not yet to dyspnea. However, growing evidence suggests that dyspnea is frequent and severe in mechanically ventilated ICU patients. Various evidences suggest that dyspnea contributes to make ICU stay a traumatizing experience and also to the genesis of post-traumatic stress disorders. In addition, dyspnea seems to be associated with longer durations of mechanical ventilation. In mechanically ventilated ICU patients, dyspnea is independently associated with anxiety and mechanical ventilation itself. Optimization of ventilator settings alleviates dyspnea, at least in 35% of the patients. Taken together, these data suggest that dyspnea should be monitored on a regular basis in mechanically ventilated patients. Large multicenter studies are needed to determine the prevalence of dyspnea in mechanically ventilated patients and to delineate its clinical consequences. The impact of strategies aiming at reducing dyspnea should also be evaluated.

Keywords Mechanical ventilation · Dyspnea · Anxiety · Respiratory discomfort · Post-traumatic stress syndrome

Introduction

En réanimation comme dans toute unité de soins, l'optimisation du confort des patients est un objectif majeur de la prise en charge et concerne au premier plan tous les soignants. Cette optimisation implique la prise en compte des multiples stimuli nociceptifs auxquels sont exposés les patients. À ce titre, le contrôle de la douleur a fait l'objet d'une attention toute particulière au cours de la dernière décennie. La douleur fait, en réanimation, l'objet d'une surveillance rapprochée et, si cela s'avère nécessaire, de thérapeutiques appropriées pouvant, selon les services, s'intégrer dans des protocoles de soins.

Si la douleur des patients de réanimation a fait l'objet de multiples travaux, tel n'est pas le cas de l'inconfort respiratoire, dont la manifestation première est la sensation désagréable et anxiogène appelée dyspnée [1,2]. De façon intéressante, la dyspnée et la douleur présentent de multiples analogies [3–5]. Il s'agit de deux sensations nociceptives au sens psychophysiologique comme au sens neurophysiologique du terme. Elles ont une fonction primaire de signal d'alarme devant une atteinte physique et, de ce fait, jouent un rôle potentiellement protecteur.

Une brève analyse de la littérature montre que les données sur la dyspnée sont rares chez les patients de réanimation. Les motifs de cette négligence sont nombreux. D'une part, l'étude de la dyspnée est complexe, car c'est une sensation multidimensionnelle dont la tolérance et l'expression — donc la reconnaissance par les tiers — dépendent de la subjectivité, du vécu antérieur, des émotions et de la psychologie de l'individu qui en souffre [6]. En d'autres termes, la dyspnée est une sensation subjective, et il existe une importante discordance entre cette subjectivité et les signes objectifs associés qu'ils soient respiratoires ou neurovégétatifs. D'autre part, l'expression et la description de la dyspnée reposent principalement sur le langage, ce qui constitue clairement un « frein » à son étude en réanimation, tout particulièrement au cours de l'assistance ventilatoire mécanique. Enfin, et peut-être de façon paradoxale, des stratégies thérapeutiques identifiées comme des progrès dans la prise en charge des patients recevant une assistance ventilatoire mécanique en réanimation, comme la diminution de la sédation [7], l'utilisation de petits volumes courants [8] ou le maintien d'une ventilation spontanée y compris chez les patients ventilés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [9] constituent autant de risques pour les patients d'être exposés à des sensations dyspnéiques.

L'objectif de la présente revue est d'attirer l'attention des cliniciens sur l'intérêt de minimiser la dyspnée et l'inconfort respiratoire chez les patients faisant l'objet d'une assistance ventilatoire mécanique. En effet, au-delà de la souffrance immédiate que représente la dyspnée, il est vraisemblable qu'elle soit associée à des effets délétères au regard des principaux critères cliniques d'évaluation de la réanimation (morbimortalité, durée de ventilation, durée de séjour). Atteindre ces objectifs nécessite, entre autres, de connaître les mécanismes et les déterminants de la dyspnée ainsi que les outils disponibles pour pouvoir précocement la détecter et la soulager.

Dyspnée : bases physiologiques

Comme la douleur, la dyspnée est une sensation multimodale. Il existe plusieurs types de sensations dyspnéiques. Les deux principales sont la sensation de « soif d'air » et

d'effort respiratoire excessif [10]. Ces différentes sensations dyspnéiques résultent de l'activation de plusieurs voies afférentes, elles-mêmes activées par différents stimulus physiologiques [10,11] (Fig. 1).

Sensation d'effort excessif

La sensation d'effort excessif est induite par une activation des récepteurs musculaires et par la duplication du signal moteur efférent vers le cortex somesthésique appelée « décharge corollaire » [12]. Elle est donc perçue lorsque le travail ventilatoire est augmenté lors d'une intensification de la charge imposée aux muscles respiratoires ou lorsque l'activation de la commande ventilatoire centrale est amplifiée par une faiblesse des muscles respiratoires [11]. L'augmentation de l'impédance peut être due à une diminution de la compliance ou à une majoration des résistances. Ainsi, une compliance ventilatoire inférieure à 40 ml/cmH₂O constitue généralement un stimulus suffisant pour provoquer une dyspnée. Les causes correspondantes les plus fréquentes sont une atteinte du parenchyme pulmonaire (fibrose, œdème pulmonaire), de la plèvre (épanchements pleuraux abondants) ou de la paroi thoracique (obésité). Une obstruction des voies aériennes, illustrée par des résistances supérieures à 10 cmH₂O/l par seconde, peut également générer une dyspnée chez le patient ventilé. En théorie, au cours de l'assistance ventilatoire mécanique, une grande partie du travail ventilatoire devrait être fournie par le ventilateur. Toutefois, si le niveau d'assistance fourni par le ventilateur ne compense pas l'excès de charge imposé au système, il existe un déséquilibre entre la demande du patient et son niveau d'assistance, ce qui génère de façon caractéristique une sensation d'effort inspiratoire excessif. Ce type de sensation

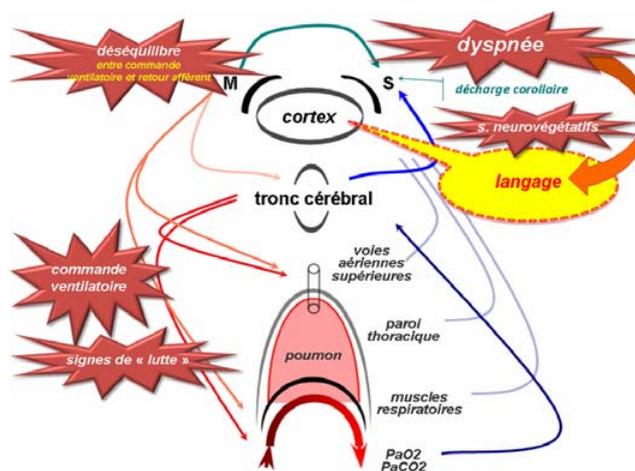


Fig. 1 Physiopathologie de la dyspnée. M : cortex moteur ; S : cortex sensitif

peut être également perçu en présence d'une charge de type « seuil », nécessitant un effort inspiratoire « à blanc », avant la production du débit inspiratoire. La pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi) qui résulte d'une distension dynamique en est un exemple, de même qu'un réglage inapproprié de la sensibilité du *trigger*. Les pathologies obstructives bronchiques sont ainsi souvent associées à une dyspnée de type « effort inspiratoire excessif » isolée ou associées à d'autres types de sensations.

Sensation de « soif d'air »

La soif d'air est souvent spontanément décrite comme une « impression de manquer d'air », « d'étouffer », de « suffoquer » ou, sous assistance ventilatoire mécanique, « de ne pas recevoir assez d'air ». La soif d'air provient principalement de la stimulation des chémorécepteurs artériels par une augmentation de la PaCO₂ ou une chute de la PaO₂ [13,14]. En ventilation contrôlée chez le sujet sain ou chez le patient ventilé, une augmentation rapide de la PaCO₂ entraîne une sensation de soif d'air [15]. La sensation de soif d'air pourrait être transmise au cortex moteur par un mécanisme de « décharge corollaire » ayant les centres respiratoires du tronc cérébral comme point de départ (duplication vers le cortex de la « commande ventilatoire centrale »). La sensation de soif d'air ne met pas directement en jeu les muscles respiratoires et la charge mécanique qui leur est imposée (elle apparaît chez des tétraplégiques ventilés si on augmente leur PaCO₂). Néanmoins, il existe des mécanismes de « compétition sensorielle », qui expliquent que, l'activation des mécanorécepteurs du système ventilatoire peut diminuer considérablement la sensation de soif d'air. Ainsi, l'augmentation du volume courant à ventilation constante et donc à PaCO₂ constante est connue pour atténuer la sensation de soif d'air [16].

Composante affective de la dyspnée

L'une des évolutions les plus récentes et les plus marquantes dans le domaine de la physiopathologie de la dyspnée est la reconnaissance de l'importance de la composante affective de la dyspnée. Ce point est particulièrement mis en exergue dans la dernière édition en date du document officiel sur la dyspnée de l'American Thoracic Society [1]. Schématiquement, on distingue à la dyspnée un aspect sensoriel pour lequel on décrit la nature de la perception (« effort excessif », « soif d'air », cf. supra) qui est quantifié en intensité, et un aspect émotionnel qui correspond au sentiment que la dyspnée évoque chez le sujet (anxiété, peur, frustration, colère, dépression...). Pour expliquer la distinction « sensoriel vs émotionnel », on utilise souvent la métaphore dite « de la musique », en expliquant au sujet qu'une musique peut être perçue comme plus ou moins forte (« sensoriel ») mais

qu'une musique que l'on n'aime pas sera désagréable à l'écoute même à un faible volume sonore (« émotionnel »). Ainsi, l'induction expérimentale de type « effort excessif » chez des sujets sains produit un sentiment de peur [17]. Ainsi, chez des sujets sains, une dyspnée expérimentale de type « soif d'air » est perçue affectivement comme plus désagréable qu'une dyspnée expérimentale de type « effort excessif » alors même que leurs intensités sensorielles sont comparables [18]. Physiologiquement, la composante émotionnelle de la dyspnée procède du traitement cognitivoaffectif de la sensation, et est à la base des réactions comportementales correspondantes, à court terme et à long terme [19], d'où son importance probable dans la genèse des syndromes de stress post-traumatique (SSPT) après certains séjours en réanimation.

Prévalence de la dyspnée

Contrairement à la douleur [20], la dyspnée n'est actuellement pas recherchée en routine en réanimation, à part peut-être lors du sevrage de la ventilation mécanique [21–24]. Jusqu'à peu, seules cinq études prospectives conduites sur un faible effectif de patients s'étaient intéressées à la dyspnée chez les patients sous assistance ventilatoire mécanique [21,23,25–27] (Tableau 1). Les premières études réalisées par Knebel et al. [21] et Connelly et al. [24], chez 21 patients ventilés au cours d'une épreuve de sevrage en aide inspiratoire ou en ventilation synchronisée intermittente, rapportaient une dyspnée fréquente et inversement corrélée à un score d'humeur [28], qui compile des échelles d'anxiété, de dépression, d'humeur, de vitalité, de fatigue et de confusion [24]. De même, en dehors d'une période de sevrage ventilatoire, Powers et Bennett [27] objectivaient une dyspnée d'intensité moyenne à sévère chez la moitié des 28 patients interrogés. Une prévalence similaire de la dyspnée avait également été retrouvée chez 1 556 patients interrogés rétrospectivement huit jours après leur sortie de réanimation [29]. De plus, une grande proportion de patients interrogés après avoir été ventilés exprimait avoir été très gênés pour respirer, en particulier par la sonde d'intubation [30,32,33].

Plus récemment, une étude bicentrique conduite chez 96 patients ventilés en réanimation a retrouvé une prévalence de la dyspnée élevée (47 %). Cette dyspnée était intense puisqu'évaluée à une valeur médiane de 5 sur une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10.

Il est important de souligner que dans toutes ces études, l'évaluation de la dyspnée sous assistance ventilatoire reposait sur l'interrogatoire des patients, excluant les patients non communicants car insuffisamment réveillés ou confus. On peut dès lors faire l'hypothèse d'une sous-évaluation de la prévalence de la dyspnée dans ces études. Ainsi, 56 % des

Tableau 1 Études ayant analysé la dyspnée sous ventilation mécanique en réanimation						
Études	Nombre patients	Évaluation unique ou répétée	Nombre d'évaluation	EVA dyspnée	Patients avec une dyspnée (%)	Observations
Karampela et al. [25]	238	Répétée	600	Échelle qualitative	11	Tester la faisabilité d'intégrer un protocole d'évaluation de la dyspnée dans les évaluations quotidiennes réalisées par les kinésithérapeutes respiratoires chez les patients en ventilation mécanique
Knebel et al. [21]	21	Répétée	40	3,2 ± 2,2	–	Comparaison de la dyspnée en SIMV et en VSAI au cours d'une épreuve de sevrage. La dyspnée semblait être associée à un échec de l'épreuve de sevrage ($p < 0,05$)
Twibell et al. [23]	68	Unique	68	3,5 ± 0,8	–	Comparaison de la dyspnée en SIMV et en VSAI au cours d'une épreuve de sevrage. La dyspnée était associée aux variables de surveillance (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, SpO ₂ ...) mais pas au succès ou échec de l'épreuve
Lush et al. [26]	5	Répétée	189	–	100	Impact de l'environnement et des soins reçus par le patient en réanimation sur la dyspnée
Powers et Bennett [27]	28	Répétée	53	5,2 ± 1,7	50	Étude méthodologique qui évalue la fiabilité de 5 échelles de dyspnée en ventilation mécanique
Schmidt et al. [34]	96	Unique	96	5 (4–7)	47	Évaluation unique de la dyspnée chez 96 patients en ventilation mécanique. La dyspnée était significativement associée : à l'anxiété, à la ventilation en mode contrôlé et à la fréquence cardiaque. Dans 35 % des cas, l'optimisation des réglages du ventilateur permet de soulager la dyspnée
Connelly et al. [24]	Mêmes patients et même protocole que dans l'étude de Knebel et al.					Compare l'humeur du patient avant l'épreuve de sevrage de la ventilation mécanique avec la dyspnée ressentie pendant l'épreuve

EVA : échelle visuelle analogique ; SIMV : Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation ; VSAI : ventilation spontanée en aide inspiratoire. Les résultats de l'EVA sont donnés en moyenne ± écart-type ou médiane (25–75^e percentile).

patients dyspnéiques caractérisaient leur dyspnée comme une « soif d'air », 15 % comme un « effort excessif », tandis que 13 % décrivaient les deux sensations et 15 % n'étaient pas capables d'affecter un descripteur à la sensation qu'ils éprouvaient [34].

Conséquences de la dyspnée en réanimation

Comme celui de la douleur, l'impact immédiat de la dyspnée en tant que « souffrance » fait peu de doute. Il suffit simplement de rappeler les propos terrifiants que rapportent

certain patients exposés à une dyspnée, comme « ... je ne souhaiterais pas continuer à vivre si cela devait s'éterniser » ou encore les souvenirs traumatisants associés à l'assistance ventilatoire mécanique tels que la sensation de « panique », « d'agonie », « d'insécurité », « de peur », « de suffoquer » ou « d'avoir peur d'être assassiné » [2,32]. À plus long terme, la dyspnée paraît avoir un impact clinique négatif tant sur le séjour en réanimation lui-même que sur ses suites.

Retentissement sur le sevrage de la ventilation mécanique et la durée de séjour

Les patients en échec de sevrage de la ventilation mécanique sont plus fréquemment et plus sévèrement dyspnéiques et déprimés [24,35]. La dyspnée en réanimation pourrait donc être associée à un sevrage prolongé de la ventilation mécanique. Ainsi, dans la série de Schmidt et al. [34], sur 96 patients interrogés, ceux qui présentaient une dyspnée sans rapport avec les réglages du ventilateur étaient plus difficilement extubés que les patients non dyspnéiques. Comme la douleur, la dyspnée paraît donc avoir un impact sur la durée de sevrage et donc la durée de séjour. Les deux phénomènes, dyspnée et sevrage difficile, pourraient également n'être que deux marqueurs d'état. Des études spécifiques seront nécessaires pour déterminer la causalité du lien dyspnée-sevrage difficile, par exemple.

Conséquences neuropsychiques à distance

Les patients survivant à un séjour en réanimation ont souvent de sinistres souvenirs de cette expérience. Ainsi, 15 % des patients se souviennent avoir eu « peur d'être assassinés », 17 % se sont sentis « trahis », 39 % se sont sentis à risque de mort imminente et 55 % se souviennent avoir suffoqué [32]. La dyspnée contribue, au même titre que l'anxiété, la douleur, la soif, le manque de sommeil et la gêne qu'induit la sonde d'intubation, à la genèse des expériences traumatisantes que rapportent environ 50 % des patients sortis de réanimation [33,36]. Ainsi, 29 % des patients interrogés se souviennent avoir été extrêmement « décontenancés » de ne pas recevoir assez d'air au travers de leur sonde d'intubation [30], et plus de la moitié des patients rapportent avoir eu « peur de mourir » alors qu'ils étaient ventilés [31].

Le SSPT est aujourd'hui une séquelle bien établie des séjours en réanimation [37]. Ses facteurs de risque sont les divers facteurs anxiogènes associés à un séjour en réanimation [32,38,39], et notamment l'assistance ventilatoire [39-42]. Ainsi, les scores quantifiant les symptômes évocateurs de SSPT sont clairement corrélés aux souvenirs de détresse respiratoire et à la durée de ventilation mécanique [37]. Il est dès lors très probable que la dyspnée soit l'un des événements traumatiques participant à la genèse d'un SSPT.

Détection et quantification d'une dyspnée sous assistance ventilatoire

Toutes les données précédemment exposées plaident pour une surveillance régulière de la dyspnée en réanimation. En revanche, surveiller la dyspnée en réanimation n'est pas facile. En effet, outre les difficultés associées à l'évaluation d'un symptôme — subjectif par nature —, les multiples stimuli auxquels sont exposés les patients de réanimation placés sous assistance ventilatoire mécanique (modification de la sédation, de l'analgésie, mobilisation, effort, complications intercurrentes...) impliquent que la sensation dyspnéique est labile et susceptible de connaître de nombreuses variations sur des intervalles de temps brefs.

Échelles de dyspnée : outils validés

Actuellement, la méthode la plus fiable pour détecter une dyspnée sous assistance ventilatoire mécanique est finalement... d'interroger le patient... lorsque cela est possible [34]. En effet, les prérequis nécessaires sont un bon niveau de vigilance et une absence de confusion.

Une fois la dyspnée détectée, sa quantification peut être réalisée au moyen d'une EVA, graduée de 0 (« pas d'effort pour respirer », « pas de dyspnée », « pas de gêne respiratoire ») à 10 (« effort très intense » ou « la pire dyspnée que vous puissiez imaginer », ou « gêne respiratoire intolérable ») ou l'échelle de Borg (échelle semi-quantitative proche de l'EVA avec dix propositions croissantes en sévérité, de « pas de gêne du tout » à « extrêmement gêné »). Ces deux échelles sont simples d'utilisation et reproductibles. Leur simplicité de compréhension pour le patient et les soignants (généralement familiers de cette approche pour la douleur) leur confère un grand intérêt [34,43]. L'EVA est bien corrélée avec les autres échelles de dyspnée [26,27].

Pour mieux caractériser la dyspnée, des questionnaires plus « évolués » ont été développés. Tel est le cas du *Multi-dimensional Dyspnea Profile* (MDP) qui a pour objectifs de qualifier le type de dyspnée (« soif d'air » ou « effort inspiratoire excessif ») et de décrire sa dimension affective [44]. Ce questionnaire a été validé chez 151 patients admis aux urgences pour une insuffisance respiratoire aiguë, mais aucun de ces patients n'était ventilé.

Chez le patient conscient, certains auteurs ont utilisé la *face scale*, une échelle de douleur où le patient doit choisir au sein d'une série de six expressions du visage l'image qui correspond le mieux à son état algique [45]. Appliquée à la dyspnée, cette échelle est bien corrélée à l'EVA chez les patients sous assistance ventilatoire mécanique [27].

En réanimation, les troubles cognitifs et la baisse de la vigilance induite par la sédation peuvent rendre l'expression verbale de la dyspnée impossible, et empêcher ainsi son identification par les soignants. Dans ces situations, il serait

intéressant de disposer de scores cliniques corrélés à la dyspnée et permettant son identification indirecte. Cette approche a conduit au développement de l'échelle *Respiratory Distress Observation Scale* (RDOS) qui attribue un poids variable selon leur valeur ou selon leur présence ou absence à la fréquence cardiaque, à la fréquence respiratoire, à la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, la présence d'une respiration abdominale paradoxale, d'un geignement expiratoire, d'un battement des ailes du nez ou d'un regard effrayé [46]. L'évaluation psychométrique de cette échelle a établi sa validité interne comme externe. En milieu de soins palliatifs, cette échelle a montré une bonne sensibilité pour détecter un changement temporel de la dyspnée, notamment en réponse à un traitement [46]. Néanmoins, cette échelle n'a pas été validée chez le patient ventilé.

L'examen clinique : un intérêt limité

Malheureusement, de par sa nature subjective, la dyspnée peut être indépendante de la fréquence respiratoire et du profil ventilatoire [47]. On peut donc être polypnéique et ne pas rapporter de dyspnée comme pour l'hyperpnée de compensation d'une acidose métabolique ou bien être très dyspnéique avec une fréquence respiratoire normale. De plus, sous assistance ventilatoire mécanique, le profil ventilatoire du patient est modifié par le ventilateur, lui-même déterminé par le médecin. Ainsi, en réanimation, aucun lien n'avait été retrouvé entre la dyspnée et le profil ventilatoire des patients sous assistance ventilatoire [34]. Sous réserve d'une éventuelle validation en réanimation de l'échelle RDOS (cf. *Échelles de dyspnée : outils validés*) ou d'outils analogues, l'examen clinique apparaît peu pertinent en tant qu'outil de dépistage de la dyspnée [34]. Cet obstacle ne doit néanmoins pas arrêter le clinicien. En effet, comme dans le cas de la douleur, ne pas pouvoir dire que l'on a du mal à respirer n'empêche pas d'en souffrir. Il ne semble donc pas illicite de rechercher une anomalie potentiellement source de dyspnée et de chercher à la corriger chez un patient présentant des signes de détresse respiratoire et/ou une expression de souffrance.

Outils neurophysiologiques : perspectives intéressantes

Face à la difficulté de détecter et de quantifier la dyspnée chez les patients non communicants, certaines équipes ont orienté leurs recherches vers des outils de mesures objectifs utilisables au lit du patient de réanimation. La plupart de ces outils reposent sur des corrélats neurophysiologiques de la dyspnée et sont, dans le meilleur des cas, au stade de développement.

L'activité électromyographique (EMG) des muscles inspiratoires extradiaphragmatiques est intéressante, car il existe une forte corrélation entre l'activation de ces muscles

et la présence et l'intensité d'une dyspnée [48–53]. Le monitoring d'index EMG pourrait ainsi servir de signal d'alarme, une augmentation de l'activité de muscles comme les scalènes, les parasternaux intercostaux, ou *alae nasi* — tous facilement accessibles à l'enregistrement — incitant le clinicien à initier un « bilan de dyspnée » (cf. *Déterminants de la dyspnée sous assistance ventilatoire mécanique*). Il convient de souligner que, comme les signes cliniques, l'activité EMG ne peut être qu'un élément indirect. Elle ne témoigne que d'une augmentation de la commande ventilatoire en réaction à une « agression » respiratoire, et malgré les corrélations avec la dyspnée qui ont été établies — uniquement chez des sujets sains ou des patients communicants —, elle peut parfaitement être dissociée de la dyspnée (l'exemple de l'hyperpnée des acidoses métaboliques déjà cité s'applique ici : ces patients ne peuvent qu'avoir des index EMG inspiratoires élevés, pour autant ils ne se plaignent pas de dyspnée).

Au contraire, l'électroencéphalographie (EEG) offre des perspectives novatrices en ouvrant la voie au monitoring de signaux physiologiques directement en rapport avec la sensation. Il a ainsi été démontré que lors de l'induction expérimentale d'une dyspnée par application d'une « charge » mécanique inspiratoire il était possible de mettre en évidence des signaux EEG témoignant d'une activation corticale spécifique [54]. Cette démonstration a également été faite chez des sujets sains en ventilation non invasive chez lesquels des réglages inadaptés du ventilateur étaient volontairement effectués [55], ainsi que chez des patients de réanimation présentant des signes d'inadaptation à leur ventilateur [56].

La pertinence clinique de ces outils et leurs applications pratiques restent à déterminer.

Déterminants de la dyspnée sous assistance ventilatoire mécanique

Certaines de ces causes sont évidentes, car liées directement à la pathologie amenant le patient en réanimation. Néanmoins, au-delà de ces facteurs intrinsèques liés à la maladie, un certain nombre d'interventions humaines peuvent être impliquées dans la dyspnée sous assistance ventilatoire. Il s'agit notamment de l'analgésie, de la sédation et des réglages du ventilateur (Fig. 2).

Anxiété et douleur

En réanimation, les patients présentant une dyspnée sont plus fréquemment anxieux que les patients non dyspnéiques (71 vs 24 %), et la dyspnée est un facteur indépendamment associé à l'anxiété chez les patients sous assistance ventilatoire (risque relatif [RR] : 8,84 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 3,26–24,0 ; $p < 0,0001$) [cf. *Composante affective de*

<p>1. Événement intercurrent :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ augmentation de la demande ventilatoire (fièvre, acidose, anémie...) ✓ baisse des capacités effectrices (défaillance musculaire...) ✓ augmentation de la charge <ul style="list-style-type: none"> • baisse de la compliance pulmonaire (pneumothorax, atelectasie...) • augmentation des résistances (bronchospasme, OAP...) <p>2. Réglages du ventilateur</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ mode ventilatoire : VAC >> VSAI ✓ en VAC : <ul style="list-style-type: none"> • débit inspiratoire trop bas • volume courant trop bas ✓ en VSAI <ul style="list-style-type: none"> • assistance trop basse (AI < 10cmH₂O) ou trop élevée (AI > 25cmH₂O) <p>3. Anxiété et/ou douleur intense</p>

Fig. 2 Principales cause de dyspnée sous assistance ventilatoire mécanique. VAC : ventilation assistée-contrôlée ; VSAI : ventilation spontanée en aide inspiratoire ; AI : aide inspiratoire ; OAP : œdème aigu du poumon

la dyspnée] [34]. Cela n'est pas surprenant, puisqu'il existe une interaction entre anxiété et douleur. Cette interaction est complexe ; des relations causales pouvant exister dans les deux sens. Ainsi, chez les sujets sains, l'anxiété stimule la ventilation et, de ce fait, peut induire une dyspnée [57]. Les interventions à visée anxiolytique ont alors un effet positif sur la fréquence respiratoire. Réciproquement, la dyspnée génère de l'anxiété, et soulager cette dernière diminue la dyspnée [2,23]. Dans la série de Schmidt et al., le niveau d'anxiété diminuait en réponse à une amélioration de la dyspnée lors de l'optimisation des réglages du ventilateur [34].

Comme l'anxiété, la douleur est plus fréquente chez les patients dyspnéiques [34]. La douleur stimule la ventilation et son contrôle pourrait avoir des effets bénéfiques sur la dyspnée [58]. La forte interaction entre dyspnée, douleur et anxiété implique la nécessité d'évaluer conjointement ces trois sensations chez les patients de réanimation. La prise en compte de l'analgésie et des sédations reçues simultanément par le patient est bien évidemment requise.

Rôle de l'assistance ventilatoire mécanique

Le principal objectif de l'assistance ventilatoire mécanique étant de suppléer tout ou partie de la fonction respiratoire lorsque l'appareil respiratoire est défaillant, il serait attendu que cette thérapeutique est un impact positif sur la dyspnée. Tel n'est pas toujours le cas. La ventilation mécanique est paradoxalement souvent une source de dyspnée et d'inconfort. Ce point est crucial, car il s'agit d'une cause de dyspnée sur laquelle il est très facile d'agir. En effet, chez 35 % des patients ventilés présentant une dyspnée, une simple optimisation des réglages du ventilateur permet de diminuer sensiblement l'intensité de cette dyspnée [34].

Les réglages du ventilateur sur lesquels il est possible d'agir sont les suivants :

- le mode ventilatoire : le mode assisté-contrôlé, plus « contraignant » pour l'appareil respiratoire, est associé à plus de dyspnée chez le volontaire sain [59] et est, chez le patient, un facteur indépendant de dyspnée [34]. De même, certains nouveaux modes ventilatoires pourraient générer moins d'inconfort respiratoire. Ainsi, le mode *proportionnal assisted ventilation* (PAV) semblait être moins inconfortable chez des volontaires sains avec réduction artificielle de leur compliance thoracopulmonaire [60] ;
- le débit inspiratoire : un débit inspiratoire trop faible induit une augmentation de l'inconfort respiratoire [61,62]. Il en va de même du temps de pressurisation ou pente inspiratoire [63,64] ;
- le volume courant : insuffisant, il induit une « soif d'air » chez le volontaire sain [65] et le patient tétraplégique ventilé [66] ;
- le niveau d'assistance : l'inadéquation entre la commande ventilatoire centrale du patient et le niveau d'assistance apportée par le ventilateur induit une dyspnée qui est retrouvée pour les niveaux d'assistance particulièrement faibles (< 10 cmH₂O) ou au contraire beaucoup trop élevés (> 25 cmH₂O) [67].

Événement intercurrent

Certaines pathologies pulmonaires, cardiaques ou encore métaboliques sont susceptibles d'induire des sensations respiratoires inconfortables, désagréables ou gênantes. Plus spécifiquement, chez le patient de réanimation, la survenue ou l'augmentation d'une dyspnée peut résulter d'une augmentation de la demande ventilatoire (fièvre pouvant entrer dans le cadre d'un sepsis, acidose métabolique, anémie aiguë...) [6], d'une diminution des capacités effectrices de l'appareil respiratoire (défaillance des muscles ventilatoires) ou d'une augmentation de la charge mécanique imposée à l'appareil respiratoire (réduction de la compliance pulmonaire par une infection ou un pneumothorax, augmentation des résistances bronchiques chez un patient asthmatique en crise, majoration de la distension thoracique chez un patient BPCO...) [68].

Ainsi, en réanimation, la survenue ou l'augmentation de l'intensité d'une dyspnée pourrait être un signe d'alerte pour le réanimateur et un signe précurseur d'une complication (sepsis, pneumothorax, pneumonie nosocomiale, œdème pulmonaire aigu cardiogénique, anémie aiguë hémorragique...) [34].

Au même titre que la douleur, la recherche d'une dyspnée doit donc s'intégrer systématiquement dans l'examen clinique quotidien d'un patient hospitalisé en réanimation.

Prise en charge de la dyspnée sous assistance ventilatoire

Avec une EVA supérieure à 4 dans la plupart des études conduites en réanimation, la dyspnée peut clairement être qualifiée de « modérée à sévère ». S'il s'agissait d'une douleur, une telle graduation donnerait lieu à la prescription d'antalgique de niveau 3. Il est suggéré qu'il en soit de même pour la dyspnée.

Pour cela, le clinicien doit évaluer l'implication éventuelle de chacune des principales causes de dyspnée sous assistance ventilatoire mécanique. Nous proposons la démarche suivante :

- éliminer une cause centrale : fièvre, hypercapnie, acidose métabolique, anémie... ;
- rechercher une étiologie « mécanique » :
 - augmentation des résistances respiratoires ;
 - diminution brutale de la compliance pulmonaire (pneumothorax, pneumonie, atélectasie, pleurésie...) ;
- optimiser les réglages du ventilateur :
 - si le patient est ventilé en mode contrôlé volumétrique à volume courant fixe (ventilation assistée-contrôlée) :
 - évaluer la possibilité de basculer vers un mode assisté pressurisé, tel que la ventilation spontanée en aide inspiratoire (VSAI) ;
 - si le mode volumétrique est indispensable, porter une attention particulière au réglage du débit inspiratoire. En effet, un réglage inférieur à 60 l/min est une cause fréquente d'inconfort et de dyspnée [34,61,62] ;
 - si le patient est ventilé en mode barométrique assisté, comme la VSAI :
 - l'objectif est alors de trouver le niveau d'assistance offrant le meilleur compromis entre un volume courant suffisant sans toutefois générer de surdistension thoracique ;
 - pour ce faire, le clinicien doit jouer sur le réglage de l'aide inspiratoire et/ou du *trigger* expiratoire [64,67] ;
 - plus spécifiquement chez les patients ayant une importante distension thoracique, comme dans la bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, la PEP sera réglée de manière à compenser la PEPi [69].
- en absence d'amélioration par les réglages du ventilateur, une anxiété et/ou une douleur devront être recherchées. Si tel est le cas, toutes les mesures visant à diminuer l'anxiété et l'inconfort d'un patient en ventilation mécanique pourront être bénéfiques. Il pourrait s'agir tout d'abord de mesures simples comme l'optimisation des réglages des niveaux d'alarmes du scope et du ventilateur et/ou la diminution de la fréquence des aspirations trachéales. De

même, une majoration de l'analgésie, des anxiolytiques ou l'introduction d'une légère sédation pourraient être requis dans certains cas.

Perspectives

La prise en charge de la dyspnée en ventilation mécanique est, à l'heure actuelle, très floue et fait l'objet de travaux de recherche prometteur [70,71]. En effet, dans certains cas, corriger des anomalies physiologiques et/ou des mauvais réglages du ventilateur ne suffit pas à supprimer la dyspnée du fait même de la contradiction qui existe entre certaines stratégies thérapeutiques « dyspnéisantes » et l'obtention d'un confort ventilatoire. Ainsi, un patient paucisédaté — pour limiter les effets délétères de la sédation —, déclenchant son ventilateur et participant à sa propre ventilation — pour prévenir la dysfonction diaphragmatique liée à la ventilation, si elle existe, et améliorer les rapports ventilation-perfusion — et recevant un petit volume courant — pour prévenir les lésions de volotraumatisme — et donc pris en charge « dans les règles de l'art » court un grand risque d'être très dyspnéique. Il sera important dans le futur de travailler à résoudre cette quadrature du cercle, possiblement par l'application en réanimation de travaux expérimentaux suggérant que l'on peut soulager la dyspnée en « trompant le cerveau » sans modifier le régime ventilatoire ou les gaz du sang (ainsi, par exemple, l'inhalation de furosémide stimule des récepteurs à l'étirement au sein de l'arbre bronchique, ce qui peut « faire croire » au cerveau que le thorax bouge davantage que ce n'est le cas en réalité, et entraîne un soulagement de la dyspnée) [70,71].

De nombreuses questions sont actuellement sans réponse. Celle des conséquences neuropsychologiques à long terme de la dyspnée semble primordiale et devra faire l'objet de futurs travaux.

Conclusion

Chez les patients sous assistance ventilatoire mécanique, la dyspnée est fréquente, intense, corrélée à l'anxiété et potentiellement associée à un allongement de la durée de ventilation. Dans près d'un tiers des cas, les réglages du ventilateur semblent être impliqués dans la genèse de la dyspnée. Tout comme l'évaluation de la douleur, la recherche et la quantification d'une dyspnée devraient s'intégrer à la surveillance régulière d'un patient sous assistance ventilatoire.

Conflit d'intérêt : Mathieu Raux et Thomas Similowski apparaissent en tant qu'inventeurs sur différents brevets

ou demandes de brevets de l'université Paris VI-Pierre-et-Marie-Curie concernant l'utilisation de l'électroencéphalogramme pour identifier un inconfort respiratoire au cours de l'assistance ventilatoire mécanique.

Références

- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al (2012) An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185:435–52
- Bergbom-Engberg I, Haljamäe H (1989) Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med* 17:1068–72
- Comroe JH (1956) Dyspnea. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 25:347–49
- Gracely RH, Udem BJ, Banzett RB (2007) Cough, pain and dyspnoea: similarities and differences. *Pulm pharmacol ther* 20:433–7
- Peiffer C, Costes N, Hervé P, et al (2008) Relief of dyspnea involves a characteristic brain activation and a specific quality of sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 177:440–9
- Manning HL, Schwartzstein RM (1995) Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 333:1547–53
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7
- (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–8
- Henzler D, Pelosi P, Bensberg R, et al (2006) Effects of partial ventilatory support modalities on respiratory function in severe hypoxic lung injury. *Crit Care Med* 34:1738–45
- Cherniack NS, Altose MD (1987) Mechanisms of dyspnea. *Clin Chest Med* 8:207–14
- Lansing RW, Im BS, Thwing JI, et al (2000) The perception of respiratory work and effort can be independent of the perception of air hunger. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1690–6
- Adams. *Respiratory Sensation*. Killian KJ, Gandevia SC (1996) Sense of effort and dyspnea. ed: Informa Healthcare
- Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, et al (1989) "Air hunger" arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 76:53–67
- Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, et al (2003) Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md.: 1985) 94:141–54
- Banzett RB, Lansing RW, Brown R, et al (1990) 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 81:1–17
- Opie LH, Smith AC, Spalding JM (1959) Conscious appreciation of the effects produced by independent changes of ventilation volume and of end-tidal PCO₂ in paralysed patients. *J Physiol* 149:494–9
- Pappens M, Van den Bergh O, De Peuter S, et al (2010) Defense reactions to interoceptive threats: a comparison between loaded breathing and aversive picture viewing. *Biol Psychol* 84:98–103
- Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, et al (2008) The affective dimension of laboratory dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1384–90
- Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB (2009) The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respiratory Physiol Neurobiol* 167:53–60
- Payen JF, Bosson JL, Chanques GR, et al (2009) Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post-Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 111:1308–16
- Knebel AR, Janson-Bjerkle SL, Malley JD, et al (1994) Comparison of breathing comfort during weaning with two ventilatory modes. *Am J Respir Crit Care Med* 149:14–8
- Bouley GH, Froman R, Shah H (1992) The experience of dyspnea during weaning. *Heart Lung* 21:471–6
- Twibell R, Siela D, Mahmoodi M (2003) Subjective perceptions and physiological variables during weaning from mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 12: 101–12
- Connelly B, Gunzerath L, Knebel A (2000) A pilot study exploring mood state and dyspnea in mechanically ventilated patients. *Heart Lung: J Crit Care* 29:173–9
- Karampela I, Hansen-Flachen J, Smith S, et al (2002) A dyspnea evaluation protocol for respiratory therapists: a feasibility study. *Respir Care* 47:1158–61
- Lush MT, Janson-Bjerkle S, Carrieri VK, et al (1988) Dyspnea in the ventilator-assisted patient. *Heart Lung* 17:528–35
- Powers J, Bennett SJ (1999) Measurement of dyspnea in patients treated with mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 8:254–61
- Shacham S (1983) A shortened version of the Profile of Mood States. *J Pers Assess* 47:305–6
- Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, et al (1997) The relationship of nausea and dyspnea to pain in seriously ill patients. *Pain* 71:149–56
- Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al (2002) Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 30:746–52
- Pochard F, Lanore JJ, Bellivier F, et al (1995) Subjective psychological status of severely ill patients discharged from mechanical ventilation. *Clin Intensive Care* 6:57–61
- de Miranda S, Pochard FDR, Chaize M, et al (2011) Postintensive care unit psychological burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease and informal caregivers: a multicenter study. *Crit Care Med* 39:112–8
- van de Leur JP, van der Schans CP, Loef BG, et al (2004) Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. *Crit Care (London, England)* 8:R467–R73
- Schmidt M, Demoule A, Polito A, et al (2011) Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 39:2059–65
- Jubran A, Lawm G, Kelly J, et al (2010) Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 36:828–35
- Pennock BE, Crawshaw L, Maher T, et al (1994) Distressful events in the ICU as perceived by patients recovering from coronary artery bypass surgery. *Heart Lung* 23:323–7
- Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, et al (2004) Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med* 30:450–5
- Corrigan I, Samuelson KAM, Fridlund B, et al (2007) The meaning of posttraumatic stress-reactions following critical illness or injury and intensive care treatment. *Intensive Crit Care Nurs* 23:206–15
- Shaw RJ, Harvey JE, Bernard R, et al (2009) Comparison of short-term psychological outcomes of respiratory failure treated by either invasive or non-invasive ventilation. *Psychosomatics* 50:586–91
- Shaw RJ, Robinson TE, Steiner H (2002) Acute stress disorder following ventilation. *Psychosomatics* 43:74–6

41. Shaw RJ, Harvey JE, Nelson KL, et al (2001) Linguistic analysis to assess medically related posttraumatic stress symptoms. *Psychosomatics* 42:35–40
42. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al (1998) Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:651–9
43. Bradley TD, Chartrand DA, Fitting JW, et al (1986) The relation of inspiratory effort sensation to fatiguing patterns of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 134:1119–24
44. Meek PM, Banzett R, Parshall MB, et al (2012) Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest* 141:1546–53
45. Wong D, Baker C (1991) Reference Manual for the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale. Mayday Pain Resource Center; ed., California
46. Campbell ML (2008) Psychometric Testing of a Respiratory Distress Observation Scale. *J Palliat Med* 11:44–50
47. Von Leupoldt A, Mertz C, Kegat S, et al (2006) The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 43:382–6
48. Schmidt M, Chiti L, Hug F, et al (2011) Surface electromyogram of inspiratory muscles: a possible routine monitoring tool in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 106:913–4
49. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C, et al (2008) Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol* 164:441–8
50. Hug Fo, Raux M, Morelot-Panzini C, et al (2011) Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* 178:341–45
51. Ward ME, Eidelman D, Stubbing DG, et al (1988) Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md.: 1985) 65:2181–9
52. Reilly CC, Ward K, Jolley CJ, et al (2011) Neural respiratory drive, pulmonary mechanics and breathlessness in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 66:240–6
53. Murphy PB, Kumar A, Reilly C, et al (2011) Neural respiratory drive as a physiological biomarker to monitor change during acute exacerbations of COPD. *Thorax* 66:602–8
54. Raux M, Straus C, Redolfi S, et al (2007) Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol* 578:569–78
55. Raux M, Ray P, Prella M, et al (2007) Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. *Anesthesiology* 107:746–55
56. Kindler F, Raux M, Demoule A, et al (2011) La dysharmonie patient-ventilateur induit une activation corticale préinspiratoire chez les patients éveillés. *Réanimation* 20(Suppl 1): SP277
57. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, et al (1996) Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med* 154:6–17
58. Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J (1996) Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain* 64:123–8
59. Russell WC, Greer JR (2000) The comfort of breathing: a study with volunteers assessing the influence of various modes of assisted ventilation. *Crit Care Med* 28:3645–8
60. Mols G, von Ungern-Sternberg B, Rohr E, et al (2000) Respiratory comfort and breathing pattern during volume proportional assist ventilation and pressure support ventilation: a study on volunteers with artificially reduced compliance. *Crit Care Med* 28:1940–6
61. Fernandez R, Mendez M, Younes M (1999) Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 159:710–9
62. Manning HL, Molinary EJ, Leiter JC (1995) Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 151:751–7
63. Chiumello D, Pelosi P, Croci M, et al (2001) The effects of pressurization rate on breathing pattern, work of breathing, gas exchange and patient comfort in pressure support ventilation. *Eur Respir J* 18:107–14
64. Chiumello D, Pelosi P, Taccone P, et al (2003) Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury. *Crit Care Med* 31:2604–10
65. Bloch-Salisbury E, Spengler CM, Brown R, et al (1998) Self-control and external control of mechanical ventilation give equal air hunger relief. *Am J Respir Crit Care Med* 157:415–20
66. Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, et al (1992) Reduced tidal volume increases 'air hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 90:19–30
67. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, et al (2004) Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 126:851–9
68. Tobin M (2012) Principles and practice of mechanical ventilation, Edition 3. Chapter 55. In: Banzett RB, Similowski T, Brown R (eds) Addressing respiratory discomfort in the ventilated patient. Ed: McGraw-Hill Professional
69. MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R (1997) Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 111:188–93
70. Nishino T, Ide T, Sudo T, et al (2000) Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1963–67
71. Nishino T (2009) Pathophysiology of dyspnea evaluated by breath-holding test: studies of furosemide treatment. *Respiratory Physiol Neurobiol* 167:20–5