THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement
Spécialité : MCA - Mouvement et Comportement pour la santé et l'Autonomie
Unité de recherche : Hypoxie et Physiopathologie

Evaluation et optimisation de la prise en charge par réhabilitation respiratoire dans les pneumopathies interstitielles diffuses

Evaluation and optimization of the respiratory rehabilitation management in interstitial lung disease

Présentée par :

Sarah THIVENT

Direction de thèse :

Samuel VERGES Directeur de recherche, INSERM Délégation Auvergne-Rhône-Alpes	Directeur de thèse
Mathieu MARILLIER Chercheur contractuel, Université Grenoble Alpes	Co-encadrant de thèse

Rapporteurs :

Claudine FABRE
PROFESSEURE DES UNIVERSITES, Université de Lille
Frédéric COSTES
PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER, Université Clermont Auvergne

Thèse soutenue publiquement le 9 décembre 2025, devant le jury composé de :

Samuel VERGES, DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM Délégation Auvergne Rhône Alpes	Directeur de thèse
Claudine FABRE, PROFESSEURE DES UNIVERSITES, Université de Lille	Rapporteure
Frédéric COSTES, PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER, Université Clermont Auvergne	Président, Rapporteur
Thomas GILLE, MAITRE DE CONFERENCES - PRATICIEN HOSPITALIER, Université de Paris-Sorbonne	Examinateur
Jean-Christian BOREL, DOCTEUR EN SCIENCES HDR, Université Grenoble Alpes	Examinateur
Vincent COTTIN, PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER, Université Lyon 1	Examinateur

Invités :

Mathieu Marillier
DOCTEUR EN SCIENCES, Université Grenoble-Alpes
Frédéric Herengt
Docteur en Médecine, Dieulefit Santé



Université Grenoble Alpes

Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

Grenoble



Laboratoire Hypoxie Physiopathologie

INSERM U1300

Grenoble



Dieulefit Santé

Centre de réadaptation

Dieulefit

> The idea is not ***to live forever***, but to create ***something that will***.
>
> ANDY WARHOL

Remerciements

Une thèse n'est jamais le fruit d'un seul travail, mais celui de toutes les rencontres, des soutiens et des encouragements reçus en chemin.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à **Samuel Vergès**, pour m'avoir offert cette opportunité, pour ta confiance tout au long de ces années et ta disponibilité chaque fois que j'en ai besoin.

À **Dieulefit santé** et sa directrice **Adeline Jurdith**, pour votre accueil chaleureux au sein de vos locaux et pour m'avoir permis de réaliser l'ensemble de mes expérimentations, qui n'auraient pas été possibles sans les ressources et les conditions offertes par ce centre.

Un immense merci à **Frédéric Hérengt** d'avoir supervisé ce travail pendant presque 4 ans, merci pour ton expertise, ta confiance et ton aide précieuse, bien au-delà du cadre du doctorat. Merci à **Marylise Ginoux** d'avoir pris le relais quand il le fallait, merci pour ta gentillesse et ton humanité.

À **Mathieu Marillier**, difficile de trouver les mots justes. Ce manuscrit n'aurait sans doute jamais vu le jour sans toi. Tu as été bien plus qu'un co-directeur : une véritable épaule sur laquelle me reposer. Toujours disponible, toujours bienveillant, tu m'as soutenue autant sur le plan scientifique que personnel. Merci pour ton écoute, ton expérience, ton expertise, ta passion, ta rigueur et ta confiance.

À **Yara**, ancienne doctorante de Dieulefit Santé. On ne s'est jamais rencontré en personne mais tu as fait en sorte que ma prise de relais se déroule dans les meilleures conditions possibles. Dès mon arrivée et tout au long de ces années, tu as toujours été disponible et bienveillante, répondant à toutes mes questions et m'apportant ton soutient si précieux.

À **Mathieu Gruet**, **Marie Coudurier** et **Charles Marquette**, membres de mon CSI, pour votre regard attentif et vos échanges bienveillants. Vous avez su allier rigueur scientifique et sens humain, et je vous en suis reconnaissante.

À **Claudine Fabre**, **Frédéric Costes**, **Thomas Gille**, **Jean-Christian Borel** et **Vincent Cottin**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour le temps accordé, vos remarques constructives et l'intérêt porté à mon travail.

À **Lorette** et **Emilie**, pour votre efficacité dans la gestion des entrées et des sorties des patients. Merci de vous être adaptées avec tant de patience aux contraintes du protocole.

À **Anabelle**, pour ton travail administratif inestimable, mais surtout pour ton soutien humain. Tu as été d'une présence précieuse dans les moments de doute, toujours là pour conseiller et rassurer.

Aux infirmières techniciennes, **Sandrine**, **Anne-Lise**, **Lisa** et **Tiphaine**. Merci pour votre temps, votre organisation et votre aide lors des manipulations, malgré vos emplois du temps surchargés. Sans vous, les expérimentations n'auraient tout simplement pas été possibles.

À **Cristel Espinasse**, pour la gestion de la cellule vigilance de l'étude principale. Merci pour ta disponibilité et ton sérieux.

À **Pierre Pichetto**, cadre de la rééducation. Un homme au grand cœur, toujours à l'écoute, toujours prêt à aider chacun au mieux, sans jamais rien attendre en retour. Merci pour ta bienveillance, ton soutien dans les moments difficiles, tes mots réconfortants et ton énergie contagieuse. Tu as été un véritable pilier, un moteur dans ce travail. Tout le monde rêverait d'avoir un cadre comme toi.

À **toute l'équipe de rééducation**, pour votre accueil, votre gentillesse et votre souplesse. Merci d'avoir pris le relais lors de mes absences. Merci pour ces déjeuners partagés et merci d'avoir été là quand il y avait une araignée dans le couloir… !
Mention spéciale à **Wendy**, **Martin**, **Anaëlle** et **Louis**, devenus bien plus que des collègues. Merci pour les moments hors travail qui ont rendu ces années beaucoup plus légères.

À **mon équipe de basket**, ma deuxième famille. Merci pour les entraînements, les matchs, les rires, le soutien et tous ces souvenirs partagés. Le basket a été bien plus qu'un sport pendant ces années : une bouffée d'air, un ancrage, une passion. Et ce n'est pas fini !

À **ma salle de crossfit**, merci de m'avoir appris le dépassement de soi, la persévérance et la fierté de se relever, même épuisée. Vous m'avez aidée à grandir… et à guérir.

À **mes grands-parents**, ceux qui sont encore là et ceux qui nous ont quittés cette année. Cette année 2025 a été difficile, mais ce manuscrit, c'est aussi pour vous. J'espère que là où vous êtes, vous êtes fiers de moi. Merci à ceux qui m'accompagnent encore aujourd'hui, toujours présents, toujours bienveillants.

À **ma marraine**, pour ton rôle que tu incarnes à la perfection. Tu es un pilier dans ma vie, une épaule solide sur laquelle je peux m'appuyer. Merci pour ta présence, ton écoute et ton amour inconditionnel.

À **mes cousins** de la Drôme, qui m'ont accueillie chez eux à mes débuts, quand je n'avais pas encore de logement. Merci pour votre générosité et votre bienveillance.

À toute **ma famille**, dispersée aux quatre coins de la France, que j'aimerais voir plus souvent. Vous êtes ma base, mes racines.

À **mes parents**, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre confiance et votre soutien constant. Je sais que je ne suis pas toujours facile à suivre, mais vous l'avez toujours fait, sans jamais remettre en question mes choix. Merci pour vos encouragements, pour l'amour silencieux mais immense que je ressens à chaque retour à la maison.

Et enfin, à **mon mari**. Merci d'avoir tout quitté pour moi : ton pays, ta maison, ton travail, ta famille, tes amis. Tu as traversé 7 000 kilomètres pour me rejoindre et t'installer dans un pays dont tu ne connaissais pas la langue. Ça n'a pas été facile, mais tu t'es battu avec courage et détermination. Merci d'être à mes côtés, de croire en moi, de me suivre dans tous mes projets (parfois fous) et de m'aimer dans toutes mes versions. Merci pour ton soutien, ta patience, ta force et ton amour. Ce n'est que le début de notre belle histoire.

À **toutes les personnes présentes à notre mariage cette année**, ainsi qu'à celles et ceux qui ont contribué à son organisation : merci du fond du cœur. Ces trois jours ont été une véritable parenthèse, une bulle d'amour et de bonheur au milieu d'une année de folie. Vous m'avez offert bien plus qu'une fête : un souvenir lumineux, un moment suspendu que je garderai précieusement.

2025, année 9, symbole de fin de cycle. Il y a dans cette coïncidence une résonance particulière : une invitation à méditer sur le passé, savourer les leçons apprises et ouvrir la porte à de nouveaux commencements.

RÉSUMÉ

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent un ensemble de maladies respiratoires chroniques restrictives caractérisées par une atteinte du parenchyme pulmonaire, entraînent une altération des échanges gazeux et une restriction ventilatoire. Ces patients présentent une hypoxémie d'effort précoce et une désadaptation musculaire périphérique, qui limitent profondément leur tolérance à l'effort et leur qualité de vie.

La réhabilitation respiratoire (RR) constitue un pilier de leur prise en charge, améliorant capacité fonctionnelle, dyspnée et qualité de vie. Cependant, les programmes actuels, largement inspirés de ceux développés pour la BPCO, ne tiennent que partiellement compte des spécificités physiopathologiques des PID, limitant ainsi leur efficacité.

Ce travail de thèse avait pour objectif général d'évaluer et d'optimiser la RR chez les patients atteints de PID fibrosantes, selon deux axes complémentaires : 1. L'analyse des connaissances actuelles sur les altérations musculaires périphériques et la réponse à l'entraînement, et 2. L'exploration du rôle potentiel de l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) comme outil d'optimisation du réentraînement à l'effort.

Dans un premier temps, une revue de la littérature a permis de mettre en évidence une altération significative de la fonction musculaire périphérique chez ces patients, corrélée à la limitation à l'effort, mais encore insuffisamment étudiée. Ce travail souligne la nécessité de stratégies ciblées pour restaurer la fonction musculaire dans la RR.

Puis, nos travaux expérimentaux ont montré qu'au repos, l'OHD améliore l'efficacité ventilatoire, tandis qu'à l'effort, ses effets reposent avant tout sur la correction optimale de l'hypoxémie, sans avantage ventilatoire supplémentaire par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle. Enfin, les statistiques préliminaires d'une étude clinique intégrant l'OHD à un programme complet de RR confirment les bénéfices globaux de la réhabilitation, sans différence significative entre groupes, mais avec une tendance favorable sur la performance à l'effort sous OHD.

Ainsi, la prise en charge optimale de la RR dans les PID devrait reposer sur deux principes majeurs : Une correction efficace et individualisée de l'hypoxémie, et une personnalisation des modalités d'entrainement afin de maximiser le stimulus musculaire tout en limitant la contrainte.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILD) encompass a group of chronic restrictive respiratory disorders characterized by damage to the lung parenchyma, leading to impaired gas exchange and reduced ventilatory capacity. These patients typically present with early-onset exertional hypoxemia and peripheral muscle dysfunction, both of which severely limit exercise tolerance and quality of life.

Pulmonary rehabilitation (PR) is a cornerstone of ILD management, improving functional capacity, dyspnea, and quality of life. However, current programs, largely adapted from those developed for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), only partially account for the specific pathophysiological features of ILD, which may limit their effectiveness.

The overall objective of this doctoral work was to evaluate and optimize PR in patients with fibrotic ILD through two complementary approaches: (1) analyzing current knowledge on peripheral muscle alterations and their response to exercise training, and (2) exploring the potential role of high-flow oxygen therapy ($NHFO_2$) as a tool to optimize exercise reconditioning.

First, a literature review highlighted a significant impairment in peripheral muscle function among ILD patients, closely correlated with exercise limitation, yet still insufficiently explored. This work underscores the need for targeted strategies to restore muscle function within PR programs.

Our experimental studies then showed that at rest, $NHFO_2$ improves ventilation, whereas during exercise, its benefits are primarily related to optimal correction of hypoxemia, without additional ventilatory advantage compared with conventional oxygen therapy. Finally, preliminary results from a clinical trial integrating $NHFO_2$ into a comprehensive PR program confirmed the overall efficacy of rehabilitation, with no statistically significant differences between groups, but a favorable trend toward improved exercise performance under HFOT.

In conclusion, an optimal PR approach for ILD should rely on two key principles: effective and individualized correction of hypoxemia, and personalized exercise modalities designed to maximize muscular stimulus while minimizing ventilatory constraints.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GÉNÉRALE 13

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE 17

LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES 18

Définition, prévalence et facteurs de risques 18

Diagnostic 22

Pathophysiologie 28

Physiopathologie de base 28

Limitation à l'effort 29

Traitement et prise en charge des PID 34

Ce qu'il faut retenir 37

LA RÉHABILITATION RESPIRATOIRE CHEZ LES PID 38

Définition et modalités 38

Composantes de la RR 42

Bénéfices de la RR dans les PID 49

Freins et défis de la RR 56

Ce qu'il faut retenir 59

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE À HAUT DÉBIT 60

Effets physiologiques du haut débit 60

L'oxygénothérapie à haut débit à l'effort chez les PID 66

Ce qu'il faut retenir 68

RÉFÉRENCES 69

CHAPITRE 2 : CONTRIBUTION PERSONNELLE 87

PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE ET AXES DE RECHERCHE 88

MANUSCRITS RÉDIGÉS 90

Manuscrit N°1 90

Manuscrit N°2 111

Manuscrit N°3 145

Manuscrit N°4 169

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 174
ALTÉRATIONS MUSCULAIRES PÉRIPHÉRIQUES : 175
UN CHAMP ENCORE TROP MECONNU DANS LES PID 175
COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'ACTION DE L'OHD DANS LES PID : UN PRÉALABLE A SON INTÉGRATION EN RR 177
INTÉGRER L'OHD A LA RR : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR OPTIMISER L'ENTRAINEMENT DES PID 179
VERS UNE PRISE EN CHARGE OPTIMISÉE ET PERSONNALISÉE DES PID : PERSPECTIVES CLINIQUES ET DE RECHERCHE 181
RÉFÉRENCES 187
ANNEXES 192

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Evolution de la classification des pneumopathies interstitielles diffuses 19
FIGURE 2. Représentation schématique du spectre des pneumopathies interstitielles diffuses pouvant être des fibroses pulmonaires progressives 21
FIGURE 3. Processus du diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses..... 22
FIGURE 4. Mécanismes physiopathologiques de l'intolérance à l'effort dans les pneumopathies interstitielles diffuses..... 29
FIGURE 5. Composantes essentielles de la réhabilitation respiratoire 39
FIGURE 6. La réhabilitation respiratoire comme prise en charge symptomatique des maladies respiratoires chroniques.....48
FIGURE 7. Mécanismes d'amélioration possible de la réhabilitation respiratoire dans la fibrose pulmonaire idiopathique..... 54
FIGURE 8. Effet du débit sur la vitesse de rinçage de l'espace mort 62
FIGURE 9. Mécanismes physiologiques du haut débit..... 65

ABRÉVIATIONS

BIP	Pneumonie interstitielle bronchiolocentrique – *Bronchiolocentric Interstitial Pneumonia*
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CO_2	Dioxyde de carbone
CPET	Épreuve d'effort cardiorespiratoire – *Cardiopulmonary Exercise Test*
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRQ	*Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (questionnaire de qualité de vie)
CVF	Capacité vitale forcée
DMD	Discussion multidisciplinaire
DLCO	Diffusion du monoxyde de carbone – *Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FC	Fréquence cardiaque
FiO_2	Fraction inspirée en oxygène
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FPP	Fibrose pulmonaire progressive
FR	Fréquence respiratoire
HAD	*Hospital Anxiety and Depression scale* (questionnaire d'anxiété et de dépression)
HD	Haut débit
HIIT	Entraînement par intervalles à haute intensité – *High-Intensity Interval Training*
HRQoL	Qualité de vie en lien avec la santé – *Health-Related Quality of Life*
IMC	Indice de masse corporelle
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
mMRC	*Modified Medical Research Council* (Échelle de dyspnée du Medical Research Council)
MICT	Entraînement continu à intensité modérée – *Moderate-Intensity Continuous Training*
NMES	Stimulation neuromusculaire électrique - *Neuromuscular Electrical Stimulation*
OHD	Oxygénothérapie à haut débit
$PA\text{-}aO_2$	Gradient alvéolo-artériel en oxygène
PAO_2	Pression alvéolaire en oxygène
$PaCO_2$	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO_2	Pression artérielle en oxygène
PEP	Pression positive expiratoire
PID	Pneumopathies interstitielles diffuses

PIC	Pneumonie interstitielle commune
PINS	Pneumonie interstitielle non spécifique
RR	Réhabilitation respiratoire
SaO_2	Saturation artérielle en oxygène
SGRQ	*St. George's Respiratory Questionnaire* (questionnaire de qualité de vie)
TDM-HR	Tomodensitométrie haute résolution
TDM6	Test de marche de six minutes
Te	Temps expiratoire
TPx	Transplantation pulmonaire
V/Q	Rapport ventilation/perfusion
VATS	Thoracoscopie vidéo-assistée – *Video-Assisted Thoracic Surgery*
VC	Volume courant – *Tidal Volume*
VD	Volume d'espace mort – *Dead Space Volume*
VE	Ventilation minute
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VO_2	Consommation d'oxygène – *Oxygen Uptake*
WBV	Vibration du corps entier – *Whole-Body Vibration Training*

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent un ensemble hétérogène de plus de 200 affections pulmonaires rares, caractérisées par des degrés variables d'inflammation et de fibrose du parenchyme pulmonaire [1, 2]. Ces atteintes conduisent à une altération progressive et irréversible de la fonction respiratoire, se traduisant par une diminution de la compliance pulmonaire et une inadéquation des rapports ventilation/perfusion et provoquant une hypoxémie d'effort précoce et une intolérance majeure à l'exercice [3]. Malgré l'hétérogénéité étiologique et physiopathologique des PID, la dyspnée, la limitation à l'effort et la dégradation de la qualité de vie en constituent les marqueurs fonctionnels communs [4].

Depuis une dizaine d'années, la réhabilitation respiratoire (RR) s'est imposée comme une stratégie essentielle dans la prise en charge de ces patients. Initialement développée et validée chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), elle vise à améliorer la tolérance à l'effort, la symptomatologie et la qualité de vie par un ensemble d'interventions combinant entraînement à l'exercice, éducation thérapeutique, soutien nutritionnel et psychologique [5]. Son efficacité a progressivement été démontrée chez les patients atteints de PID, avec des bénéfices cliniques significatifs, notamment sur la capacité d'exercice et la dyspnée [6-8]. Toutefois, ces effets restent souvent modestes et variables selon les études, suggérant que les protocoles actuels, encore largement calqués sur ceux de la BPCO, ne sont pas pleinement adaptés aux spécificités physiopathologiques des PID.

En effet, l'hypoxémie d'effort précoce, la restriction ventilatoire et la désadaptation musculaire périphérique constituent des particularités majeures de ces maladies. L'hypoxémie, en particulier, joue un rôle central dans la limitation à l'effort [5]. Si l'oxygénothérapie conventionnelle permet une correction partielle de cette hypoxémie, son efficacité reste limitée, notamment parce que les systèmes de classiques (canules nasales) ne permettent pas de répondre à la demande ventilatoire de ces patients [9]. Ces limites ont conduit à l'émergence de nouvelles approches, parmi lesquelles l'oxygénothérapie à haut débit (OHD). Ce dispositif, délivrant un mélange d'air et d'oxygène chauffé et humidifié à haut débit via des canules nasales, pourrait améliorer les échanges gazeux, réduire le travail respiratoire et, potentiellement, la sensation de dyspnée [10, 11]. Cependant, ses mécanismes

d'action précis et ses bénéfices cliniques restent encore mal connus chez les patients atteints de PID.

Parallèlement, la dimension musculaire périphérique représente un champ de recherche encore largement inexploré dans cette population. De nombreuses données issues de la BPCO ont montré le rôle déterminant du muscle squelettique dans la limitation fonctionnelle et la réponse à la réhabilitation [12]. En revanche, chez les patients atteints de PID, les connaissances restent fragmentaires : les altérations musculaires sont avérées [13, 14] mais leurs mécanismes, leur ampleur et leur impact clinique demeurent peu caractérisés. L'absence de protocoles spécifiques de renforcement musculaire constitue ainsi une limite importante à l'optimisation de la RR. Une meilleure compréhension de ces altérations est indispensable pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et adapter les programmes d'entraînement aux particularités physiopathologiques de cette population.

Dans ce contexte, ce projet de thèse s'articule autour d'un objectif global : évaluer et optimiser la réhabilitation respiratoire chez les patients atteints de PID. Deux axes principaux ont guidé ce travail.

Le premier concerne l'évaluation, à travers une revue de la littérature visant à établir un état des lieux des connaissances sur la fonction musculaire périphérique dans les PID, ses déterminants et ses conséquences fonctionnelles. Cette démarche a permis de mettre en évidence les nombreuses zones d'ombre persistant dans ce domaine et les pistes de recherche nécessaires pour améliorer la composante musculaire des programmes de RR. Le second axe porte sur l'optimisation de la réhabilitation, notamment par l'étude de l'OHD comme modalité d'oxygénothérapie susceptible de réduire la contrainte respiratoire, de faciliter l'exercice et d'améliorer la tolérance à l'effort. Deux études expérimentales ont été menées afin d'explorer les mécanismes physiologiques et perceptifs sous-jacents à l'OHD, au repos et à l'effort. Enfin, une étude clinique de plus grande envergure a été consacrée à l'évaluation de l'impact de l'OHD au cours d'un programme complet de réhabilitation sur la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie de ces patients.

L'ensemble de ces travaux contribue à une meilleure compréhension des spécificités physiopathologiques des PID et ouvre des perspectives concrètes pour une réhabilitation

plus adaptée, intégrant à la fois la composante musculaire et la prise en charge de l'hypoxémie d'effort.

Ce manuscrit de thèse est structuré en trois grandes parties. Dans une première partie, nous présenterons une revue de la littérature consacrée au parcours de soins des PID, à la physiopathologie de cette maladie et à la place de la réhabilitation respiratoire dans leur prise en charge, en soulignant les défis actuels et les perspectives d'optimisation. La deuxième partie détaillera mes contributions personnelles, regroupant les travaux réalisés au cours de cette thèse selon les deux axes principaux d'évaluation et d'optimisation de la RR, comprenant une revue de littérature publiée, deux manuscrits actuellement soumis pour publication et un travail en cours de finalisation. Enfin, une discussion générale viendra mettre en perspective l'ensemble des résultats obtenus, en évaluant leur portée scientifique et clinique, leurs limites et les perspectives de recherche qu'ils ouvrent pour l'amélioration des programmes de réhabilitation chez les patients atteints de PID.

CHAPITRE 1 :
REVUE DE LA LITTÉRATURE

LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Définition, prévalence et facteurs de risques

Affectant le parenchyme pulmonaire, les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) forment un large groupe de maladies non néoplasiques avec des degrés variables d'inflammation et de fibrose [2]. Bien que souvent considérées comme rares, on compte à ce jour plus de 200 étiologies de PID fibrosantes touchant 5 millions de personnes dans le monde et représentant une cause de mortalité importante [15]. Plusieurs causes peuvent être attribuées à ces maladies comme une infection, un cancer, l'exposition à une substance toxique ou encore un médicament [16]. Cependant, certaines de ces maladies n'ont pas de causes connues et se classent ainsi parmi les PID idiopathiques [2].

Bien qu'elles aient des caractéristiques cliniques et des aspects histologiques différents, il a fallu attendre la fin des années 1960 pour que soit proposée la première classification des PID idiopathiques par Liebow et al. [17]. Modifiée depuis par des experts européens et américains, la classification de ces maladies s'est longtemps organisée selon trois grands groupes : les pneumopathies interstitielles idiopathiques majeures, les pneumopathies interstitielles idiopathiques rares et les pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables [2]. Parmi le premier groupe, on retrouve la pneumonie interstitielle non spécifique (PINS), la pneumonie interstitielle aiguë, la pneumonie organisée cryptogénique, la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, la pneumonie interstitielle desquamative et enfin, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) qui représente environ 60% des cas de PID idiopathiques [16].

Une nouvelle mise à jour internationale [18], publiée par l'ERS et l'ATS, a élargi ce cadre en intégrant les formes idiopathiques et secondaires au sein d'une classification unifiée des pneumopathies interstitielles. Celle-ci s'appuie désormais davantage sur le pattern morphologique (interstitiel ou alvéolaire) que sur l'origine ou la caractère aigu/chronique de la maladie (*Figure 1*).

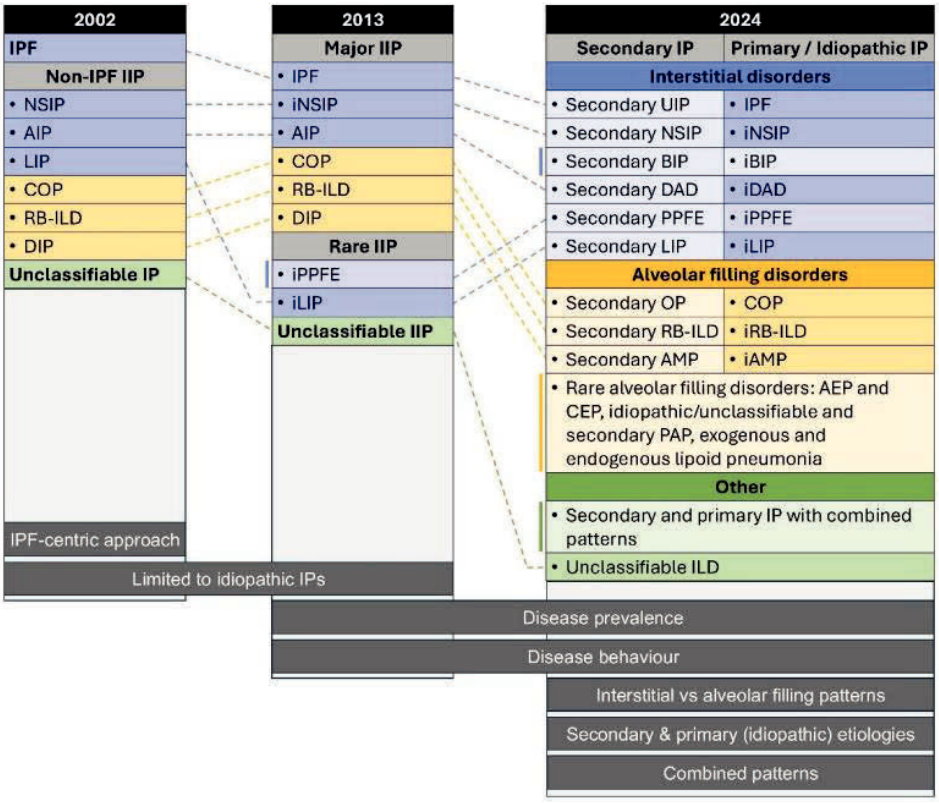


FIGURE 1. Evolution de la classification des pneumopathies interstitielles diffuses (d'après Ryerson et al.[18])

Définition des abbréviations : AEP : acute eosinophilic pnuemonia (pneumonie éosinophilique aiguë) ; AIP : acute interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle aiguë) ; AMP : Alveolar macrophage pneumonia (pneumonie alvéolaire à macrophages) ;, BIP : Bronchiolocentric interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle bronchiolocentrique) ; CEP : chronic eosinophilic pneumonia (pneumonie éosinophilique chronique) ; COP : cryptogenic organizing pneumonia (pneumonie organisée cryptogénique) ; DAD : diffuse alveolar damage (lésions alvéolaires diffuses); DIP : desquamative interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle desquamative) ; ILD : interstitial lung disease (pneumopathie interstitielle diffuse) ; IP : interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle) ; IPF : idiopathic pulmonary fibrosis (fibrose pulmonaire idiopahtique); IIP : idiopathic interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle idiopathique) ; LIP : Lymphoid interstitial pneumonia (pneumoapthie interstitielle lymphocytaire) ; NSIP : non-specific interstitial pneumonia (pneumonie interstitielle non spécifique) ; OP :organizing pneumonia (pneumonie organisée) ; PAP : pulmonary alveolar proteinosis (protéinose alvéolaire pulmonaire); PPFE : pleuroparenchymal fibroelastosis (fibroélastose pleuro-parenchymateuse) ; RB-ILD : respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease (bronchiolite avec pneumopathie interstitielle) ; UIP : usual interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle commune).

L'intensité de la couleur reflète la période d'introduction de chaque pattern dans les différentes classifications : les teintes plus claires correspondent aux entités ajoutées plus récemment, tandis que les teintes plus foncées renvoient aux patterns établis de longue date.
Les cases gris clair indiquent les catégories principales, et une barre pleine à gauche signale la première apparition d'un nouveau pattern depuis la classification de 2002.
Les lignes en pointillés relient les patterns présents dans plusieurs versions successives, traduisant leur continuité. Enfin, les zones gris foncé listent les principaux éléments distinctifs pris en compte dans les classifications de 2002, 2013 et 2025.

La FPI est donc non seulement la forme la plus courante des PID idiopathiques, mais également la plus fatale. En effet, la médiane de survie suite à ce diagnostic est de 2 à 5 ans si aucun traitement n'est mis en place, même si l'évolution de la maladie est propre à chaque patient. La prévalence de cette pathologie est plus difficile à établir du fait d'un diagnostic encore imprécis et mal établi. Cependant, on estime que la FPI toucherait 3 millions de personnes dans le monde [21] dont environ 5 500 personnes en France [22]. Ce nombre est en perpétuel augmentation depuis quelques années et pourrait, selon Hutchinson et al. [23], doubler d'ici 2030.

Comme mentionné précédemment, les causes de cette maladie chronique sont inconnues et restent hypothétiques. Cependant, certains facteurs de risques peuvent être évoqués. En premier lieu, nous pouvons citer l'âge et le sexe. En effet, il semblerait que la FPI touche davantage les hommes et que son incidence augmente avec l'âge [24]. Un âge >50 ans est d'ailleurs un critère (mineur) de diagnostic de la FPI [2]. Le tabagisme est également fortement corrélé avec le risque de FPI, avec un risque accru rapporté par Baumgartner et al. [25] de 2.3 pour les fumeurs ayant des antécédents de tabagisme de 20 à 40 paquets-années. Le contexte familial (transmission génétique), l'exposition environnementale à la poussière de bois ou de métal, à la silice, ou encore au bétail, la présence de certains agents infectieux tel que l'hépatite C, Esptein-Barr ou les adénovirus peuvent également être impliqué dans l'apparition de cette pathologie [26, 27]. Cette liste est évidemment non exhaustive mais démontre bien l'étendue des facteurs pouvant provoquer une telle maladie.

Plus récemment, le concept de fibrose pulmonaire progressive (FPP) a émergé pour désigner un ensemble de PID fibrosantes, autres que la FPI, mais qui partagent avec elle un profil évolutif marqué par une aggravation progressive des symptômes respiratoires, une détérioration des paramètres fonctionnels (capacité vitale forcée (CVF) et/ou capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et une extension radiologique de la fibrose malgré une prise en charge adaptée [28]. Selon les études, environ 20 à 30% des patients atteints de PID hors FPI développent ce phénotype évolutif dans les cinq à sept années suivant le début des symptômes [29, 30]. La FPI est ainsi considérée comme le modèle historique et le prototype de la FPP, mais d'autres formes, comme la PINS, la pneumopathie

d'hypersensibilité chronique ou certaines atteintes pulmonaires liées aux connectivites, peuvent également présenter ce comportement progressif [31] (*Figure 2*).

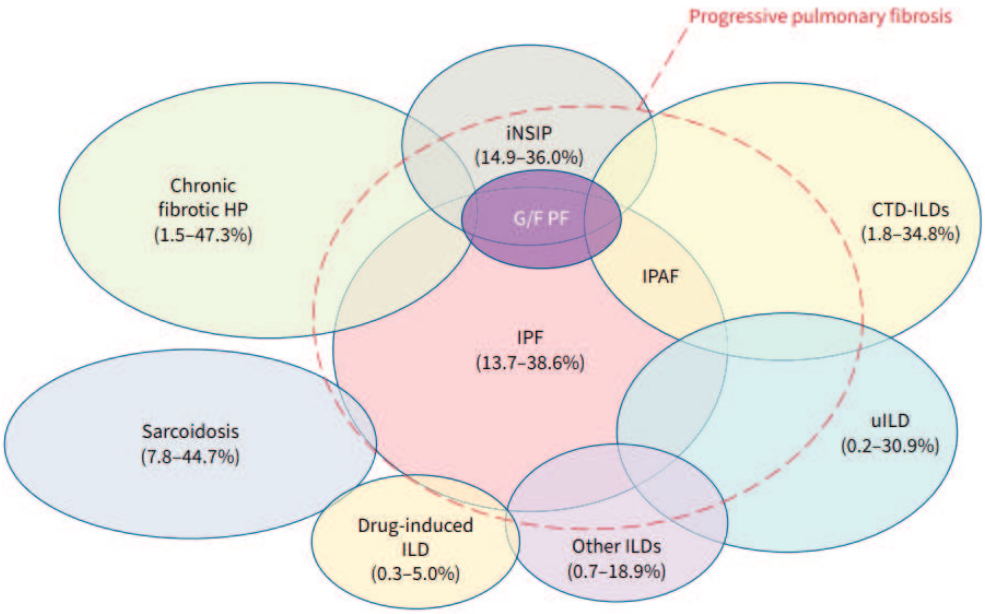


FIGURE 2. Représentation schématique du spectre des pneumopathies interstitielles diffuses pouvant être des fibroses pulmonaires progressives (d'après Rajan et al., [32])

Définition des abbréviations : CTD : connective tissue disease (maladie du tissu conjonctif); G/F PF : genetic and/or familial pulmonary fibrosis (fibrose pulmonaire génétique et/ou familiale) ; HP : hypersensitivity pneumonitis (pneumopathie d'hypersensibilité) ; iNSIP : idiopathic non-specific interstitial pneumonia (pneumoathie interstitielle non spécifique idiopahtique) ; IPAF : interstitial pneumonia with autoimmune features (pneumonie interstitielle avec caractéristiques auto-immunes) ; IPF : idiopahtic pulmonary fibrosis (fibrose pulmonaire idiopahtique) ; uILD : unclassifiable ILD (pneumopathie interstitielle inclassable).

Les prévalences les plus faibles et les plus élevées observées selon les pays sont indiquées entre parenthèses [33]

Diagnostic

Le diagnostic des PID repose sur un processus structuré intégrant les dimensions clinique, radiologique, fonctionnelle et histopathologique, tel que recommandé par les sociétés savantes internationales [34]. Cette démarche standardisée et intégrative suit un algorithme décisionnel clairement défini (*Figure 3*), dont la finalité est de confirmer l'atteinte interstitielle, à en déterminer la cause et à en évaluer le degré de sévérité.

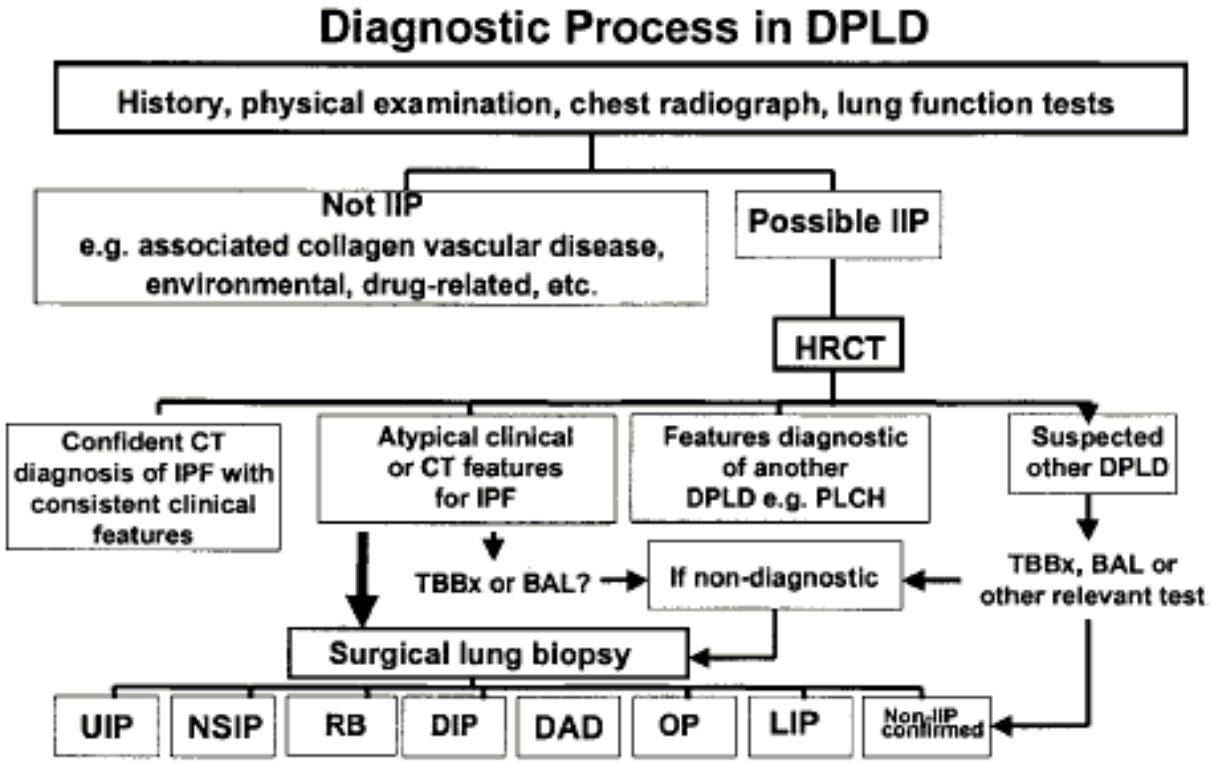


FIGURE 3. Processus du diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses (D'après ATS/ERS [34])

Définition des abréviations : BAL : bonchoalveolar lavage (lavage bronchoalvéolaire) ; CT : computed tomography (tomodensitométrie (scanner)) ; DAD : diffuse alveolar damage (lésion alvéolaire diffuse) ; DIP : desquamative interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle désquamative); DPLD : diffuse parenchymal lung disease (maladie pulmonaire diffuse du parenchyme) ; HRCT : high-resolution computed tomography (tomodensitométrie à haute résolution) ; IIP : idiopathic interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle idiopathique) ; IPF : idiopathic interstitial pneumonia (fibrose pulmonaire idiopathique) ; LIP : lymphocytic interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle lymphocytaire) ; NSIP : non-specific interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle non spécifique) ; OP : organizing pneumonia (pneumonie organisée) ; PLCH : pulmonary langerhans cell histiocytosis (histiocytose langerhansienne pulmonaire) ; RB : respiratory bronchiolitis (bronchiolite respiratoire) ; TBBx : transbonchial biopsy (biopsie transbronchique) ; UIP : usual interstitial pneumonia (pneumopathie interstitielle commune)

Cette figure présente le processus diagnostique des maladies pulmonaires diffuses (DPLD) et des pneumopathies interstitielles idiopathiques (IIP). Le diagnostic commence par l'évaluation clinique, la radiographie thoracique et les tests de fonction pulmonaire, permettant d'éliminer les causes non idiopathiques

comme les maladies du tissu conjonctif, les expositions environnementales ou les médicaments. Si une IIP est suspectée, une tomodensitométrie à haute résolution (HRCT) est réalisée. Selon ses résultats, le diagnostic peut être orienté vers une fibrose pulmonaire idiopathique (IPF), une autre DPLD, ou rester incertain, nécessitant alors des examens complémentaires tels qu'une biopsie transbronchique (TBBx), un lavage bronchoalvéolaire (BAL) ou une biopsie pulmonaire chirurgicale. L'analyse histologique permet ensuite de classer l'atteinte selon différents types d'IIP (UIP, NSIP, RB, DIP, DAD, OP, LIP) et de confirmer ou non le caractère idiopathique de la maladie.

➢ Evaluation clinique initiale

L'évaluation diagnostique débute par une anamnèse approfondie, dont le rôle est de documenter les symptômes respiratoires, leur évolution temporelle et leur retentissement fonctionnel. Les manifestations les plus fréquemment rapportées sont une dyspnée d'effort d'aggravation progressive et une toux sèche persistante. L'interrogatoire recherche également des antécédents médicaux pertinents, notamment des maladies auto-immunes ou des épisodes pulmonaires inexpliqués, ainsi que des expositions environnementales ou professionnelles à risque. Le tabagisme, actif ou passé est quantifié et une attention particulière est portée aux expositions domestiques ou agricoles (poussières de bois ou de métal, moisissures, contact avec des oiseaux ou du bétail). L'examen clinique oriente rarement à lui seul le diagnostic, mais certains signes, tels que la présence de crépitants secs bilatéraux « en velcro » ou un hippocratisme digital (présent chez 50% des patients), renforcent la suspicion d'atteinte interstitielle [34, 35].

➢ Imagerie thoracique

La tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) du thorax constitue l'outil central de l'évaluation diagnostique [34]. Par sa capacité à visualiser finement l'architecture pulmonaire, la TDM-HR a supplanté la radiographique thoracique conventionnelle, permettant non seulement de confirmer la présence d'une atteinte interstitielle mais également d'en apprécier l'étendue, de caractériser le pattern radiologique, de réduire le champ des diagnostics différentiels ou encore d'évaluer l'évolution de la maladie [36].

Lors de l'interprétation, le premier objectif est d'identifier le pattern radiologique présent car celui-ci oriente directement vers certaines étiologies. Lorsque l'atteinte est compatible avec une PID idiopathique, l'analyse radiologique vise alors à distinguer les

patients présentant un pattern de pneumonie interstitielle commune (PIC) de ceux dont les lésions relèvent d'un autre pattern ou restent indéterminées [34, 35, 37].

Le pattern PIC typique est défini par une distribution bilatérale, à prédominance basale et sous-pleural, associant réticulation et rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction [38, 39]. Ce profil, lorsque le contexte clinique et biologique est compatible, est hautement prédictif d'un diagnostic histopathologique de PIC et permet de poser un diagnostic de FPI sans recourir à la biopsie pulmonaire [34, 35, 37]. Les cas présentant un PIC probable, un pattern indéterminé ou un aspect suggérant un diagnostic alternatif nécessitent des investigations complémentaires, incluant souvent le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et, si nécessaire, une biopsie pulmonaire chirurgicale ou par cryobiopsie [35].

La révision 2025 de la classification internationale ERS/ATS a introduit de nouveaux patterns radiologiques et histopathologiques, parmi lesquels la pneumonie interstitielle bronchiolocentrique (*bronchiolocentric interstitial pneumonia*, BIP), caractérisé par une atteinte prédominante des régions péribronchiolaires. Cette entité, récemment décrite, illustre la volonté d'affiner la corrélation entre les aspects radiologiques et histologiques afin d'améliorer la précision diagnostique [18].

- **Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)**

Les EFR constituent un élément incontournable de l'évaluation des PID, permettant de quantifier l'atteinte physiologique, d'orienter le diagnostic différentiel et de suivre l'évolution de la maladie [35, 36]. Dans les formes fibrosantes, le profil fonctionnel typique est celui d'un syndrome restrictif, caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la capacité vitale forcée (CVF), associée à un rapport VEMS (Volume expiratoire maximal seconde) /CVF normal ou augmenté. Cette restriction s'accompagne le plus souvent d'une réduction marquée de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), reflétant l'altération des échanges gazeux liée à la destruction et au remodelage du tissu interstitiel [35].

Il est important de noter que ce profil n'est pas systématiquement présent aux stades précoces de la maladie : certaines PID, y compris la FPI, peuvent se manifester initialement par des EFR normales ou par une baisse isolée de la DLCO [40]. Dans certaines situations particulières, comme l'association fibrose-emphysème, la diminution de la DLCO est souvent disproportionnée par rapport à la réduction des volumes pulmonaire, traduisant une perte de surface d'échange alvéolaire [41, 42].

Si les EFR ne permettent pas, à elles seules, de distinguer avec certitude la FPI des autres PID chroniques, elles peuvent orienter le raisonnement diagnostique lorsqu'elles révèlent un profil inhabituel. Ainsi, la présence d'un trouble obstructif net ou d'un profil mixte peut évoquer une pathologie avec composante bronchique ou bronchiolaire, comme la sarcoïdose, l'hypersensibilité pneumonique ou certaines connectivites [43].

Sur le plan du suivi, les EFR constituent l'outil de référence pour mesurer la progression de la maladie. La DLCO apparaît comme le paramètre le plus étroitement corrélé à la sévérité de l'atteinte parenchymateuse et au pronostic, tandis que les volumes pulmonaires montrent une corrélation plus variable avec l'imagerie [43]. Une baisse relative ou absolue de la CVF d'au moins 10% ou une diminution de la DLCO supérieur à 15% par rapport à la valeur initiale sont considérées comme significatives et associées à un risque accru de mortalité [44-46].

- **Le lavage bronchoalvéolaire (LBA)**

Le LBA est un examen complémentaire qui consiste à prélever, par fibroscopie bronchique, des cellules et du liquide présents dans les alvéoles pulmonaires [47, 48]. En pratique, la réalisation d'un LBA est principalement indiquée chez les patients dont la TDM-HR ne montre pas de pattern typique ou probable de PIC, et pour lesquels le diagnostic différentiel reste ouvert. L'analyse cytologique peut alors orienter vers d'autres étiologies [35]. Dans la FPI, le LBA n'apporte généralement pas d'élément diagnostique déterminant et n'est donc pas recommandé de façon systématique [19].

- **La biopsie pulmonaire**

La biopsie pulmonaire occupe une place importante dans le processus diagnostique des PID, bien qu'elle ne soit pas systématiquement indiquée. Elle est principalement envisagée lorsque la TDM-HR ne met pas en évidence un pattern typique ou probable de PIC, ou lorsque le diagnostic étiologique reste incertain après la discussion multidisciplinaire [35].

La biopsie chirurgicale, généralement réalisée par thoracoscopie vidéo-assistée (VATS), reste la méthode de référence lorsque l'évaluation histologique est nécessaire. Elle permet d'obtenir des fragments de parenchyme suffisamment larges pour analyser l'architecture pulmonaire et identifier les lésions caractéristiques des différents patterns histopathologiques [35]. Le rendement diagnostiques de la VATS est élevé (environ 90% [49]), mais l'intervention comporte un risque de morbidité et de mortalité [50-52], qui doit être soigneusement mis en balance avec le bénéfice attendu, en particulier chez les patients âgés, porteurs de comorbidités, ou présentant une atteinte fonctionnelle respiratoire avancée [35].

Des alternatives moins invasives se développent, comme la cryobiopsie transbronchique, avec un rendement diagnostique proche de celui de la VATS [53, 54]. Son utilisation tend à s'intégrer progressivement dans l'algorithme diagnostique, mais elle n'est pas encore universellement adoptée comme standard.

- **Discussion multidisciplinaire (DMD)**

La DMD constitue aujourd'hui la référence pour l'établissement du diagnostic des PID [49]. Elle repose sur la mise en commun des expertises de plusieurs spécialités (pneumologues, radiologues, anatomopathologistes ou encore rhumatologues, chirurgiens thoraciques, infirmiers spécialisés, spécialistes en soins palliatifs). L'objectif principal de la DMD est d'intégrer l'ensemble des données cliniques, radiologiques, fonctionnelle et, le cas échéant, histopathologiques, afin de parvenir à un diagnostic consensuel. Cette approche permet de réduire les divergences d'interprétation entre disciplines, d'augmenter la précision diagnostiques, d'optimiser l'évaluation pronostique et d'orienter la prise en charge [55, 56]. Dans ce processus, une attention particulière est portée au niveau de confiance diagnostique,

qui traduit le degré de certitude associé au diagnostic retenu en fonction de la cohérence des éléments cliniques, radiologiques et histopathologiques. Cette gradation (faible, modérée ou élevée) permet d'apprécier la robustesse du consensus multidisciplinaire et d'adapter la stratégie de prise en charge en conséquence [18].

Pathophysiologie

Physiopathologie de base

Alors que les mécanismes pathogéniques sont encore incompris dans les PID idiopathiques fibrosantes, il est communément admis qu'une agression chronique de l'épithélium alvéolaire entraînerait le processus de réparation du tissu. Cette réparation, pour des raisons encore peu claires, ne se solutionne jamais et occasionne une accumulation progressive et excessive de matrice extracellulaire et de facteurs de croissance dans l'interstitium pulmonaire principalement. Ce phénomène occasionné par l'activité démesurée des fibroblastes conduit au développement de la fibrose et à un trouble respiratoire restrictif [15].

En pratique, les conséquences de cette accumulation de matrice extracellulaire sont dramatiques et engendrent progressivement la diminution des capacités respiratoires. Le poumon se rigidifie, perd en compliance et en volume, ce qui se traduit par une réduction de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la capacité vitale forcée (CVF). Les échanges gazeux sont également altérés avec une inadéquation du rapport ventilation-perfusion (V/Q) [3]. Face à ces atteintes, les patients adoptent souvent une respiration plus rapide et superficielle, reflet d'une stratégie compensatoire visant à maintenir ou augmenter la ventilation minute [57].

Selon Agusti et al., [58], cette inadéquation V/Q explique principalement l'hypoxémie de repos que l'on peut observer chez de nombreux patients PID. Cette hypoxémie de repos a des effets néfastes sur la fonction cardiovasculaire puisqu'elle entraine une vasoconstriction pulmonaire hypoxique [59] pouvant provoquer une hypertension artérielle pulmonaire (chez 15% des PID) [60] et une insuffisance ventriculaire droite avec le temps [61].

Quelle que soit la cause ou le profil histologique, nous retrouvons dans les PID fibrosantes une symptomatologie commune et non-spécifique avec une toux sèche non productive, une dyspnée, une fatigue excessive, une détresse psychologique et une altération importante de la qualité de vie et de la vie sociale [4].

Limitation à l'effort

Lors d'un effort physique, la pathophysiologie de repos des personnes atteintes de PID s'aggrave, ce qui par conséquent entraîne une réduction de la tolérance à l'exercice chez ces patients. Les mécanismes impliqués sont multiples et concernent à la fois les échanges gazeux pulmonaires, la mécanique ventilatoire, la fonction cardiovasculaire et la fonction musculaire périphérique. Ces interactions complexes sont illustrées dans la *figure 4*, qui récapitule les principaux déterminants de la limitation à l'effort dans les PID.

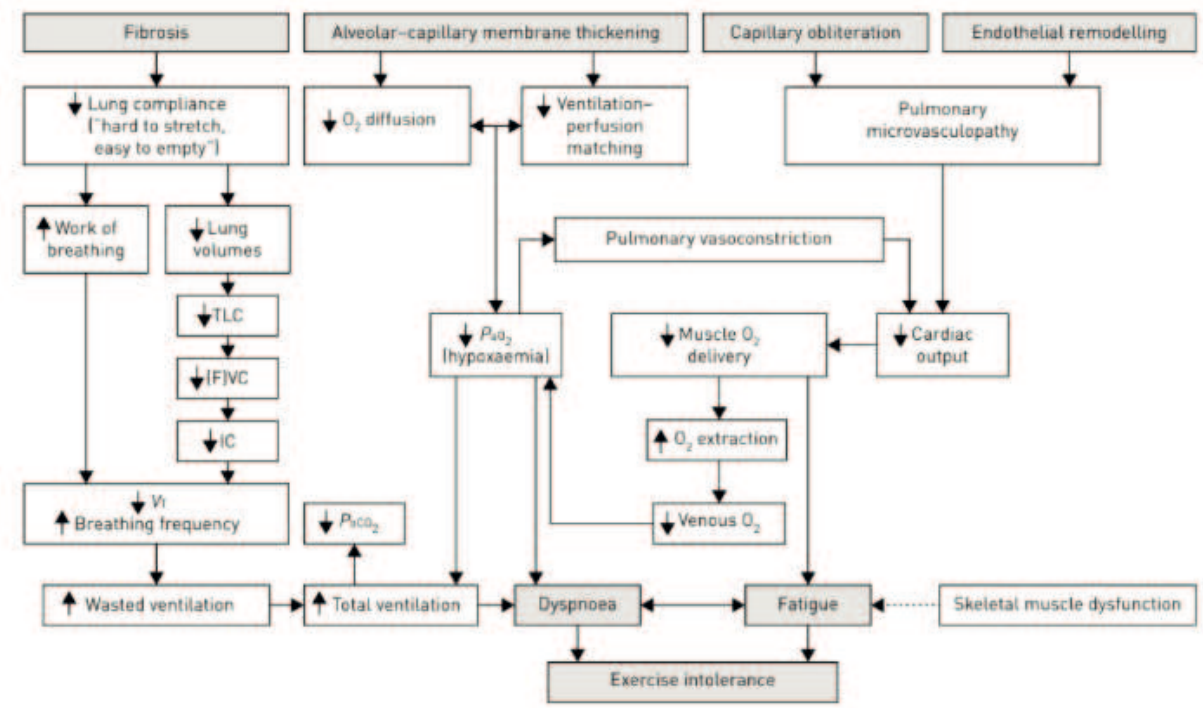


FIGURE 4. Mécanismes physiopathologiques de l'intolérance à l'effort dans les pneumopathies interstitielles diffuses (D'après Molgat-Seon et al., [62])

Définition des abréviations : FVC : foced vital capacity (capacité vitale forcée) ; IC : inspiratory capacity (capacité inspiratoire), O_2 : oxygen (oxygène) ; $PaCO_2$: arterial partial pressure of carbon dioxide (pression partielle artérielle de dioxydde de carbone) ; PaO_2 : arterial partial pressure of oxygen (pression partielle artérielle d'oxygène) ; TLC : total lung capacity (capacité pulmonaire totale) ; Vt : tidal volume (volume courant) ; VCO2 : carbon dioxide output (production de dioxyde de carbone)

Cette figure illustre les mécanismes physiopathologiques expliquant l'intolérance à l'effort chez les patients atteints de fibrose pulmonaire. Les altérations structurelles du poumon (fibrose, épaississement de la membrane alvéolo-capillaire, oblitération capillaire et remodelage endothélial) entraînent une diminution des échanges gazeux, une hypoxémie et une surcharge ventilatoire. Ces perturbations se traduisent par une dyspnée, une fatigue musculaire et, finalement, une réduction marquée de la capacité d'exercice.

- **Altérations ventilatoires**

Dans le but de faire face à une demande métabolique plus importante, il est bien connu que le débit cardiaque augmente. De part cette augmentation de débit, le temps de contact des érythrocytes avec la membrane capillaire est réduit [63], ce qui majore l'altération des échanges gazeux pulmonaires chez ces patients, ayant des répercussions négatives. Le flux de sang veineux mêlé mal oxygéné augmente dans les régions pulmonaires expliquant en grande partie l'hypoxémie d'effort que connaissent ces patients [3]. Plus précisément, cette augmentation associée, entre autres, à la mauvaise adaptation ventilation-perfusion et la limitation de la capacité de diffusion chez les PID, entraine une diminution de la pression artérielle en oxygène (PaO2) au cours de l'effort [57] et ainsi une hypoxémie artérielle induite à l'exercice [3]. Si la sévérité de cette hypoxémie dépend fortement de l'étiologie de la PID et du stade d'avancée dans la maladie, la grande majorité des patients présente une hypoxémie d'effort [64, 65]. En pratique, cela correspond à une saturation artérielle en oxygène (SaO2) <94% ou à une diminution ≥4% de la SaO2 et/ou ≥10 mmHg de la PaO2, par rapport au repos [66]. En réalité, les PID présentent des désaturations bien plus marquées, avec un nadir moyen de SpO2 avoisinant 88% au cours du test de marche de 6 minutes (TDM6), soit une désaturation plus importante que celle observée chez les patients BPCO [64].

Au-delà de cette hypoxémie, la réponse ventilatoire à l'exercice est également perturbée chez ces patients du fait de leurs contraintes mécaniques restrictives. De par leurs volumes et capacités respiratoires réduits, le plafonnement du volume courant (Vt) est atteint beaucoup plus tôt lors d'un effort chez les PID que chez l'individu sain [67]. Afin de répondre aux besoins métaboliques de l'effort et augmenter leur débit ventilatoire (VE) tout en évitant une charge élastique excessive, ces patients n'ont d'autres choix que d'augmenter drastiquement leur fréquence respiratoire (FR), accentuant alors de façon importante le cout du travail respiratoire et rendant la ventilation inefficace. Le rapport espace mort (VD)/VC ne diminue pas et les échanges gazeux s'en trouvent d'autant plus impactés [3]. A cela s'ajoutent d'importantes contraintes inspiratoires : la réduction de la CPT et de la capacité inspiratoire limite précocement le volume de réserve inspiratoire, de sorte que les patients atteignent un volume inspiratoire critique à des intensités d'exercice relativement faibles, ce

qui contribue fortement à la perception de la dyspnée [3]. De plus, l'augmentation de VE élève la pression alvéolaire en oxygène (PAO2) et accentue alors la différence de tension alvéolo-artérielle en O2 (PA-aO2) [67].

Au total, par rapport aux individus sains et pour une intensité donnée, le cout énergétique de la respiration est beaucoup plus élevé chez les PID, affectant leur tolérance à l'exercice. Cependant, bien que la fibrose affecte principalement les poumons, le système respiratoire n'est pas le seul à limiter les patients dans leur effort.

- **Atteintes cardiovasculaires**

La fonction cardiovasculaire peut en effet avoir également un rôle dans l'arrêt de l'effort. Dans ce sens, Degani-Costa et al., [68] rapportent un débit cardiaque moins important chez les PID par rapport à leurs homologues en bonne santé lorsque les intensités deviennent plus importantes. En fait, nous observons chez les patients avec PID une mauvaise adaptation à l'augmentation du débit cardiaque, entrainant une réponse atténuée de ce dernier. La destruction des capillaires pulmonaires et la vasoconstriction pulmonaire hypoxique occasionne une réponse contraire à la normale chez ces patients, à savoir une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire [58]. S'ensuit une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à celle des individus sains, pour un débit cardiaque identique [68], pouvant occasionner une réduction du volume d'éjection systolique de part une post-charge ventriculaire droite et donc finalement une augmentation limitée du débit cardiaque [69]. En termes de fréquence cardiaque (FC), cela se traduit par une FC pic inférieure par rapport aux individus sains [70], alors qu'elle est généralement supérieure lors d'un effort sous-maximal à intensité donnée [71]. Bien que cette altération soit encore une fois dépendante de l'étiologie de la PID et de l'avancée dans la maladie, cela pourrait également contribuer à un déficit d'apport en oxygène ne permettant pas le bon fonctionnement du muscle.

- **Dysfonction musculaire**

D'autre part, et même si les preuves à ce sujet sont encore aujourd'hui insuffisantes, le système musculaire pourrait également avoir un potentiel rôle dans la limitation à l'effort des PID. Bien que les mécanismes d'un dysfonctionnement des muscles squelettiques ne

soient pas encore totalement compris, les PID présentent de nombreux facteurs reconnus pour avoir un impact négatif sur la fonction musculaire squelettique. Parmi ceux-ci, on peut citer le déconditionnement physique, la malnutrition, l'hypoxémie chronique, le stress oxydatif, l'inflammation pulmonaire et systémique et l'utilisation de corticoïdes [13]. Selon ces mêmes auteurs, ces facteurs pourraient impacter négativement la fonction musculaire squelettique en entrainant des modifications physiologiques et morphologiques à l'encontre du bon fonctionnement des muscles (atrophie musculaire, dysfonctionnement mitochondrial, ratio fibres de type II/fibres de type I augmenté, davantage de graisse intramusculaire). En pratique, certaines études rapportent une force du quadriceps réduite chez les PID par rapport aux individus en bonne santé [72, 73] ou même par rapport aux personnes atteinte de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) lorsque ajustée à la masse corporelle [74]. Selon Nishiyama et al.[75], il y aurait un lien fort entre le degré d'altération de la fonction pulmonaire et l'importance de cette perte de force du quadriceps. Il parait évident que si un tel dysfonctionnement musculaire est présent, il aurait une influence délétère sur la tolérance à chez les patients avec PID.

- **Symptômes et perceptions de l'effort**

Cette faible tolérance à l'effort est donc le fruit d'un bon nombre de dysfonctionnement occasionnés par la pathophysiologie de base des PID. Cependant, si ces patients arrêtent l'effort précocement, ce n'est pas directement à cause de l'altération des échanges gazeux, de l'hypoxémie, de la mécanique ventilatoire, ou encore de la faiblesse musculaire, mais bien à cause des sensations qui sont associés à ces mécanismes physiopathologiques. En effet, les conséquences de ces dysfonctionnements sont une augmentation de l'intensité perçue de la dyspnée et/ou de la fatigue des muscles squelettiques lors de l'exercice [3]. Les patients PID présentent un état dyspnéique plus élevé que leur homologue en bonne santé à VE et intensité absolue données, reflétant une augmentation plus importante de la commande respiratoire centrale à même intensité [67]. La dyspnée perçue est plus intense mais elle est également différente et spécifique en termes de sensation (aspect qualitatif) chez les PID qui décrivent une « inspiration insatisfaisante » au pic de l'effort, quand la population générale perçoit une « augmentation du travail/de l'effort respiratoire » [76]. La dyspnée est donc le

symptôme principal limitant à l'effort pour les PID. Cependant, le déficit d'apport en O2 dans les muscles locomoteurs provoque une sensation d'inconfort dans les muscles des jambes, susceptible d'être la raison de l'arrêt de l'effort chez les patients moins limités au niveau ventilatoire [70].

Traitement et prise en charge des PID

- **Prise en charge médicamenteuse**

La prise en charge pharmacologique de la FPI a connu une évolution significative depuis les années 2000, reflétant une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie. Initialement considérée comme une maladie inflammatoire et traitée essentiellement par des anti-inflammatoire, la FPI est désormais perçue comme une maladie profibrotique [26]. Bien qu'aucun traitement curatif ne soit actuellement disponible, à l'exception de la transplantation pulmonaire, ce changement d'approche a marqué une avancée majeure dans le traitement de la FPI avec l'émergence d'agents anti-fibrosants tels que la Pirfenidone et le Nintédanib [26, 77].

En 2014, des essais cliniques (INPULSIS-1, INPULSIS-2 [78] et ASCEND [79]) ont démontré pour la première fois que la prise en charge pharmacologique de la FPI pouvait ralentir sa progression. L'étude ASCEND [79], portant sur la Pirfenidone, a montré une réduction significative du taux de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) sur une période d'un an, ainsi qu'une diminution de la mortalité chez les patients atteints de FPI traités avec ce médicament. De même, les essais INPULSIS [78], évaluant le Nintedanib, ont également démontré une réduction du taux de déclin de la CVF, indépendamment de la sévérité de la maladie [80].

Ces agents antifibrotiques restent actuellement limités à la prise en charge de la FPI, mais leur utilisation tend à s'étendre a à d'autres étiologies de PID présentant un profil de FPP. L'essai INBUILD [81] a notamment montré que le Nintédanib ralentissait significativement le déclin de la CVF chez les patients atteints de FPP malgré une prise en charge initiale adaptée. De même, des données préliminaires suggèrent également un effet de la Pirfénidone, bien que les preuves demeurent encore limitées [28].

Néanmoins, leur utilisation s'accompagne fréquemment d'effets indésirables important tels que des diarrhées (observées chez plus de 60% des patients), des nausées, une perte d'appétit ou encore une photosensibilisation [78, 79], ce qui peut conduire à une

réduction ou à l'arrêt de leur utilisation. Aussi, ces traitements n'ont pas d'influence sur les symptômes ni la qualité de vie des patients [82], qui demeurent dont fortement impactés.

Malgré ces avancées, la PID reste une pathologie incurable et la recherche se poursuit activement pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Récemment, deux essais de phase III [83, 84] ont montré que le Nerandomilast ralentissait significativement le déclin de la CVF chez des patients atteints de FPI ou de FPP, avec une tolérance globalement acceptable. L'objectif de la recherche reste la mise au point d'un traitement véritablement curatif.

- **Transplantation pulmonaire (TPx)**

La transplantation pulmonaire représente l'unique option thérapeutique susceptible de modifier radicalement l'histoire naturelle de la FPI. Elle est aujourd'hui l'indication la plus fréquente de greffe pulmonaire au niveau international et permet un gain de survie significatif chez les patients atteints de formes évoluées [85]. Les recommandations internationales, notamment celles de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [86], insistent sur l'importance d'une évaluation précoce en centre spécialisé, dès lors que la maladie devient symptomatique ou nécessite une oxygénothérapie, et ce indépendamment des valeurs fonctionnelles respiratoires. Les critères d'inscription sur liste d'attente pour TPx comprennent en particulier une baisse de la CVF ≥ 10% ou de la DLCO ≥ 15% en six mois, une distance au test de marche de six minutes (TDM6) inférieur à 250 mètres ou en diminution de plus de 50 mètres en six mois, la survenue d'une hypertension pulmonaire ou toute hospitalisation pour aggravation respiratoire. L'âge avancé n'est pas une contre-indication absolue, bien qu'au-delà de 65 ans la sélection se fasse plus restrictive et dépende de l'absence de comorbidité significatives [86]. De ce fait, seule une minorité de patients remplissent les critères permettant d'en bénéficier. La transplantation peut être unilatérale ou bilatérale [87]. En France, un dispositif de « super-urgence » permet d'accélérer l'accès à la greffe en cas d'insuffisance respiratoire aiguë [37].

- **Oxygénothérapie**

L'oxygénothérapie occupe une place centrale dans la prise en charge symptomatique de la PID, bien que les recommandations actuelles reposent largement sur l'extrapolation des bénéfices démontrés dans le bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [88]. En effet l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) a montré une amélioration de la survie chez les patients BPCO présentant une sévère désaturation ($PaO_2 \leq 60$ mmHg [89]). Par analogie, une prescription est indiquée dans la FPI lorsque la saturation artérielle en oxygène est inférieure à 88% [19]. L'objectif principal est d'améliorer l'oxygénation tissulaire, soulager la dyspnée et soutenir la tolérance à l'effort [90, 91].

Toutefois, l'adhésion à ce traitement reste un enjeu majeur : au-delà des contraintes matérielles et logistiques, l'oxygène est souvent perçu par les patients comme un marqueur tangible de la progression de la maladie, source de stress et d'anxiété [92, 93]. Un accompagnement éducatif et une adaptation personnalisée des dispositifs sont donc essentiels pour optimiser son acceptation et son efficacité dans la vie quotidienne.

Ce qu'il faut retenir

- Les PID regroupent plus de 200 maladies du parenchyme pulmonaire, caractérisées par une inflammation et/ou une fibrose.
- Parmi les PID idiopathiques fibrosantes, la FPI est la plus fréquente (~60 % des cas) et la plus sévère, avec une survie médiane de 2 à 5 ans lorsque non-traitée.
- Les facteurs de risque incluent l'âge (> 50 ans), le sexe masculin, le tabagisme, certaines expositions environnementales et le terrain génétique.
- Le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire combinant clinique, imagerie (TDM-HR), EFR et parfois biopsie pulmonaire.
- La TDM-HR est l'examen clé permettant d'identifier un pattern de PIC typique de la FPI.
- Les EFR montrent typiquement un syndrome restrictif et une baisse de la DLCO, proportionnelle à la sévérité de la pathologie.
- La DMD est la référence pour confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge.
- Sur le plan physiopathologique, la fibrose résulte d'une réparation anormale de l'épithélium alvéolaire, conduisant à une accumulation de matrice extracellulaire et une rigidification pulmonaire.
- La limitation à l'effort résulte de l'altération des échanges gazeux pouvant conduire à une hypoxémie sévère, des contraintes ventilatoires, d'une atteinte cardiovasculaire et d'une dysfonction musculaire périphérique.
- Les traitements médicamenteux actuels, Pirfénidone et Nintédanib, ralentissent la progression sans guérir la maladie.
- La transplantation pulmonaire est la seule option curative potentielle mais réservée à une minorité de patients.
- L'oxygénothérapie soulage les symptômes et améliore la tolérance à l'effort, bien qu'elle ne modifie pas l'évolution de la maladie.

LA RÉHABILITATION RESPIRATOIRE CHEZ LES PID

Définition et modalités

La réhabilitation respiratoire (RR) s'impose aujourd'hui comme une composante essentielle de la prise en charge des maladies respiratoires chroniques, y compris des PID. Selon la définition adoptée conjointement par l'American Thoracic Society (ATS) et la European Respiratory Society (ERS), la RR est une « *intervention globale, fondée sur une évaluation approfondie du patient et suivie de thérapies personnalisées incluant, sans s'y limiter, l'entraînement à l'exercice, l'éducation et la modification des comportements, visant à améliorer la condition physique et psychologique des personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques et à favoriser l'adhésion à long terme à des comportement favorables à la santé* » [5].

Elle repose sur une évaluation individualisée qui tient compte de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, des comorbidités et des limitations fonctionnelles. Ce travail d'analyse préalable permet d'élaborer un programme personnalisé, mis en oeuvre par une équipe pluridisciplinaire comprenant pneumologues, kinésithérapeutes, enseignants en activité physique adaptées, infirmiers, psychologues, diététiciens, ergothérapeutes ou encore travailleurs sociaux [5]. La *figure 5* propose une représentation synthétique, mettant en évidence les piliers essentiels de cette prise en charge multidimensionnelle. Elle doit inclure un examen clinique orienté réalisé par un professionnel de santé, une évaluation de la capacité d'exercice (test d'effort et test d'exercice de terrain), une évaluation de la dyspnée dans les activités quotidiennes, une mesure de la qualité de vie, ainsi qu'un bilan nutritionnel et une évaluation de la situation professionnelle [94].

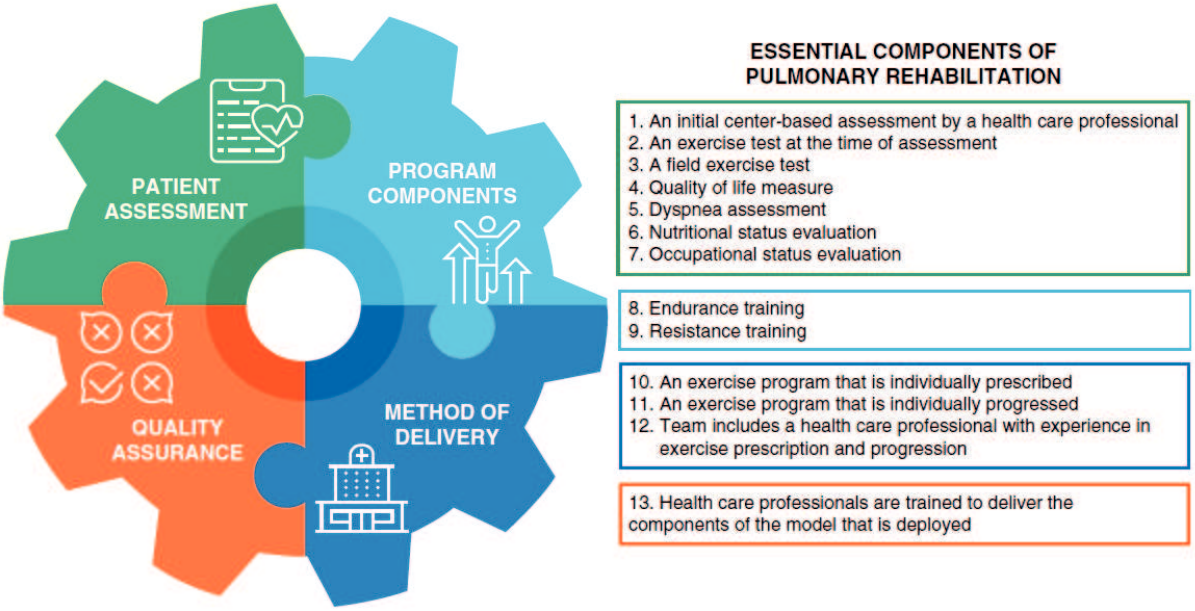


FIGURE 5. Composantes essentielles de la réhabilitation respiratoire (D'après Holland et al., [94])

Les principaux outils utilisés incluent :

- **L'épreuve d'effort cardiorespiratoire (CPET)**

Elle permet une analyse fine de la physiopathologie sous-jacente des PID et fournit des informations précieuses pour l'adaptation de la prise en charge [95]. Elle est utilisée pour explorer les mécanismes responsables de symptômes tels que la dyspnée d'effort, évaluer la capacité fonctionnelle, guider la prescription d'exercice en réhabilitation et mesurer l'impact des interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques sur la performance et la tolérance à l'effort [96].

Outre son intérêt pratique, la CPET possède également une valeur pronostique : des paramètres comme le VO_2 pic, la pente VE/VCO_2 ou encore la $PETCO_2$ constituent des indicateurs majeurs du devenir des patients atteints de PID [97, 98]. Sur le plan de la prescription, la CPET présente l'avantage de permettre une individualisation précise de l'intensité de l'entraînement, en se basant sur un pourcentage de la capacité maximale mesurée. Néanmoins, sa complexité et sa disponibilité limitée en pratique clinique peuvent restreindre son utilisation [99].

- **Le test de marche de 6 minutes (TDM6)**

Il est l'outil le plus largement utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle dans le cadre de la réhabilitation respiratoire. La distance parcourue en 6 minutes est reconnue comme un indicateur valide et reproductible de la tolérance à l'exercice [100], y compris chez les patients atteints de PID [101]. Cependant, il est important de prendre en compte qu'un effet d'apprentissage est fréquemment observé : Jenkins and Cecins [102] ont montré qu'une proportion importante de patients (86%) améliore leur performance lors d'un second test. Pour limiter ce biais et obtenir une mesure représentative, il est donc recommandé de réaliser deux tests, notamment lors de la première évaluation [103].

Le TDM6 présente l'avantage d'être simple, peu coûteux et bien toléré, sans complications graves rapportées dans les PID. Toutefois, il est courant d'y observer une désaturation significative [100], ce qui en fait également un outil utile pour mettre en évidence les limitations liées aux échanges gazeux à l'effort.

- **Les questionnaires**

L'évaluation de la qualité de vie en lien avec la santé (HRQoL) constitue un élément central de la réhabilitation respiratoire, permettant de documenter l'impact global de la maladie et de mesurer les bénéfices des interventions. Historiquement, les outils utilisés provenaient pour la plupart de la BPCO, tels que le *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* [104] ou le *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*[105], qui se sont révélés sensibles aux changements après un programme de réhabilitation [106]. Aujourd'hui, des questionnaires spécifiquement développés pour les PID sont utilisés, comme la version FPI du SGRQ [107] ou le *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* [108].

La dyspnée représente l'un des symptômes les plus invalidants [109] et est souvent évaluée à l'effort à l'aide de l'échelle de Borg [110], ou dans la vie quotidienne grâce à l'échelle modifiée du *Medical Research Council (mMRC)* [111]. Des instruments plus détaillés, comme le *University of San Diego Shortness of Breath Questionnaire* [112], permettent d'appréhender de manière plus fine l'impact de l'essoufflement sur les activités quotidiennes.

Enfin, les troubles de l'humeur, tels que l'anxiété et la dépression, sont fréquents dans cette population et aggravent la charge symptomatique. Plusieurs outils de mesure ont été utilisés dans les études, notamment l'*Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)* [113], la *Geriatric Depression Scale* [114] ou encore le *General Anxiety Disorder-7 scale* [115]. Ces évaluations multidimensionnelles sont essentielles, car elles contribuent à identifier les besoins spécifiques des patients et à orienter vers les prises en charge adaptées, renforçant ainsi l'approche globale de la réhabilitation respiratoire.

Composantes de la RR

Sur la base de ces évaluations, les différents volets de la réhabilitation peuvent ensuite être mis en œuvre. L'entraînement physique en constitue le socle. Il associe en général :

- **L'entrainement aérobie**

L'endurance constitue la base des programmes de réhabilitation respiratoire, avec comme objectif d'améliorer la capacité aérobie, la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients atteints de PID. Traditionnellement, l'entrainement continu à intensité modérée (MICT) est la modalité la plus utilisée, consistant en 30 à 60 minutes d'exercice (marche, vélo, tapis roulant) à une intensité située entre 60 et 80% de la capacité maximale déterminée lors d'un test d'effort, à raison de 3 à 5 fois par semaine [116]. Cette approche a démontré une amélioration significative de la distance parcourus au test de marche de 6 minutes (TDM6), ainsi qu'une réduction des symptômes de dyspnée et une meilleure qualité de vie [106].

Cependant, chez les patients atteints de PID, le maintien prolongé d'une charge de travail élevée est limité par la désaturation, la dyspnée et la fatigue musculaire précoce. Pour contourner ces contraintes, l'entrainement par intervalles (HIIT) a été proposé [5]. Celui-ci alterne des phases d'exercice de haute intensité avec des périodes de repos ou d'intensité réduite, permettant de réduire la désaturation et de mieux contrôler la charge ventilatoire et cardiovasculaire. Sur le plan physiologique, cette modalité permet de réaliser un volume d'entraînement global plus élevé et une meilleure tolérance à l'effort [117, 118]. Néanmoins, les preuves restent encore limitées dans la population PID. Un essai randomisé récent [119] n'a montré aucune différence significative entre HIIT et MICT sur la capacité d'exercice, la force musculaire ou l'état de santé à moyen terme, et a même rapporté une perte plus rapide des bénéfices avec le HIIT après quelques mois. De plus, cette modalité nécessite une surveillance plus accrue en raison du risque de désaturation important [119]. Toutefois, Salazar et al. [7], dans leur méta-analyse souligne que les programmes intégrant le HIIT permettent d'obtenir une meilleure amélioration que les programmes reposant uniquement sur l'effort continu. Ces résultats suggèrent que le HIIT pourrait constituer une stratégie

prometteuse pour optimiser les bénéfices de la RR dans les PID, mais des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer cela.

- **Le renforcement musculaire**

En complément de l'entraînement aérobie, le renforcement musculaire occupe une place essentielle dans les programmes de réhabilitation respiratoire, compte tenu de la faiblesse musculaire périphérique fréquemment observée chez les patients atteints de PID [14]. L'objectif est d'améliorer la force et l'endurance musculaire, mais aussi de favoriser une meilleure autonomie fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne. Le renforcement peut se réaliser par différents moyens : travail contre résistance gravitaire, utilisation du poids du corps, bandes élastiques, machines ou haltères libres [99]. Les principes de prescription ne reposent pas sur des recommandations spécifiques aux PID, mais s'appuient principalement sur les recommandations de l'American College of Sports Medicine (ACSM) [116] élaborées pour les sujets sains et les personnes âgées. Celles-ci suggèrent une fréquence de 2 à 3 séances hebdomadaires, avec 1 à 3 séries de 8 à 12 répétitions. L'intensité initiale est généralement fixée autour de 40 à 50% du 1-RM (répétition maximale) pour débuter (charge très légère à légère), pouvant progresser jusqu'à 60 à 70% du 1-RM afin de stimuler la force musculaire. L'adaptation de la charge peut se faire en augmentant progressivement le poids, le nombre de répétitions ou le nombre de séries, ou encore en réduisant le temps de repos entre les séries [5].

D'un point de vue pratique, il est souvent recommandé d'orienter les exercices vers des activités fonctionnelles (comme monter des escaliers ou répéter des transferts assis-debout), qui reproduisent des gestes du quotidien et renforcent directement l'autonomie [116]. Dans les études portant sur les PID, les protocoles de renforcement musculaire étaient intégrés à des programmes combinés avec de l'endurance [74, 120, 121]. Les conclusions sont divergentes, allant d'une absence de bénéfices [120] à une amélioration modeste de la force musculaire [74, 121]. Il reste difficile de préciser le rôle spécifique du renforcement musculaire dans la prise en charge des PID.

- **La souplesse articulaire**

Les exercices d'étirement visent principalement à améliorer l'amplitude articulaire et la mobilité [99]. Les recommandations de l'ACSM [116] préconisent la réalisation d'exercices de flexibilité 2 à 3 fois par semaine, avec des étirements maintenus 30 à 60 secondes, répétés 2 à 4 fois par groupe musculaire chez les personnes âgées. Cependant, aucune étude spécifique n'a démontré leur contribution directe aux résultats de la réhabilitation respiratoire dans les PID.

- **Les exercices respiratoires**

En complément de l'entrainement physique, les exercices respiratoires constituent une composante importante de la réhabilitation chez les patients atteints de PID, du fait du caractère restrictif de ces pathologies. Leur objectif est de renforcer la musculature inspiratoire, de soulager la dyspnée et de maintenir la mobilité de la cage thoracique [122]. Les modalités les plus couramment utilisées incluent la respiration diaphragmatique, l'entraînement des muscles inspiratoires et les exercices d'expansion thoracique [123, 124]. Les bénéfices de ces techniques, bien établies chez la BPCO, commencent à être documentés chez les patients atteints de PID. Une méta-analyse récente [125] regroupant 25 études a montré que les exercices respiratoires, comparés à une prise en charge standard, entraînaient des améliorations significatives de la fonction pulmonaire, de la dyspnée, de la capacité d'exercice et de la qualité de vie.

De manière plus spécifique, le programme LHP's Respiratory Rehabilitation for Pulmonary Fibrosis (LPH's RRPF) [123], développé pour tenir compte des particularités physiopathologiques de la FPI et composée de trois séries successives d'exercices respiratoires ciblés (visant l'ensemble du poumon, axée sur les segments pulmonaires inférieurs puis supérieurs) a montré des résultats prometteurs. En effet, pratiqué de façon régulière pendant un an, ce programme a montré un ralentissement du déclin de la CVF et du VEMS, un maintien de l'élasticité pulmonaire, une amélioration de la DLCO et de la qualité de vie. Ces exercices reposent sur des mouvements respiratoires lents et profonds,

réalisés de manière répétée afin de stimuler l'expansion thoracique tout en minimisant la participation des muscles accessoires.

Bien que l'entrainement physique soit au cœur du programme de RR, d'autres composantes viennent l'enrichir et contribuent à une approche plus holistique.

- **L'éducation thérapeutique**

Elle vise à fournir aux patients les connaissances et compétences nécessaires pour mieux comprendre leur maladie et participer activement à leur prise en charge. Dans le contexte des PID, cette approche dépasse la simple information médicale : elle cherche à favoriser l'autonomie, optimiser l'adhésion aux traitements (y compris l'oxygénothérapie) et améliorer la gestion quotidienne des symptômes [126, 127]. Holland et al. [128], ont montré que les patients expriment un besoin fort d'informations spécifiques à leur pathologie, mais également d'échanges en groupe avec les professionnels de santé. Ils attendent aussi une communication honnête sur le pronostic et les options futures, y compris la transplantation pulmonaire ou les soins de fin de vie. L'éducation thérapeutique permet ainsi de préparer le patient et ses proches à anticiper l'évolution de la maladie.

Au-delà de l'aspect informatif, cette dimension éducative contribue à développer des compétences d'auto-gestion telles que la reconnaissance et la gestion des exacerbations, la mise en place de stratégies d'économie d'énergie, la régulation de la dyspnée, le maintien d'une activité physique adaptée, ou encore l'adoption de comportements de santé favorables [129]. Ces acquis influencent positivement la capacité fonctionnelle et la qualité de vie, même si leur impact est parfois sous-estimé par rapport aux bénéfices de l'entraînement physique [127].

Un cadre structuré de l'éducation thérapeutique (*Tableau 1*) a été proposé par Holland et al., [130] qui distingue six thématiques centrales, allant de la gestion des symptômes, à l'utilisation de l'oxygène et au maintien d'un mode de vie actif, ainsi que quatre thématiques complémentaires, à intégrer selon les ressources disponibles et les besoins spécifiques des patients.

Education topics for pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease.

Core education topics
1. Staying well with ILD – including regular vaccination, importance of exercise, good nutrition, regular vaccination, managing flare ups
2. Keeping fit and strong after pulmonary rehabilitation
3. Using oxygen therapy
4. Managing breathlessness and cough
5. Managing fatigue
6. Managing anxiety, depression and panic
Optional education topics
1. Accessing home care and support for both patients and carers
2. End of life care and advance directives
3. Tuning up the system – managing co-existing medical conditions
4. Managing medications and side effects

Tableau 1 – Thématiques pour l'éducation thérapeutique des PID en RR (d'après Holland et al., [130])

- **Soutien nutritionnel**

Le rôle de la nutrition dans la prise en charge des PID reste encore peu exploré, et les recommandations spécifiques demeurent limitées [19]. Dans la FPI en particulier, il a été montré qu'un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé est associé à une meilleure survie, tandis qu'un faible IMC constitue un facteur de mauvais pronostic [131, 132]. Aussi, la malnutrition touche près d'un tiers des patients atteints de FPI [133], chez qui une perte de poids est souvent observée. Celle-ci peut résulter d'une réduction des apports alimentaires [134, 135]. Or, la malnutrition a été associée non seulement à une augmentation de la mortalité dans les PID fibrosantes [136], mais aussi à une altération des capacités musculaires et fonctionnelles. Les travaux expérimentaux montrent en effet qu'un déficit nutritionnel compromet le fonctionnement musculaire en réduisant la force absolue et en augmentant la fatigabilité [137]. Plus récemment, une corrélation modérée a été rapportée entre l'état nutritionnel et la tolérance à l'effort chez les patients atteints de PID fibrosantes [138]. Quelques données issues de programmes de réhabilitation multimodaux, associant éducation, supplémentation nutritionnelle et exercice, suggèrent un bénéfice sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie [139]. Ces résultats encouragent à mieux intégrer l'évaluation et la prise en charge nutritionnelle dans les programmes de réhabilitation destinés à cette population.

- **Soutien psychologique**

Les troubles anxieux et dépressifs sont fréquents chez les patients atteints de PID, avec une prévalence estimée de 31% et 23% respectivement [140]. Leur apparition semble étroitement liée à l'intensité de la dyspnée et à la charge des comorbidités. Ces troubles psychologiques impactent fortement la qualité de vie et peuvent aggraver la perception des symptômes respiratoires [140]. Bien que les données issues d'essais contrôlés randomisés manquent, certaines données suggèrent que la réhabilitation respiratoire contribue à une amélioration du bien-être psychologique. Dans l'étude de Ryerson et al. [141], plus de la moitié des patients présentaient une réduction cliniquement significative de la dépression après un programme de 6 à 9 semaines, avec un bénéfice maintenu à six mois. Les mécanismes proposés incluent l'amélioration des symptômes et un regain de sentiment de contrôle face à la maladie. Ainsi, l'intégration d'un accompagnement psychologique structuré au sein des programme de RR apparaît pertinente afin de maximiser les bénéfices globaux pour les patients.

- **Modalités pratiques**

En pratique, les modalités de la réhabilitation respiratoire varient selon le cadre de prise en charge. Les programmes en hospitalisation complète s'étendent généralement sur deux à quatre semaines, avec une fréquence intensive de deux à trois séances quotidiennes, cinq à six jours par semaine [142, 143]. En ambulatoire, la durée habituelle est de six à douze semaines, à raison de deux à trois séances hebdomadaires [141, 144]. Les programmes d'une durée supérieure à huit semaines semblent toutefois offrir des bénéfices plus importants [7].

Toutefois, il n'existe pas encore de consensus sur le schéma optimal pour les patients atteints de PID. La plupart des protocoles utilisés sont issus de l'expérience acquise dans la BPCO, mais cette transposition directe peut être insuffisante, compte tenu des différences physiopathologiques, de la sévérité de la dyspnée, de l'ampleur de la désaturation induite par l'effort et de la progression parfois rapide de la maladie [5, 145]. Chez ces patients, l'élaboration d'un programme individualisé, avec une progression adaptée aux performances

et à la tolérance, apparaît essentielles pour maximiser les effets de la réhabilitation. Ce besoin d'adaptation spécifique souligne l'importance de poursuivre les recherches afin de développer des protocoles mieux ciblés pour les PID.

La *figure 6* résume de manière synthétique les stratégies de RR pour lutter contre les différents symptômes et impacts des maladies pulmonaires chroniques.

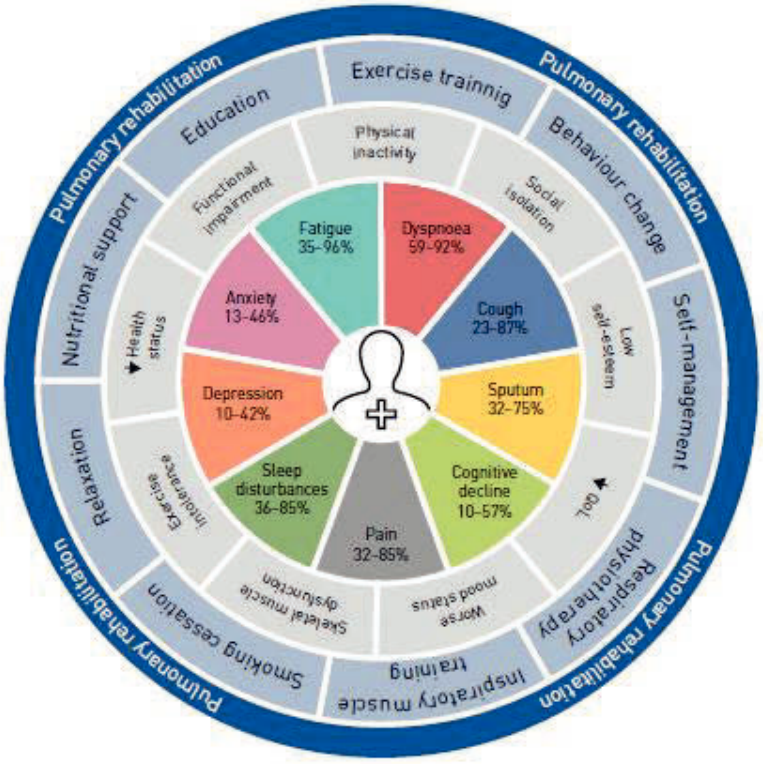


FIGURE 6. La réhabilitation respiratoire comme prise en charge symptomatique des maladies respiratoires chroniques (D'après Burtin et Wadell [146])

Bénéfices de la RR dans les PID

Comme détaillé dans la première partie consacrée à la physiopathologie de l'effort dans les PID, l'intolérance à l'exercice est un marqueur de cette maladie et résulte d'un ensemble de mécanismes intriqués touchant les échanges gazeux, la mécanique ventilatoire, la fonction cardiovasculaire et la musculature périphérique. Ces altérations se traduisent cliniquement par une dyspnée d'effort précoce, une fatigabilité musculaire accrue et une réduction globale des capacités fonctionnelles. Face à ces symptômes, de nombreux patients atteints de PID développent une tendance à éviter les efforts physiques afin de limiter la sensation d'essoufflement. Ce comportement protecteur, bien que compréhensible, conduit à un déconditionnement progressif qui renforce encore la dyspnée et entretient un véritable cercle vicieux [7, 146]. Or, la capacité d'effort ne constitue pas seulement un déterminant de la qualité de vie : elle est également reconnue comme un puissant marqueur pronostique, associé à la mortalité [98, 147-149].

Dans ce contexte, la RR apparaît comme une approche thérapeutique majeure, capable d'agir à la fois sur les symptômes, sur la tolérance à l'effort et potentiellement sur le pronostic des patients. L'objectif étant d'améliorer l'autonomie fonctionnelle [5].

- **Tolérance à l'effort et capacité fonctionnelle**

L'amélioration de la tolérance à l'effort constitue l'un des bénéfices les plus robustement documentés de la RR chez les patients atteints de PID. Le TDM6 est l'outil le plus couramment utilisé pour évaluer ces effets.

Les revues systématiques et méta-analyses récentes confirment toutes un gain cliniquement pertinent sur la distance parcourue au TDM6, avec une amélioration moyenne comprise entre +36 et +46 mètres à la suite d'un programme de RR [6-8, 127], dépassant ainsi le seuil de différence minimale cliniquement important (30-33 m) pour cette population [103]. Ces bénéfices concernent à la fois les PID dans leur ensemble et les sous-groupes spécifiques, notamment la FPI (+29 [8] à 37 m [6]) et la sarcoïdose, où les gains peuvent être encore plus marqués (environ +100m [8]).

Au-delà du TDM6, des améliorations sont également observées dans la capacité d'exercice maximal [6-8]. L'augmentation de la charge maximale atteinte sur ergocycle varie de +3 [8] à +9 watts [6, 7] selon les études, dépassant généralement le seuil de pertinence clinique fixé à 4 watts, proposé Puhan et al., [150] dans la BPCO. De même, le VO2 pic progresse de manière significative, avec des gains compris entre +0.7 [8] et 1.3 mL/kg/min [6], tandis que la ventilation maximale augmente de +7 L/min en moyenne [6]. Ces bénéfices apparaissent particulièrement marqués chez les patients atteints de FPI (+1.45 mL/kg/min pour la VO2 et +9.80 L/min pour la ventilation maximale) [6], suggérant que ce sous-groupe tire un bénéfice particulier de la RR.

Cependant, l'ampleur des effets semble dépendre étroitement des caractéristiques des programmes. Les données les plus récentes suggèrent que les programmes plus longs (>8 semaines), pleinement supervisés et intégrant du HIIT génèrent les plus grands bénéfices, avec des gains pouvant atteindre +53 à 77 m au TDM6, alors que les programmes plus courts ou reposant sur l'endurance continue n'induisent que des améliorations plus modestes (+28 à +37 m) [7].

- **Adaptations musculaires**

La question de l'effet de la RR sur la force musculaire périphérique dans les PID reste encore débattue. Trois études se sont intéressées spécifiquement à la force du quadriceps avec des résultats contrastés : alors que Dowman et al. [120], ne retrouvaient pas d'amélioration, Kozu et al. [74] et Perez-Bogerd et al. [121] rapportaient un gain d'environ 10% après un programme combinant endurance et résistance. Aussi, une étude pilote chez des patients atteints de sarcoïdose avancée [151] a montré une amélioration de la force des membres inférieurs (+18%) à la suite d'un programme de RR de 12 semaines. Globalement, l'ampleur des effets apparaît plus modeste que chez les patients BPCO, où des gains de 25-30% sont observés [74, 152]. En tout cas, la présence d'atrophie musculaire documentée dans les PID avancées [14] suggère qu'un entraînement ciblé, notamment en résistance, pourrait contribuer à limiter cette perte. Cependant, les preuves actuelles restent trop limitées pour en préciser l'ampleur et l'impact clinique.

- **Symptômes et qualité de vie**

Un autre bénéfice majeur de la RR dans les PID concerne l'amélioration des symptômes, en particulier la dyspnée et la qualité de vie. Les méta-analyses [6-8] récentes rapportent de façon cohérente une réduction significative mais modeste de la dyspnée, avec un effet moyen compris entre -0.32 et -0.46 point sur l'échelle mMRC [111], soit en deçà du seuil de différence minimale cliniquement important (1 point) [153], mais néanmoins jugé cliniquement pertinent compte tenu du poids pronostique de ce symptôme et de son facteur invalidant. Parallèlement, plusieurs travaux suggèrent également un impact positif de l'exercice sur la fatigue perçue [154-156].

Sur le plan de la qualité de vie, évaluée principalement par le St Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [105] ou le Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) [104], les méta-analyses convergent également pour montrer un effet significatif et cliniquement pertinent de la RR [6-8]. Avec le CRQ, les améliorations concernent l'ensemble des dimensions évaluées (dyspnée, fatigue, émotions et sentiment de maîtrise), avec des gains moyens compris entre +0.6 et +0.7 [6], soit au-delà du seuil minimal de différence cliniquement important fixé à 0.5 point [157, 158]. De même, le SGRQ montre une amélioration globale de la qualité de vie, avec une diminution du score total oscillant entre -6.39 à -9.29 points [6-8] et dépassant généralement le seuil de pertinence clinique établi à 7 points [159]. Les bénéfices se retrouvent dans les sous-domaines, avec une amélioration marquée des symptômes respiratoires (-9.82 [8] à -15.58 points [6]), une réduction de l'impact global de la maladie sur le quotidien (-5.98 [8] à – 8.81 points [6]), et un effet plus modeste mais significatif sur les limitations d'activité (environ -2 points [6, 8]).

Enfin, certaines données suggèrent un impact psychologique positif, avec une diminution des symptômes dépressifs évaluée par le HAD [113], tandis que les résultats concernant l'anxiété restent plus contrastés [8].

- **Impact pronostique et survie**

Le TDM6 est reconnu comme un indicateur robuste du pronostic vital chez les patients atteints de FPI et d'autres PID [147, 148]. Des valeurs initiales basses, ou une diminution

significative au cours du suivi, sont toutes deux associées à une augmentation du risque de mortalité [147]. Dans ce contexte, les gains obtenus après un programme de RR prennent une dimension particulière, puisqu'ils pourraient refléter non seulement une amélioration fonctionnelle, mais aussi un potentiel bénéfice en termes de survie.

Les données issues d'études observationnelles soutiennent cette hypothèse. Une vaste cohorte rétrospective multicentrique [160] a montré que les patients atteints de PID fibrosantes qui amélioraient leur TDM6 après le programme présentaient une réduction du risque de décès dans les trois années suivantes. De plus, la complétion d'au moins 80% des séances programmées était corrélée à une baisse d'environ un tiers de la mortalité. De façon similaire, d'autres travaux ont rapporté une surmortalité chez les patients atteints de FPI qui interrompaient précocement leur programme ou qui n'atteignaient pas de réponse clinique significative à l'entrainement [161].

Dans les essais contrôlés randomisés, les données restent plus limitées. La dernière revue Cochrane [6], regroupant 21 RCTs, suggère une tendance à la réduction du risque de décès en faveur de la RR (OR= 0.40 ; IC95% : 0.14-1.12), sans atteindre la significativité statistique. Plus récemment, Dowman et al.[162], à partir de la combinaison de deux RCTs incluant 182 patients atteints de PID, ont également observé un possible effet protecteur de la réhabilitation sur la survie à 5 ans, mais avec une large incertitude liée à la taille de l'échantillon. Des études de plus grande ampleur restent nécessaires pour confirmer cela.

- **Durabilité des bénéfices**

La question de la persistance des effets de la RR dans les PID demeure encore largement débattue. La majorité des études concordent pour montrer un bénéfice net à court terme, mais celui-ci tend à s'atténuer avec le temps, en particulier chez les patients atteints de FPI. Sur le plan fonctionnel, les gains au TDM6 observés immédiatement après le programme ne sont généralement pas maintenus au-delà de 3 à 6 mois [142, 155, 163, 164], bien que certaines études rapportent une stabilisation relative par rapport au déclin attendu dans l'évolution naturelle de la maladie [141, 163]. La revue Cochrane [6] rapporte une amélioration moyenne de 32m au TDM6 entre 6 et 12 mois après un programme de RR,

dépassant le seuil de pertinence clinique [103], mais cet effet disparaît dans le sous-groupe FPI. Selon Zhao et al.[8], l'amélioration du TDM6 dans les PID fibrosantes atteindrait un pic entre 3 et 6 mois (+43m), avant de décliner progressivement au-delà. Dans la FPI en particulier, le gain serait plus limité et transitoire (+24m à 3 mois, puis moins de 20m après 6 mois). L'essai randomisé de Perez-Bogerd et al.[121] fait exception : après un programme prolongé de six mois, les patients conservaient à un an une amélioration de leur capacité d'exercice et de leur force musculaire, suggérant que la durée et l'intensité de la réhabilitation pourraient conditionner la persistance des effets. Ces disparités pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité des populations étudiées (IPF versus autres PID), la durée et l'intensité des programmes.

Concernant la dyspnée et la qualité de vie, les données semblent plus favorables. Dowman et al.[106] rapportent une réduction modeste mais persistante de la dyspnée jusqu'à 12 mois, particulièrement chez les patients atteints de FPI. De même, des améliorations significatives sont observées sur plusieurs dimensions du CRQ et du SGRQ, en particulier les symptômes et l'impact de la maladie, bien que l'effet sur le domaine « activité » tende à s'atténuer plus rapidement [6]. Ces résultats suggèrent que les composantes éducatives et psychosociales de la RR pourraient contribuer à maintenir une meilleure qualité de vie, même lorsque les bénéfices physiques déclinent. La mise en place de cycles répétés de réhabilitation et de programmes d'entretien à domicile apparaît comme une piste prometteuse pour prolonger les bénéfices au-delà du court terme [165].

- **Mécanismes d'amélioration possible**

Les mécanismes expliquant les bénéfices de la RR dans les PID restent encore imparfaitement compris, mais plusieurs hypothèses physiologiques ont néanmoins émergé, comprenant des améliorations des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et musculosquelettiques (*figure 7*).

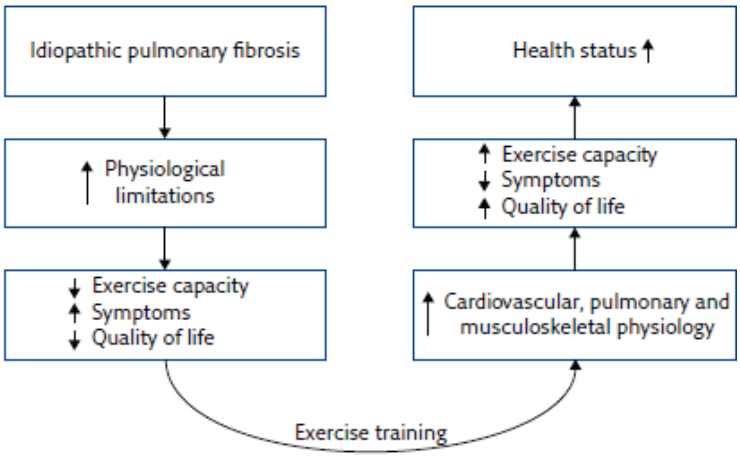


FIGURE 7. Mécanismes d'amélioration possible de la réhabilitation respiratoire dans la fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Vainshelboim [166])

Sur le plan ventilatoire, des travaux ont montré une amélioration de la fonction respiratoire après RR, avec notamment une augmentation du volume courant maximal, corrélée à l'élévation de la VO2 pic [167]. Ces adaptations pourraient résulter d'un schéma ventilatoire plus efficient, induit par la répétition d'efforts à forte demande respiratoire, associée à un assouplissement thoracique et un renforcement des muscles respiratoires. Cette optimisation de la mécanique ventilatoire se traduirait par une diminution de la dyspnée à l'effort et une meilleure tolérance aux activités quotidiennes [166].

L'étude de Keyser et al.[154] apporte un éclairage intéressant en suggérant que l'augmentation de la capacité d'exercice pourrait relever d'adaptations périphériques qualitatives. En effet, leurs travaux, utilisant la spectroscopie proche infrarouge (NIRS), ont montré une amélioration de l'extraction d'oxygène par le muscle squelettique après un entrainement à l'effort sans modification du débit cardiaque, suggérant alors une adaptation bioénergétique du muscle (amélioration de la capacité oxydative et de l'efficacité mitochondriale). Cette adaptation musculaire pourrait jouer un rôle clé dans les gains observés, même si son impact sur la fatigabilité reste encore à explorer.

Enfin, des adaptations cardiovasculaires ont également été rapportées, avec une modification significative d'indices comme la puissance circulatoire maximale, la puissance cardiaque maximale ou encore le travail systolique maximal, contribuant à l'augmentation du VO2 pic [168].

La combinaison de ces mécanismes explique probablement la réduction globale de la perception à l'effort, qui découle alors à la fois d'une amélioration des capacités physiologiques et d'une tolérance accrue à la dyspnée.

- **Facteurs influençant la réponse à la RR**

La RR s'avère globalement efficace dans les PID, avec des bénéfices établis sur la capacité d'exercice, la dyspnée et la qualité de vie. Toutefois, l'ampleur de la réponse peut varier selon les profils de patients. Les données disponibles ne permettent pas encore de déterminer avec certitude si les patients les plus sévères ou ceux qui présentent une désaturation marquée à l'effort tirent autant de bénéfices que les autres, bien que les gains semblent en moyenne plus modestes dans ces sous-groupes [74, 169]. Par ailleurs, les résultats concernant les facteurs prédictifs de réponse demeurent hétérogènes : certaines études suggèrent que les patients moins atteints, avec une fonction pulmonaire relativement préservée, répondent mieux à la réhabilitation [169, 170], tandis que d'autres indiquent que ceux ayant une capacité fonctionnelle plus altérée pourraient obtenir des gains absolus plus importants [141]. Enfin, au-delà des caractéristiques cliniques, la durée et les modalités du programme, ainsi que la motivation et l'adhésion du patient, apparaissent comme des éléments déterminants de la réussite.

Freins et défis de la RR

- **Accessibilité**

L'accessibilité à la RR demeure un enjeu majeur [171], en particulier chez les patients atteints de PID. Malgré les recommandations internationales qui intègrent la RR dans la prise en charge des PID [5], moins de la moitié des patients suivis dans des centres spécialisés y sont effectivement orientés [172]. Plusieurs barrières limitent l'accès aux programmes traditionnels : l'éloignement géographique des structures spécialisées, la nécessité de déplacements fréquents (dans le cas de séjour en hôpital de jour), l'organisation logistique (transport, horaires, disponibilité d'un aidant), le risque d'infection ainsi que la sévérité de la maladie elle-même [172, 173]. Ces contraintes participent à un faible taux de recours et d'adhésion, alors même que la RR constitue parfois l'une des rares interventions thérapeutiques disponibles dans les PID.

Face à ces limites, le développement de modèles alternatifs a pris de l'ampleur, en particulier les programmes à domicile et de télé-réhabilitation. Ces approches visent à améliorer l'accessibilité tout en conservant les bénéfices démontrés de la réhabilitation. Les programmes de RR à domicile reposent généralement sur des exercices prescrits, réalisés en autonomie par le patient [173, 174]. La majorité des données disponibles proviennent de travaux sur des patients atteints de BPCO, où les résultats ont montré que les bénéfices pouvaient être comparable à ceux des programmes conventionnels en centre [173]. En revanche, les résultats préliminaires apparaissent plus inconsistants dans les PID. Ozalevli et al.[175], ont rapporté une amélioration significative de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie après un programme de RR à domicile de 12 semaines. De manière similaire, Amin et al.[174], ont montré que, même dans un contexte de ressource limitées, un programme structuré et non supervisé pouvait induire une amélioration de la capacité fonctionnelle. Toutefois, l'ampleur de l'effet restait modeste : le gain moyen de +15m au TDM6 à 4 semaines demeure inférieur au seuil cliniquement pertinent. Enfin, Holland et al.[155], ont constaté qu'un programme d'exercices à domicile non supervisé, proposé en relais d'une réhabilitation supervisée de 8 semaines, n'empêchait pas la dégradation des paramètres fonctionnels.

Ainsi, si les programmes de RR à domicile représentent une alternative séduisante pour contourner les obstacles logistiques, leur efficacité dans les PID reste moins bien établie que dans la BPCO. Il y a nécessité d'études supplémentaires, spécifiquement dédiées à cette population, afin de mieux en définir les modalités optimales et l'impact à long terme.

La télé-réhabilitation représente une autre modalité émergente. Elle s'appuie sur les technologies de l'information et de la communication pour assurer, à distance, non seulement l'entraînement physique, mais aussi les composantes éducatives et psychosociales habituellement proposées en centre [122, 176]. Les travaux, incluant principalement des patients atteins de BPCO, suggèrent que la télé-réhabilitation est globalement sûre, améliore l'adhésion et procure des bénéfices fonctionnels similaires à ceux de la RR conventionnelle [176]. Chez les patients atteints de PID, les données restent limitées mais prometteuses : deux essais randomisés réalisés dans la FPI ont montré des améliorations significatives de la capacité d'exercice après 8 à 12 semaines de télé-réhabilitation intégrant des exercices d'endurance, de renforcement musculaire et d'entraînement inspiratoire [177, 178].

Toutefois, certaines spécificités des PID soulèvent des précautions. Le risque élevé de désaturation impose l'utilisation systématique d'un oxymètre de pouls lors des séances à distance, et la télé-réhabilitation peut réduire l'accès aux bénéfices psychosociaux liés au soutien des pairs, souvent facilités dans les programmes de groupe en centre [179]. De plus, l'hétérogénéité des modèles proposés, le faible nombre de participants et le manque d'études de grande envergure limitent encore le niveau de preuve. Enfin, la question du coût-efficacité et de l'intégration systématique de ces dispositifs dans les parcours de soins reste à documenter.

- **Hypoxémie d'effort**

Chez les patients atteints de PID, la RR est fréquemment limitée par une hypoxémie sévère à l'effort [5, 180]. Cette contrainte physiopathologique limite la capacité à augmenter l'intensité de l'entraînement, compromettant ainsi l'obtention de bénéfices optimaux de la RR [5, 120, 181]. L'hypoxémie pourrait en effet induire une acidose métabolique précoce, une

majoration de la commande ventilatoire et une dyspnée accrue, réduisant l'efficacité et la tolérance des séances [74]. Dans un essai randomisé incluant 142 patients atteints de PID, moins de la moitié des patients atteignaient une amélioration cliniquement significative du TDM6 après RR [120]. Aussi, dans l'étude de Nakazawa et al. [181], la progression de l'intensité d'exercice n'était possible que chez 40% des patients atteints de PID.

Dans ce contexte, l'administration d'oxygène au cours de l'exercice est largement utilisée en pratique clinique afin de sécuriser l'entraînement, limiter la désaturation et de permettre un effort plus intense. Les recommandations internationales (ATS/ERS) préconisent d'administrer de l'oxygène en cas d'hypoxémie de repos ou d'effort [182]. Plusieurs études expérimentales ont montré que l'oxygénothérapie aiguë à l'effort améliorait la distance parcourue au TDM6, la tolérance à l'effort, la dyspnée perçue et la fatigue musculaire. Ces bénéfices semblent liés à une meilleure oxygénation périphérique et musculaire, une réduction du travail ventilatoire et une diminution des contraintes inspiratoires [183-186].

Cependant, malgré ces effets physiologiques encourageants, l'efficacité réelle de l'oxygénothérapie standard pour optimiser les résultats de la RR reste débattue [182]. Les systèmes classiques de délivrance d'oxygène, essentiellement les canules nasales à faible débit (2-6 L/min), apparaissent souvent insuffisants pour corriger la désaturation sévère observée à l'effort dans les PID [9]. Ainsi, une proportion importante de patients reste hypoxémique à l'effort malgré la supplémentation, traduisant un besoin de débits plus élevés pour répondre aux contraintes physiologiques de l'exercice. Or, les canules nasales classiques ne permettent généralement pas de couvrir ces besoins : leur débit maximal reste inférieur au flux inspiratoire des patients en effort [9, 187], entraînant une dilution de la FiO_2 [188] et une correction incomplète de l'hypoxémie [189]. A cela s'ajoutent les limites pratiques liées à l'administration d'un oxygène sec et non conditionné, souvent mal toléré en raison d'une sécheresse nasale, d'irritation ou de croûte muqueuses [190], pouvant même majorer la résistance des voies aériennes [191, 192]. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de développer de nouvelles stratégies afin d'optimiser les résultats de la RR chez les patients atteints de PID.

Ce qu'il faut retenir

- La RR est une approche multidisciplinaire et personnalisée visant à améliorer la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de maladies pulmonaire chronique, dont les PID.
- Elle s'appuie sur une évaluation complète (fonctionnelle, clinique, psychologique et sociale) permettant d'adapter le programme d'entraînement, d'éducation et de soutient au profil du patient.
- L'entraînement aérobie constitue la base de la RR : il améliore la capacité d'exercice et la qualité de vie.
- Le renforcement musculaire et les exercices respiratoires complètent l'endurance pour maintenir la force, réduire la dyspnée et favoriser l'autonomie fonctionnelle.
- Les composantes éducatives, nutritionnelles et psychologiques sont essentielles pour renforcer l'adhésion, prévenir la dénutrition et améliorer le bien-être global.
- Les bénéfices démontrés incluent une amélioration significative de la distance au test de marche de 6 minutes, du VO_2 pic, et une meilleure qualité de vie.
- Les effets reposent sur des adaptations ventilatoires, musculaires et cardiovasculaires améliorant l'efficacité respiratoire et la tolérance à l'effort.
- Les gains diminuent après 3 à 6 mois, d'où l'intérêt de programmes d'entretien ou répétés.
- La majorité des protocoles actuels proviennent des modèles développés pour la BPCO, sans prise en compte de spécificités physiopathologiques des PID, soulignant la nécessité d'approches mieux adaptées et optimisées.
- L'hypoxémie d'effort constitue une limite majeure à l'intensité de l'entraînement. L'oxygénothérapie conventionnelle reste souvent insuffisante, ce qui justifie le développement de nouvelles stratégies pour optimiser l'efficacité de la RR.

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE À HAUT DÉBIT

Le haut débit (HD) est une modalité de soutien respiratoire non invasif qui délivre, via une canule nasale spécifique, un flux constant d'air ou d'air enrichi en oxygène selon les besoins, chauffé et humidifié, à un débit compris entre 20 et 70L/min [193-195]. Ce système associe un mélangeur air/oxygène, un humidificateur et un circuit chauffé permettant d'administrer des FiO2 comprises entre 0.21 et 1.0 de manière précise [11]. Initialement développé en soins intensifs pour la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë [193, 194], l'HD apparait désormais comme une stratégie prometteuse dans les PID, en particulier pour surmonter les limites de l'oxygénothérapie standard, avec des bénéfices physiologiques particulièrement pertinent pour cette population.

Effets physiologiques du haut débit

- **Meilleur contrôle de la FiO2**

Un des atouts physiologiques majeurs de l'HD réside dans sa capacité à garantir une fraction inspirée en oxygène (FiO2) plus stable et plus proche de la valeur prescrite que ne le permettent les dispositifs d'oxygénothérapie conventionnelle [196-198]. En effet, lorsque la demande ventilatoire du patient excède le débit fourni par les systèmes classiques, celui-ci complète son inspiration par de l'air atmosphérique, entraînant alors une dilution de la FiO2 réellement inspirée. Le HD contourne cette limite grâce à l'administration de débits élevés permettant de couvrir la demande ventilatoire et de minimiser l'entraînement d'air ambiant. Ainsi la FiO2 mesurée tend à se rapprocher de manière fiable de la FiO2 prescrite dès lors que le débit délivré dépasse le débit inspiratoire de pointe du patient [10, 187]. Ce contrôle optimisé de la FiO2 est particulièrement pertinent dans les PID, où les désaturations sévères et rapides à l'effort nécessitant des apports élevés et continue en oxygène.

- **Conditionnement des gaz**

L'un des éléments fondamentaux du HD est le conditionnement des gaz délivrés. En effet, les débits élevés fournis par ce dispositif ne seraient pas tolérables en l'absence d'un réchauffement et d'une humidification active, indispensables pour reproduire les conditions physiologiques d'hygrométrie dans les voies aériennes supérieurs [10], où l'air inspiré atteint à la « frontière de saturation isothermique », une température de 37°C, une humidité relative de 100% et une humidité absolue d'environ 44 mg H_2O/L [199].

Cette restitution des conditions physiologiques présente plusieurs bénéfices. D'une part, elle contribue à maintenir l'intégrité de la muqueuse respiratoire et favorise la clairance muco-ciliaire, en évitant l'assèchement des sécrétions trachéo-bronchiques et en réduisant ainsi le risque d'obstruction ou d'atélectasie [200, 201]. D'autre part, en s'opposant aux effets délétères de l'air froid et sec, le conditionnement actif des gaz limite la survenue de bronchoconstriction réflexe et diminue les résistances inspiratoires des voies aériennes supérieures [191], améliorant ainsi le confort respiratoire.

- **Lavage de l'espace mort anatomique**

L'HD induit un phénomène de « lavage-rinçage » [10] de l'espace mort des voies aériennes supérieures. Le flux continu de gaz à haut débit permet de « chasser » rapidement le gaz expiré riche en CO_2 et de limiter sa ré-inhalation au cycle suivant [10, 202, 203]. Ce mécanisme, dépendant de débit administré (*figure 8*), a été clairement mis en évidence par des études de modélisation [202] et d'imagerie scintigraphique [203], montrant une clairance du CO_2 extrêmement rapide où l'augmentation du débit d'1L/min se traduit par un gain d'environ 1.8ml/s de volume rincé [202]. L'augmentation de débit de 15 à 45 L/min permettait une réduction de l'espace mort de 20 à 60 mL, accompagnée d'une baisse de la ré-inhalation de CO_2 d'environ 1 à 3 mL par cycle respiratoire [203].

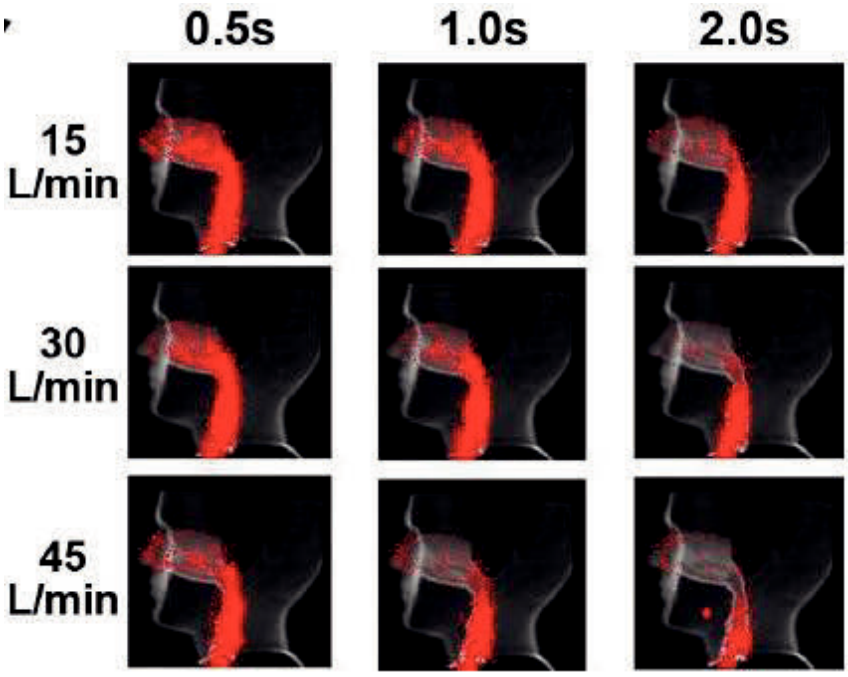


FIGURE 8. Effet du débit sur la vitesse de rinçage de l'espace mort (d'après moller et al. [202])

Images latérales obtenues par caméra gamma montrant la distribution du gaz traceur au krypton-81m dans les voies aériennes supérieures, superposées à une coupe sagittale de scanner. Les séries d'images illustrent la clairance du gaz traceur à 0,5, 1,0 et 2,0 secondes pour des débits de 15, 30 et 45 L/min. On observe que le rinçage de l'espace mort est plus rapide et plus complet à mesure que le débit augmente, indiquant un effet dépendant du débit sur l'efficacité du lavage des voies aériennes supérieures

L'efficacité de ce lavage se traduit cliniquement par une réduction mesurable de la pression artérielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$). Dans l'étude de Bräunlich et al. [204], une diminution significative de la $PaCO_2$ a été observé après 8h d'HD (20l/min), de 0,69 ± 0,2 kPa (soit environ −9,9 %) chez des patients BPCO et de 0,47 ± 0,34 kPa (−6,1 %) chez des patients atteints de FPI. Une autre étude du même groupe, menée chez 25 patients atteints de PID avancées avec hypercapnie, a confirmé cet effet en montrant également une réduction significative de la $PaCO_2$ après quelques heures d'exposition à l'HD [205].

- **Pression expiratoire positive**

Bien que l'HD soit un système en circuit ouvert, les études ont démontré qu'il est capable de générer une pression positive expiratoire (PEP) pharyngée [206-208]. Ce phénomène résulte de la résistance créée par le flux continu délivré dans les voies aériennes supérieurs, contre lequel le patient doit expirer. L'intensité de cet effet reste modeste mais mesurable,

généralement comprise entre 2 et 7 cmH2O selon les conditions d'utilisation et dépendante de plusieurs facteurs : le débit appliqué, la présence ou non de fuite buccale, la taille des canules et la conformation anatomique du nasopharynx et des cavités nasales du patient [206-208]. Il a été montré qu'une augmentation de 10 L/min de débit entraînant en moyenne une élévation de la PEP d'environ 1 cmH_2O et que la fermeture de la bouche pouvait majorer cette pression d'environ 2 cmH_2O [207].

Cet effet PEP, bien que faible comparé à celui obtenu sous ventilation non invasive, peut avoir des conséquences physiologiques significatives. Corley et al. [209] ont montré, chez des patients opérés de chirurgie cardiaque, qu'un niveau de pression pharyngée moyen de 2,7 ± 1,2 cmH_2O sous OHD s'accompagnait d'une augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration de +26 %, objectivée par tomographie par impédance électrique. Cette augmentation du volume pulmonaire pourrait traduire un recrutement alvéolaire réel, qui contribue à améliorer l'oxygénation (augmentation du rapport PaO_2/FiO_2). Dans les PID, Bräunlich et al. [204, 205] ont observé que l'HD entraînait une élévation significative des pressions moyennes dans les voies aériennes.

- **Pattern et travail respiratoire**

L'HD modifie de manière significative le pattern ventilatoire. L'un des effets les plus courants rapportés dans la littérature est la réduction de la FR et de la VE, observée aussi bien chez les individus sains [204, 210], que chez les patients BPCO [196, 204, 211-213] ou PID [204, 205]. Bräunlich et al.[204] ont montré, chez des patients atteints de FPI au repos, que l'HD entraînait une réduction significative de la FR (−2,6 ± 1,5 cycles/min, soit environ −13 %) et de la VE (−1,5 ± 1,4 L/min, soit −14 %), sans modification du VC. Ces résultats suggèrent une amélioration de l'efficacité ventilatoire qui repose en grande partie sur le lavage de l'espace mort anatomique, ce phénomène induisant une diminution de la commande ventilatoire et ainsi une baisse de la fréquence respiratoire [204]. Il y aurait en fait un cercle vertueux où la réduction de la fréquence respiratoire augmente encore l'efficacité du rinçage de l'espace mort, renforçant ainsi l'amélioration des échanges gazeux et la diminution du travail respiratoire [211].

Chez des patients en insuffisance respiratoire, la pression expiratoire positive générée par l’HD et l’augmentation de la résistance expiratoire contribuaient également à prolonger l’expiration et à augmenter le temps expiratoire (Te), favorisant la diminution de la fréquence respiratoire et la synchronisation thoraco-abdominale [214, 215]. Cette meilleure synchronie s’accompagne d’une réduction de la charge imposée aux muscles inspiratoires. De plus, l’humidification et le réchauffement des gaz limitent les résistances inspiratoires et participent à l’allègement du travail respiratoire [10].

➞ Ainsi, l’HD combine plusieurs mécanismes physiologiques complémentaires (meilleur contrôle de la FiO2, conditionnement optimal des gaz, lavage de l’espace mort, génération d’une pression expiratoire positive et modulation du pattern ventilatoire) qui concourent à réduire le travail respiratoire et à améliorer l’efficacité des échanges gazeux. L’HD favorise également une meilleure distribution des volumes pulmonaires (répartition plus homogène), améliore les rapports ventilation/perfusion et contribue à une amélioration de l’oxygénation. Sa simplicité d’utilisation, son excellente tolérance et le confort qu’il procure au patient en font une modalité particulièrement adaptée à la prise en charge de l’insuffisance respiratoire [10, 11].

L’ensemble de ces mécanismes interconnectés est synthétisé dans la *figure 9*, qui illustre la manière dont le haut débit participe à optimiser la mécanique ventilatoire, l’oxygénation et, potentiellement, le pronostic clinique.

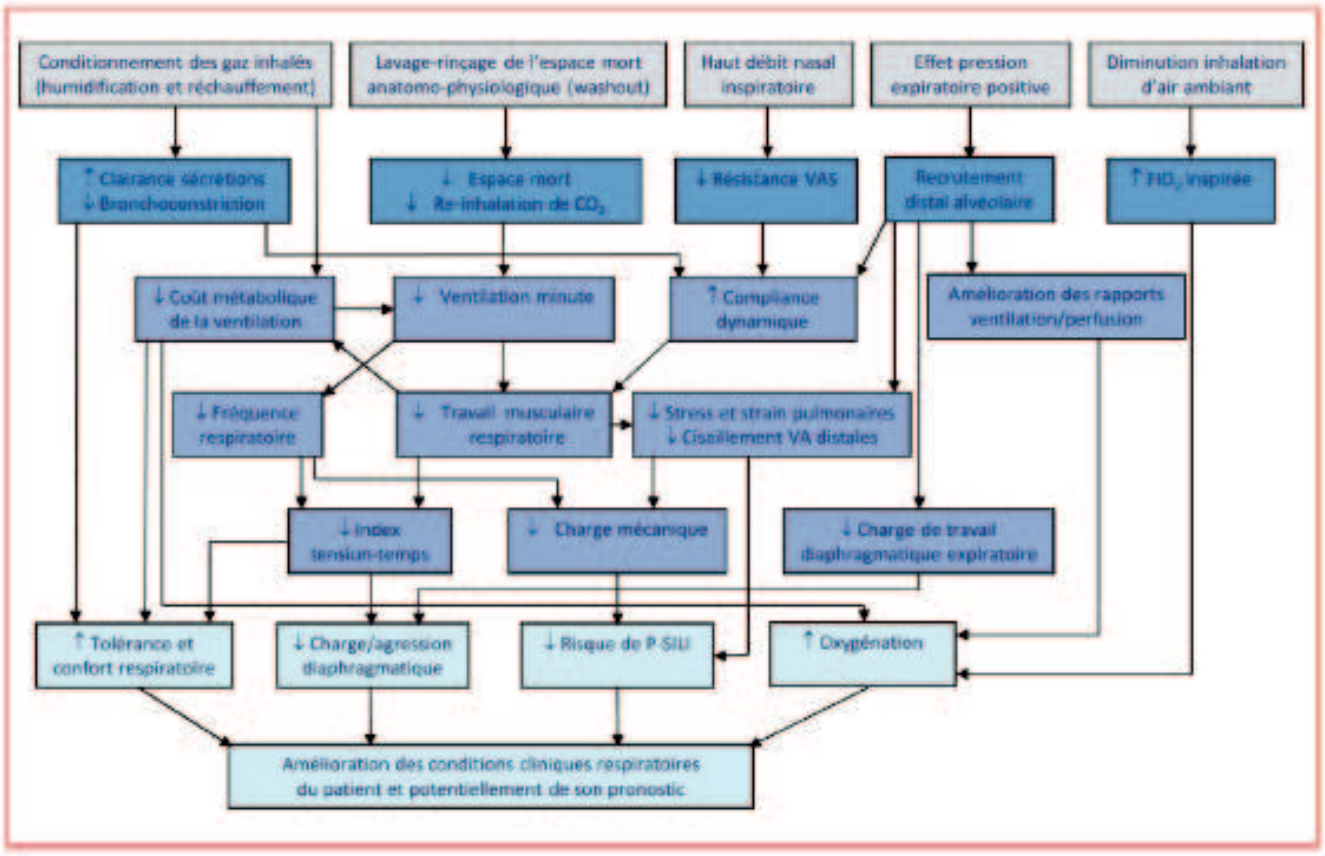


FIGURE 9. Mécanismes physiologiques du haut débit (D'après Girault et al. [10])

Définition des abréviations : CO_2 : carbon dioxide (dioxide de carbone) ; FiO_2 : fraction of inspired oxygen (fraction d'oxygène inspirée) ; P-SILI : patient self-inflicted lung injury (lésion pulmonaire auto-infligée par le patient) ; VAS : voie aériennes supérieures ; VA : voies aériennes

L'oxygénothérapie à haut débit à l'effort chez les PID

L'impact de l'OHD au cours de l'effort chez les patients atteints de PID n'a été exploré que récemment et dans un nombre encore limité d'études cliniques. La toute première, conduite par Suzuki et al [216] en 2020 n'avait pas montré de bénéfice clair de l'OHD (50L/min, FiO_2 0.5) par rapport au masque de Venturi délivrant la même FiO_2, que ce soit sur le temps d'endurance ou sur la dyspnée. Toutefois, des résultats plus encourageants ont ensuite été rapportés par d'autres équipes.

Al Chikhanie et al. [189], ont montré que l'OHD prolongeait significativement le temps d'endurance par rapport à l'oxygénothérapie standard (4L/min via canules nasales). L'amélioration s'accompagnait d'une dyspnée réduite à iso-temps. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée par le fait que l'oxygénothérapie standard utilisée n'a pas permis de corriger l'hypoxémie induite par l'effort. L'amélioration constatée pourrait ainsi refléter avant tout une meilleure correction de la désaturation sous OHD, rendant difficile d'attribuer spécifiquement ces bénéfices à l'effet du haut débit.

Deux autres études, menées par Harada et al. [217] et Badenes-Bonet et al.[218], ont utilisé le masque de Venturi comme comparateur, de façon à délivrer une FiO_2 identique entre l'OHD et l'oxygénothérapie conventionnelle. Toutes deux ont montré une amélioration significative du temps d'endurance avec l'OHD que la correction de l'hypoxémie soit finalement équivalente entre les 2 conditions [218] ou meilleure sous $NHFO_2$ [217].

Plus récemment, Yanagita et al.[219], ont apporté un éclairage complémentaire en distinguant l'effet du HD seul (sans oxygène supplémentaire) de celui de l'OHD. Leurs résultats indiquent que le HD, en l'absence de supplémentation en O2, n'améliore pas la tolérance à l'effort, tandis que l'association des deux se traduit par un gain significatif de l'endurance et une réduction de la dyspnée.

Au final, ces données suggèrent que l'OHD semble capable d'améliorer la tolérance à l'effort et limite la désaturation à l'exercice chez les patients atteints de PID. Cependant, elles ne permettent pas de déterminer avec précision la part respective des mécanismes en jeu : bénéfices liés au HD lui-même, à l'apport accru en oxygène ou à la combinaison des deux.

C'est précisément l'un des questionnements que nous avons voulu explorer dans le cadre de mes travaux de thèse, à travers une étude visant à dissocier l'effet du haut débit de celui de l'oxygénation.

Au-delà de ces évaluations ponctuelles, un autre axe de recherche essentiel réside dans l'utilisation de l'OHD comme outil intégré à la réhabilitation respiratoire. La question centrale est alors de savoir si ce dispositif peut permettre aux patients atteints de PID de s'entraîner à des intensités plus élevées et, par conséquent, d'améliorer de manière plus importante leurs capacités d'exercice que par une prise en charge standard. Cette hypothèse s'appuie également sur deux travaux menés chez des patients atteints de BPCO, suggérant que l'OHD pourrait optimiser les bénéfices de la réhabilitation. Ainsi, Tung et al.[220] ont montré, chez des patients hospitalisés pour exacerbation sévère de BPCO, qu'un programme de réhabilitation associé à l'OHD améliorait davantage la tolérance à l'effort (distance au TDM6), réduisait la dyspnée et tendait à améliorer la qualité de vie par rapport à une réhabilitation conventionnelle. De même, dans un essai multicentrique randomisé incluant des patients BPCO chroniquement hypoxémiques, Vitacca et al.[221] ont rapporté qu'un entraînement à l'exercice sous OHD conduisait à des gains supérieurs sur la distance de marche au TDM6, comparativement à un ré-entrainement sous oxygénothérapie via masque de Venturi (FiO_2 équivalente). Par ailleurs, une proportion plus élevée de patients ayant été entraîné sous OHD atteignait le seuil d'amélioration cliniquement significatif de la performance à l'effort.

Ces observations renforcent l'idée que l'OHD, en améliorant la tolérance ventilatoire et l'oxygénation à l'effort, pourrait constituer un adjuvant précieux à la réhabilitation respiratoire. Évaluer si ces bénéfices peuvent être transposés aux patients atteints de PID, et s'ils permettent d'augmenter l'intensité d'entraînement et les gains fonctionnels associés, représentait ainsi le cœur de mon projet doctoral, un champ d'investigation prometteur susceptible de redéfinir la prise en charge de ces patients.

Ce qu'il faut retenir

- L'OHD délivre, via une canule nasale chauffée et humidifiée, un mélange air/oxygène à un débit élevé (20-70 L/min) et à une FiO_2 précisément contrôlée.

- L'OHD exerce plusieurs effets physiologiques complémentaires :

    - Un contrôle plus stable de la FiO_2, limitant la dilution par l'air ambiant et maintenant une oxygénation plus efficace ;
    - Un conditionnement optimal des gaz (chauffage et humidification) améliorant le confort respiratoire, la clairance muco-ciliaire et la tolérance aux débits élevés ;
    - Un lavage de l'espace mort anatomique, réduisant la ré-inhalation de CO_2 et le travail ventilatoire ;
    - Une pression expiratoire positive modérée, favorisant le recrutement alvéolaire et l'amélioration du rapport ventilation/perfusion ;
    - Une modulation du pattern ventilatoire, caractérisée par une baisse de la fréquence respiratoire et de la ventilation minute.

- Les études récentes chez les patients PID au cours de l'effort montrent que l'OHD peut prolonger le temps d'endurance et réduire la dyspnée, bien que la part respective de débit et de l'apport en oxygène reste à préciser.

- En pratique, l'OHD corrige plus efficacement les désaturations sévères à l'effort que les systèmes standards (canules nasales), souvent incapables de répondre aux besoins ventilatoires de ces patients.

- Ces bénéfices ouvrent la voie à une utilisation de l'OHD pendant la RR des PID, afin de permettre des entraînements à intensité plus élevée, mieux tolérés et potentiellement plus efficaces.

- Les protocoles restent à standardiser : la majorité des données disponibles provient d'études menées chez les patients en insuffisance respiratoire aigüe ou chez des patients atteints de BPCO, soulignent la nécessité d'évaluer spécifiquement l'OHD dans les PID cliniquement stable.

RÉFÉRENCES

1. King Jr, T.E., *Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **172**(3): p. 268-279.
2. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
3. Molgat-Seon, Y., et al., *Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease.* Clin Chest Med, 2019. **40**(2): p. 405-420.
4. Kreuter, M., et al., *Palliative care in interstitial lung disease: living well.* Lancet Respir Med, 2017. **5**(12): p. 968-980.
5. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
6. Dowman, L., et al., *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **2**(2): p. Cd006322.
7. Salazar, J.J., et al., *Characteristics of pulmonary rehabilitation programs and their effects on exercise capacity and health related quality of life (HRQoL) in patients with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis.* Respir Med, 2025. **237**: p. 107936.
8. Zhao, Q., et al., *Effects of exercise training on exercise capacity of patients with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis.* BMC Pulm Med, 2025. **25**(1): p. 356.
9. Johannson, K.A., et al., *Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science.* Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(9): p. 1373-1377.
10. Girault, C., et al., *[Operating principles, physiological effects and practical issues of high-flow nasal oxygen therapy].* Rev Mal Respir, 2022. **39**(5): p. 455-468.
11. Nishimura, M., *High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects.* Respir Care, 2016. **61**(4): p. 529-41.

12. Marillier, M., et al., *Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training.* Front Physiol, 2019. **10**: p. 1590.
13. Panagiotou, M., V. Polychronopoulos, and C. Strange, *Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease.* Chron Respir Dis, 2016. **13**(2): p. 162-72.
14. Mendes, P., et al., *Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease.* Respirology, 2015. **20**(6): p. 953-9.
15. Hennion, N., et al., *[Idiopathic pulmonary fibrosis].* Med Sci (Paris), 2022. **38**(6-7): p. 579-584.
16. Cottin, V., et al., *[Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinico-pathological entities, and diagnosis].* Rev Mal Respir, 2004. **21**(2 Pt 1): p. 299-318.
17. Liebow, A., *The interstitial pneumonias.* Frontiers of pulmonary radiology, 1969: p. 102-141.
18. Ryerson, C.J., et al., *Update of the International Multidisciplinary Classification of the Interstitial Pneumonias: An ERS/ATS Statement.* Eur Respir J, 2025.
19. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
20. Fujimoto, H., T. Kobayashi, and A. Azuma, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis.* Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015. **9**(Suppl 1): p. 179-185.
21. Martinez, F.J., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis.* Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17074.
22. Duchemann, B., et al., *Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris.* Eur Respir J, 2017. **50**(2).
23. Hutchinson, J., et al., *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.* Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 795-806.
24. Kim, H.J., D. Perlman, and R. Tomic, *Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med, 2015. **109**(6): p. 661-70.
25. Baumgartner, K.B., et al., *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 242-8.

26. Prasad, J., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: an Australian perspective.* Intern Med J, 2016. **46**(6): p. 663-8.
27. Meltzer, E.B. and P.W. Noble, *Idiopathic pulmonary fibrosis.* Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 8.
28. Raghu, G., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2022. **205**(9): p. e18-e47.
29. Nasser, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study).* Eur Respir J, 2021. **57**(2).
30. Wijsenbeek, M., et al., *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management.* Curr Med Res Opin, 2019. **35**(11): p. 2015-2024.
31. Duman, D., *Progressive pulmonary fibrosis (PPF).* Tuberk Toraks, 2022. **70**(4): p. 375-381.
32. Rajan, S.K., et al., *Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement.* Eur Respir J, 2023. **61**(3).
33. Dhooria, S., et al., *Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects.* PLoS One, 2018. **13**(2): p. e0191938.
34. ATS/ERS, *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
35. Cottin, V. and C. Valenzuela, *Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin.* Presse Med, 2020. **49**(2): p. 104021.
36. King, T.E., Jr., *Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(3): p. 268-79.
37. Cottin, V., et al., *French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2021 update. Full-length version.* Respir Med Res, 2023. **83**: p. 100948.

38. Raghu, G., et al., *The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study.* Chest, 1999. **116**(5): p. 1168-74.
39. Hunninghake, G.W., et al., *Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(2): p. 193-6.
40. Kondoh, Y., et al., *Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment.* Respirology, 2013. **18**(5): p. 820-6.
41. Cottin, V., et al., *Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity.* Eur Respir J, 2005. **26**(4): p. 586-93.
42. Ryerson, C.J., et al., *Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest, 2013. **144**(1): p. 234-240.
43. Wells, A.U., S. Ward, and D. Cramer, *Pulmonary function testing*, in *Diffuse lung disease: a practical approach*. 2011, Springer. p. 71-84.
44. Paterniti, M.O., et al., *Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(9): p. 1395-1402.
45. Jegal, Y., et al., *Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(6): p. 639-44.
46. Flaherty, K.R., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 803-9.
47. Reynolds, H.Y., *Use of bronchoalveolar lavage in humans--past necessity and future imperative.* Lung, 2000. **178**(5): p. 271-93.
48. Baughman, R.P. and M. Drent, *Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease.* Clin Chest Med, 2001. **22**(2): p. 331-41.
49. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. e44-e68.
50. Raj, R., et al., *Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases.* Chest, 2017. **151**(5): p. 1131-1140.

51. Hutchinson, J.P., et al., *In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(10): p. 1161-7.
52. Hutchinson, J.P., et al., *Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008.* Eur Respir J, 2016. **48**(5): p. 1453-1461.
53. Ravaglia, C., et al., *Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature.* Respiration, 2016. **91**(3): p. 215-27.
54. Tomassetti, S., et al., *Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(7): p. 745-52.
55. Jo, H.E., et al., *Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service.* Respirology, 2016. **21**(8): p. 1438-1444.
56. Flaherty, K.R., et al., *Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis?* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(8): p. 904-10.
57. Javaheri, S. and L. Sicilian, *Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease.* Thorax, 1992. **47**(2): p. 93-7.
58. Agustí, A.G., et al., *Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(2): p. 219-25.
59. Zangiabadi, A., C.G. De Pasquale, and D. Sajkov, *Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease.* Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 739674.
60. Andersen, C.U., et al., *Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test.* Respir Med, 2012. **106**(6): p. 875-82.
61. Kolb, T.M. and P.M. Hassoun, *Right ventricular dysfunction in chronic lung disease.* Cardiol Clin, 2012. **30**(2): p. 243-56.
62. Molgat-Seon, Y., et al., *Patterns of cardiopulmonary response to exercise in.* Clinical Exercise Testing, 2018. **80**: p. 128.
63. Hamer, J., *CAUSE OF LOW ARTERIAL OXYGEN SATURATION IN PULMONARY FIBROSIS.* Thorax, 1964. **19**(6): p. 507-14.

64. Du Plessis, J.P., et al., *Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD.* Respirology, 2018. **23**(4): p. 392-398.
65. Agusti, A.G., et al., *Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir J, 1988. **1**(6): p. 510-6.
66. Dempsey, J.A. and P.D. Wagner, *Exercise-induced arterial hypoxemia.* J Appl Physiol (1985), 1999. **87**(6): p. 1997-2006.
67. Faisal, A., et al., *Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(3): p. 299-309.
68. Degani-Costa, L.H., et al., *Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease.* Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 738-49.
69. Parker, C., M. Fitzpatrick, and D. O'Donnell, *Physiology of interstitial lung disease.* Interstitial lung disease, 2011. **5**: p. 61-84.
70. Marciniuk, D.D., et al., *Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease.* J Appl Physiol (1985), 1994. **77**(2): p. 963-73.
71. Baughman, R.P., M. Gerson, and C.H. Bosken, *Right and left ventricular function at rest and with exercise in patients with sarcoidosis.* Chest, 1984. **85**(3): p. 301-6.
72. Mendoza, L., et al., *Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia.* Respirology, 2014. **19**(1): p. 138-43.
73. Watanabe, F., et al., *Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia.* Respir Med, 2013. **107**(4): p. 622-8.
74. Kozu, R., et al., *Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease.* Respiration, 2011. **81**(3): p. 196-205.
75. Nishiyama, O., et al., *Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest, 2005. **127**(6): p. 2028-33.
76. O'Donnell, D.E., L.K. Chau, and K.A. Webb, *Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease.* J Appl Physiol (1985), 1998. **84**(6): p. 2000-9.
77. Guler, S.A. and T.J. Corte, *Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress.* Clin Chest Med, 2021. **42**(2): p. 229-239.

78. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
79. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
80. Costabel, U., et al., *Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS.* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(2): p. 178-85.
81. Flaherty, K.R., et al., *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.* N Engl J Med, 2019. **381**(18): p. 1718-1727.
82. Rozenberg, D., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review of Disease, Pharmacological, and Nonpharmacological Strategies With a Focus on Symptoms, Function, and Health-Related Quality of Life.* J Pain Symptom Manage, 2020. **59**(6): p. 1362-1378.
83. Richeldi, L., et al., *Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* N Engl J Med, 2025. **392**(22): p. 2193-2202.
84. Maher, T.M., et al., *Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis.* N Engl J Med, 2025. **392**(22): p. 2203-2214.
85. George, P.M., et al., *Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis.* Lancet Respir Med, 2019. **7**(3): p. 271-282.
86. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
87. Thabut, G., et al., *Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis.* Ann Intern Med, 2009. **151**(11): p. 767-74.
88. Bell, E.C., et al., *Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review.* Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
89. Kvale, P., W. Conway, and E. Coates, *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial.* Ann Intern Med, 1980. **93**(3): p. 391-398.

90. Morisset, J., C.J. Ryerson, and K.A. Johannson, *Oxygen Prescription in Interstitial Lung Disease: 2.5 Billion Years in the Making.* Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(12): p. 1755-1756.
91. Frank, R.C., et al., *Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit?* Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 269-70.
92. Duck, A., et al., *Perceptions, experiences and needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* J Adv Nurs, 2015. **71**(5): p. 1055-65.
93. Belkin, A., K. Albright, and J.J. Swigris, *A qualitative study of informal caregivers' perspectives on the effects of idiopathic pulmonary fibrosis.* BMJ Open Respir Res, 2014. **1**(1): p. e000007.
94. Holland, A.E., et al., *Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report.* Ann Am Thorac Soc, 2021. **18**(5): p. e12-e29.
95. Mendes, R.G., et al., *Exercise-Based Pulmonary Rehabilitation for Interstitial Lung Diseases: A Review of Components, Prescription, Efficacy, and Safety.* Front Rehabil Sci, 2021. **2**: p. 744102.
96. Molgat-Seon, Y., et al., *Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Interstitial Lung Disease.* Front Physiol, 2020. **11**: p. 832.
97. Miki, K., et al., *Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med, 2003. **97**(5): p. 482-90.
98. Fell, C.D., et al., *The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(5): p. 402-7.
99. Nakazawa, A., N.S. Cox, and A.E. Holland, *Current best practice in rehabilitation in interstitial lung disease.* Ther Adv Respir Dis, 2017. **11**(2): p. 115-128.
100. Singh, S.J., et al., *An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease.* Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1447-78.
101. Eaton, T., et al., *Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(10): p. 1150-7.
102. Jenkins, S. and N.M. Cecins, *Six-minute walk test in pulmonary rehabilitation: do all patients need a practice test?* Respirology, 2010. **15**(8): p. 1192-6.

103. Holland, A.E., et al., *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease.* Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1428-46.

104. Guyatt, G.H., et al., *A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease.* Thorax, 1987. **42**(10): p. 773-8.

105. Jones, P.W., et al., *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.* Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(6): p. 1321-7.

106. Dowman, L., C.J. Hill, and A.E. Holland, *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. Cd006322.

107. Yorke, J., P.W. Jones, and J.J. Swigris, *Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire.* Thorax, 2010. **65**(10): p. 921-6.

108. Patel, A.S., et al., *The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire.* Thorax, 2012. **67**(9): p. 804-10.

109. Swigris, J.J., et al., *Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives.* Health Qual Life Outcomes, 2005. **3**: p. 61.

110. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion.* Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.

111. Mahler, D.A. and C.K. Wells, *Evaluation of clinical methods for rating dyspnea.* Chest, 1988. **93**(3): p. 580-6.

112. Kaplan, R.M., et al., *Self-efficacy expectations predict survival for patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Health Psychol, 1994. **13**(4): p. 366-8.

113. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale.* Acta Psychiatr Scand, 1983. **67**(6): p. 361-70.

114. Brink, T.L., et al., *Screening tests for geriatric depression.* Clinical gerontologist, 1982. **1**(1): p. 37-43.

115. Spitzer, R.L., et al., *A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7.* Arch Intern Med, 2006. **166**(10): p. 1092-7.

116. Garber, C.E., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal,*

and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(7): p. 1334-59.

117. Sabapathy, S., et al., *Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2004. **59**(12): p. 1026-31.

118. Kortianou, E.A., et al., *Effectiveness of Interval Exercise Training in Patients with COPD.* Cardiopulm Phys Ther J, 2010. **21**(3): p. 12-9.

119. Nikoletou, D., et al., *Comparison of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: a randomised controlled pilot feasibility trial.* BMJ Open, 2023. **13**(8): p. e066609.

120. Dowman, L.M., et al., *The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial.* Thorax, 2017. **72**(7): p. 610-619.

121. Perez-Bogerd, S., et al., *Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial.* Respir Res, 2018. **19**(1): p. 182.

122. Lin, C.-H., et al., *Guideline of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease.* Rehabilitation Practice and Science, 2025. **2025**(2): p. 5.

123. Shen, L., et al., *New pulmonary rehabilitation exercise for pulmonary fibrosis to improve the pulmonary function and quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized control trial.* Ann Palliat Med, 2021. **10**(7): p. 7289-7297.

124. Ammous, O., et al., *Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).* Cochrane Database Syst Rev, 2023. **1**(1): p. Cd013778.

125. Fan, J., et al., *Effect of breathing exercises on patients with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis.* Qual Life Res, 2024. **33**(9): p. 2335-2347.

126. Lee, J.Y.T., et al., *Self-management interventions for people with pulmonary fibrosis: a scoping review.* Eur Respir Rev, 2023. **32**(170).

127. Rodrigues, G., et al., *Functional status following pulmonary rehabilitation in people with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis.* Chron Respir Dis, 2024. **21**: p. 14799731241255138.

128. Holland, A.E., et al., *Be honest and help me prepare for the future: What people with interstitial lung disease want from education in pulmonary rehabilitation.* Chron Respir Dis, 2015. **12**(2): p. 93-101.
129. Garvey, C., *Interstitial lung disease and pulmonary rehabilitation.* J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010. **30**(3): p. 141-6.
130. Holland, A.E., A. Watson, and I. Glaspole, *Comprehensive pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: A consensus approach to identify core education topics.* Patient Educ Couns, 2019. **102**(6): p. 1125-1130.
131. Alakhras, M., et al., *Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest, 2007. **131**(5): p. 1448-53.
132. Kim, J.H., et al., *Clinical predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis.* Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012. **73**(3): p. 162-8.
133. Jouneau, S., et al., *What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center.* Nutrition, 2019. **62**: p. 115-121.
134. Nakatsuka, Y., et al., *The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients.* Respiration, 2018. **96**(4): p. 338-347.
135. Perelas, A., et al., *Choice of antifibrotic medication and disease severity predict weight loss in idiopathic pulmonary fibrosis.* Pulm Pharmacol Ther, 2019. **59**: p. 101839.
136. Comes, A., et al., *Association of BMI and Change in Weight With Mortality in Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease.* Chest, 2022. **161**(5): p. 1320-1329.
137. Lopes, J., et al., *Skeletal muscle function in malnutrition.* Am J Clin Nutr, 1982. **36**(4): p. 602-10.
138. Rinaldi, S., et al., *Exercise capacity and its relationship with body composition and nutrition status in patients with interstitial lung disease.* Nutr Clin Pract, 2021. **36**(4): p. 891-898.
139. Pison, C.M., et al., *Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial.* Thorax, 2011. **66**(11): p. 953-60.
140. Holland, A.E., et al., *Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease.* Respirology, 2014. **19**(8): p. 1215-21.

141. Ryerson, C.J., et al., *Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study.* Respir Med, 2014. **108**(1): p. 203-10.

142. Jarosch, I., et al., *Short-Term Effects of Comprehensive Pulmonary Rehabilitation and its Maintenance in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Controlled Trial.* J Clin Med, 2020. **9**(5).

143. Huppmann, P., et al., *Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease.* Eur Respir J, 2013. **42**(2): p. 444-53.

144. Vainshelboim, B., et al., *Short-Term Improvement in Physical Activity and Body Composition After Supervised Exercise Training Program in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Arch Phys Med Rehabil, 2016. **97**(5): p. 788-97.

145. Kenn, K., R. Gloeckl, and J. Behr, *Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review.* Respiration, 2013. **86**(2): p. 89-99.

146. Burtin, C. and K. Wadell, *The rationale for pulmonary rehabilitation.* ERS Monograph, 2021. **2021**(93): p. 1-10.

147. du Bois, R.M., et al., *6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir J, 2014. **43**(5): p. 1421-9.

148. Caminati, A., et al., *Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med, 2009. **103**(1): p. 117-23.

149. Vainshelboim, B., et al., *Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* J Clin Med, 2016. **5**(8).

150. Puhan, M.A., et al., *The minimal important difference of exercise tests in severe COPD.* Eur Respir J, 2011. **37**(4): p. 784-90.

151. Naz, I., et al., *Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Stage 3 and 4 Sarcoidosis: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.* J Cardiopulm Rehabil Prev, 2018. **38**(2): p. 124-130.

152. De Brandt, J., et al., *Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature.* Chron Respir Dis, 2018. **15**(2): p. 182-219.

153. Jones, P.W., et al., *Minimal clinically important differences in pharmacological trials.* Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(3): p. 250-5.

154. Keyser, R.E., et al., *Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease.* J Cardiopulm Rehabil Prev, 2015. **35**(1): p. 47-55.

155. Holland, A.E., et al., *Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease.* Thorax, 2008. **63**(6): p. 549-54.

156. Strookappe, B., et al., *Benefits of Physical Training in Sarcoidosis.* Lung, 2015. **193**(5): p. 701-8.

157. Jaeschke, R., J. Singer, and G.H. Guyatt, *Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference.* Control Clin Trials, 1989. **10**(4): p. 407-15.

158. Redelmeier, D.A., G.H. Guyatt, and R.S. Goldstein, *Assessing the minimal important difference in symptoms: a comparison of two techniques.* J Clin Epidemiol, 1996. **49**(11): p. 1215-9.

159. Swigris, J.J., et al., *The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF.* Respir Med, 2010. **104**(2): p. 296-304.

160. Guler, S.A., et al., *Survival after inpatient or outpatient pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic interstitial lung disease: a multicentre retrospective cohort study.* Thorax, 2022. **77**(6): p. 589-595.

161. Nolan, C.M., et al., *Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and COPD: A Propensity-Matched Real-World Study.* Chest, 2022. **161**(3): p. 728-737.

162. Dowman, L.M., B. Vainshelboim, and A.E. Holland, *Impact of Pulmonary Rehabilitation on Survival in People With Interstitial Lung Disease.* Chest, 2025. **167**(6): p. 1696-1704.

163. Vainshelboim, B., et al., *Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis.* Lung, 2015. **193**(3): p. 345-54.

164. Cheng, L., et al., *Short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis.* Clin Rehabil, 2018. **32**(10): p. 1299-1307.

165. Zamparelli, S.S., et al., *The Beneficial Impact of Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review of the Current Literature.* J Clin Med, 2024. **13**(7).

166. Vainshelboim, B., *Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis: is it of benefit?* Breathe (Sheff), 2016. **12**(2): p. 130-8.

167. Vainshelboim, B., et al., *Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis.* Respiration, 2014. **88**(5): p. 378-88.

168. Vainshelboim, B., et al., *Supervised exercise training improves exercise cardiovascular function in idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur J Phys Rehabil Med, 2017. **53**(2): p. 209-218.

169. Holland, A.E., et al., *Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.* Respir Med, 2012. **106**(3): p. 429-35.

170. Kozu, R., S. Jenkins, and H. Senjyu, *Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Respirology, 2011. **16**(8): p. 1196-202.

171. Rochester, C.L., et al., *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(11): p. 1373-86.

172. Hoffman, M., et al., *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: Referral and patient experiences.* Chron Respir Dis, 2021. **18**: p. 14799731211046022.

173. Uzzaman, M.N., et al., *Effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation: systematic review and meta-analysis.* Eur Respir Rev, 2022. **31**(165).

174. Amin, R., et al., *Influence of home-based pulmonary rehabilitation program among people with interstitial lung disease: A pre-post study.* Physiother Theory Pract, 2024. **40**(10): p. 2265-2273.

175. Ozalevli, S., et al., *Effect of home-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Multidiscip Respir Med, 2010. **5**(1): p. 31-7.

176. Cox, N.S., et al., *Telerehabilitation for chronic respiratory disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **1**(1): p. Cd013040.

177. Aktan, R., et al., *Effects of home-based telerehabilitation-assisted inspiratory muscle training in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized controlled trial.* Respirology, 2024. **29**(12): p. 1077-1084.

178. Cerdán-de-Las-Heras, J., et al., *Tele-Rehabilitation Program in Idiopathic Pulmonary Fibrosis-A Single-Center Randomized Trial.* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(19).

179. Brighton, L.J., et al., *Remote pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: developing the model using experience-based codesign.* BMJ Open Respir Res, 2024. **11**(1).

180. Curtis, K. and N.S. Hopkinson, *Exercise training in interstitial lung disease: lumping or splitting?* Thorax, 2017. **72**(7): p. 589-590.

181. Nakazawa, A., et al., *Factors predicting progression of exercise training loads in people with interstitial lung disease.* ERJ Open Res, 2019. **5**(4).

182. Jacobs, S.S., et al., *Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2020. **202**(10): p. e121-e141.

183. Dowman, L.M., et al., *Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia.* Respirology, 2017. **22**(5): p. 957-964.

184. Marillier, M., et al., *Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease.* Thorax, 2021. **76**(7): p. 672-680.

185. Schaeffer, M.R., et al., *Neurophysiological mechanisms of exertional dyspnoea in fibrotic interstitial lung disease.* Eur Respir J, 2018. **51**(1).

186. Schaeffer, M.R., et al., *Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease.* Eur Respir J, 2017. **49**(5).

187. Vega, M.L. and L. Pisani, *Nasal high flow oxygen in acute respiratory failure.* Pulmonology, 2021. **27**(3): p. 240-247.

188. Markovitz, G.H., et al., *Effective inspired oxygen concentration measured via transtracheal and oral gas analysis.* Respir Care, 2010. **55**(4): p. 453-9.

189. Al Chikhanie, Y., et al., *The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study.* Respir Med, 2021. **186**: p. 106523.

190. Scanlan, *Medical gas therapy.* Egan's Fundamentals of Respiratory Care, 1999: p. 737-770.

191. Fontanari, P., et al., *Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals.* J Appl Physiol (1985), 1996. **81**(4): p. 1739-43.

192. Fontanari, P., et al., *Nasal eupnoeic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients.* Eur Respir J, 1997. **10**(10): p. 2250-4.

193. Mauri, T., et al., *Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(9): p. 1207-1215.

194. Munshi, L., J. Mancebo, and L.J. Brochard, *Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure.* N Engl J Med, 2022. **387**(18): p. 1688-1698.

195. Schwabbauer, N., et al., *Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV).* BMC Anesthesiol, 2014. **14**: p. 66.

196. Pisani, L., et al., *High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review.* Pulmonology, 2019. **25**(6): p. 348-354.

197. Ritchie, J.E., et al., *Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures.* Anaesth Intensive Care, 2011. **39**(6): p. 1103-10.

198. Chanques, G., et al., *Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study.* Minerva Anestesiol, 2013. **79**(12): p. 1344-55.

199. Branson, R.D. and M.A. Gentile, *Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital?* Respir Care, 2010. **55**(2): p. 209-16; discussion 216.

200. Kilgour, E., et al., *Mucociliary function deteriorates in the clinical range of inspired air temperature and humidity.* Intensive Care Med, 2004. **30**(7): p. 1491-4.

201. Chidekel, A., et al., *The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells.* Pulm Med, 2012. **2012**: p. 380686.
202. Möller, W., et al., *Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models.* J Appl Physiol (1985), 2015. **118**(12): p. 1525-32.
203. Möller, W., et al., *Nasal high flow reduces dead space.* J Appl Physiol (1985), 2017. **122**(1): p. 191-197.
204. Bräunlich, J., et al., *Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients.* Respiration, 2013. **85**(4): p. 319-25.
205. Bräunlich, J., M. Köhler, and H. Wirtz, *Nasal High-Flow (NHF) Improves Ventilation in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD)-A Physiological Study.* J Clin Med, 2023. **12**(18).
206. Parke, R., S. McGuinness, and M. Eccleston, *Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure.* Br J Anaesth, 2009. **103**(6): p. 886-90.
207. Groves, N. and A. Tobin, *High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers.* Aust Crit Care, 2007. **20**(4): p. 126-31.
208. Parke, R.L. and S.P. McGuinness, *Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle.* Respir Care, 2013. **58**(10): p. 1621-4.
209. Corley, A., et al., *Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients.* Br J Anaesth, 2011. **107**(6): p. 998-1004.
210. Mündel, T., et al., *Mechanisms of nasal high flow on ventilation during wakefulness and sleep.* J Appl Physiol (1985), 2013. **114**(8): p. 1058-65.
211. Pinkham, M.I., et al., *Effect of respiratory rate and size of cannula on pressure and dead-space clearance during nasal high flow in patients with COPD and acute respiratory failure.* J Appl Physiol (1985), 2022. **132**(2): p. 553-563.
212. Bräunlich, J., M. Köhler, and H. Wirtz, *Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 1077-85.
213. Fraser, J.F., et al., *Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial.* Thorax, 2016. **71**(8): p. 759-61.

214. Itagaki, T., et al., *Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients.* Respir Care, 2014. **59**(1): p. 70-4.
215. Sztrymf, B., et al., *Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study.* Intensive Care Med, 2011. **37**(11): p. 1780-6.
216. Suzuki, A., et al., *The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial.* BMC Pulm Med, 2020. **20**(1): p. 51.
217. Harada, J., et al., *Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial.* Respirology, 2022. **27**(2): p. 144-151.
218. Badenes-Bonet, D., et al., *Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial.* BMC Pulm Med, 2021. **21**(1): p. 355.
219. Yanagita, Y., et al., *Enhancing exercise tolerance in interstitial lung disease with high-flow nasal cannula oxygen therapy: A randomized crossover trial.* Respirology, 2024. **29**(6): p. 497-504.
220. Tung, L.F., et al., *Effect of high-flow nasal therapy during early pulmonary rehabilitation in patients with severe AECOPD: a randomized controlled study.* Respir Res, 2020. **21**(1): p. 84.
221. Vitacca, M., et al., *High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial.* Phys Ther, 2020. **100**(8): p. 1249-1259.

CHAPITRE 2 :
CONTRIBUTION PERSONNELLE

PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE ET AXES DE RECHERCHE

Les bénéfices de la RR chez les patients atteints de PID sont désormais bien établis. Cependant, les programmes actuellement utilisés reposent largement sur des protocoles issus de la BPCO, sans réelle adaptation aux particularités physiopathologiques des PID notamment l'hypoxémie d'effort précoce, la restriction ventilatoire mais aussi l'altération périphérique musculaire, encore trop peu étudiée et mal connue.

De ce fait, les gains obtenus restent encore modestes et hétérogènes, suggérant que la RR n'est pas encore optimisée pour cette population.

Par ailleurs, la correction de l'hypoxémie à l'effort reste un enjeu majeur. L'oxygénothérapie conventionnelle présente plusieurs limites, et de nouvelles approches, comme l'OHD, apparaissent prometteuses, susceptible de mieux répondre aux besoins ventilatoires et gazeux des patients atteints de PID. Cependant, son utilisation dans le cadre de la RR reste encore peu explorée dans cette population et il y a nécessité d'en comprendre les mécanismes, la tolérance et le potentiel bénéfice clinique.

Ce travail de thèse s'articule autour de deux axes de recherche complémentaires, poursuivant un objectif commun : améliorer et optimiser la RR des patients atteints de PID.

- **Premier axe : Evaluation**

Il vise à établir un état des lieux de connaissances actuelles sur les altérations musculaires dans les PID et sur les effets d'un programme de renforcement musculaire. Cette approche permet d'identifier les mécanismes encore mal compris et les limites des protocoles actuels, afin de dégager des perspectives d'amélioration et de définir les leviers d'action pour optimiser la RR sur le plan musculaire.

- **Deuxième axe : Optimisation**

Il explore le potentiel de l'OHD comme outil complémentaire de la RR, à travers l'étude de ses effets physiologiques et perceptifs, au repos, à l'effort aigu, et enfin au sein d'un programme complet de RR. L'objectif est de déterminer si cette modalité peut renforcer les bénéfices de la RR, notamment en améliorant la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

Travaux réalisés

Pour répondre à ces objectifs, plusieurs études complémentaires ont été menées :

- Une revue de la littérature, établissant un état des lieux des connaissances actuelles sur les facteurs de risque et les preuves de la dysfonction musculaire dans les PID et le rôle bénéfique du réentrainement à l'effort chez ces patients (revue publiée dans *Experimental Physiology*) ;
- Une étude expérimentale visant à évaluer l'intérêt de l'intégration de l'OHD au sein d'un programme de RR et son impact sur la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie du patient avec PID fibrosante (article actuellement en cours de rédaction) ;
- Deux études ancillaires à l'étude principale mentionnée ci-dessus, évaluant les effets physiologiques et perceptuels de l'OHD, à l'effort aigu et au repos, chez le patient avec PID fibrosante et hypoxémie afin de mieux comprendre ses mécanismes d'action (2 articles originaux actuellement soumis pour publication, dont 1 en révision).

Dans la section suivante, ces différents manuscrits seront présentés dans leur ordre d'avancement respectif, afin d'illustrer la progression logique de ce projet doctoral.

MANUSCRITS RÉDIGÉS

Manuscrit N°1

Thivent, S., Neder, J.A., Bernard, A-C., Coudurier, M., Guinot, M., Hérengt, F., Verges, S., & Marillier, M. (2025). Locomotor muscle dysfunction and rehabilitative exercise training in fibrotic interstitial lung disease: Where are we at and where could we go ?. *Experimental Physiology,* 1-20.

Statut du manuscrit : Publié dans *Experimental Physiology*

Ce premier manuscrit s'inscrit dans le premier axe de la thèse, consacré à l'évaluation des connaissances actuelles sur la RR dans les PID. Il s'agit d'une revue narrative portant sur la dysfonction musculaire périphérique, un déterminant clé mais encore insuffisamment exploré de la limitation à l'effort.

Ce travail a permis de dresser un état des lieux critique des données existantes concernant les altérations musculaires, leurs mécanismes et la réponse à l'entraînement physique. En identifiant les lacunes de la littérature et les axes d'amélioration potentiels, il contribue à définir les pistes d'optimisation future de la RR, notamment par une prise en compte plus ciblée de la composante musculaire dans les programmes dédiés aux PID.

Received: 19 December 2024 | Accepted: 23 June 2025

DOI: 10.1113/EP091542

Experimental Physiology Open Access WILEY

REVIEW ARTICLE

Locomotor muscle dysfunction and rehabilitative exercise training in fibrotic interstitial lung disease: Where are we at and where could we go?

Sarah Thivent[1,2] | J. Alberto Neder[3] | Anne-Catherine Bernard[1,3] | Marie Coudurier[1,4] | Michel Guinot[1,4] | Frédéric Hérengt[1,2] | Samuel Verges[1] | Mathieu Marillier[1,3]

[1]Univ. Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, Laboratoire HP2, Grenoble, France

[2]Cardiopulmonary Rehabilitation Centre Dieulefit Santé, Dieulefit, France

[3]Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada

[4]Unité Médicale Sports et Pathologies, Service Hospitalo-Universitaire de Pneumologie-Physiologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Correspondence
Mathieu Marillier, Laboratoire HP2 (INSERM U1300), Université Grenoble Alpes, UM Sport & Pathologies, Hôpital Sud, Avenue de Kimberley, 38434 Echirolles, France.
Email: mmarillier@chu-grenoble.fr

Handling Editor: Damian Bailey

Abstract

Exercise limitation is a cardinal feature of fibrotic interstitial lung disease arising from pulmonary gas exchange, respiratory mechanical and cardio-circulatory abnormalities. More recently, it has been recognized that impairment in locomotor muscle function (e.g., reduced muscle mass/strength or heightened fatigability) might also play a relevant contributory role. Exercise training as part of pulmonary rehabilitation is the most effective intervention to improve exercise tolerance, dyspnoea and quality of life in patients with fibrotic interstitial lung disease. Given that exercise training has modest effects on exertional ventilation, breathing pattern and respiratory muscle performance, improvement in locomotor muscle function is a key target for pulmonary rehabilitation in these patients. In the present narrative review, we initially discuss whether the locomotor muscles of patients might be exposed to negative risk factors. After offering corroboratory evidence on this matter (e.g., oxidative stress, inflammation, hypoxia, physical inactivity and medications), we outline their effects on skeletal muscle mass and functional properties. We finish by addressing the potentially beneficial effects of rehabilitative exercise training on these muscle-centred outcomes, providing perspectives to facilitate or optimize the muscle benefits derived from this intervention. This narrative review, therefore, provides an up-to-date outline of the rationale for rehabilitative approaches focusing on the locomotor muscles in this patient population.

KEYWORDS
exercise training, muscle fatigue, muscle function, pulmonary fibrosis, pulmonary rehabilitation, skeletal muscle

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2025 The Author(s). *Experimental Physiology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of The Physiological Society.

1 | INTRODUCTION

Chronic fibrotic interstitial lung disease (*f*-ILD) is a large group of restrictive ventilatory disorders encompassing >200 aetiologies characterized by a fibrotic destruction of the lung parenchyma. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most devastating aetiology of *f*-ILD, is thought to affect ~3 million people worldwide, with a median survival of 3–5 years when untreated (Martinez et al., 2017). Exercise-induced hypoxaemia, exertional dyspnoea and exercise intolerance are hallmarks of these diseases (Du Plessis et al., 2018; Smyth et al., 2023).

In this context, poor tolerance to physical exercise originates from impaired pulmonary gas exchange, abnormalities in respiratory mechanics and cardio-circulatory abnormalities in this patient population (Agusti et al., 1991; Faisal et al., 2016; Hansen & Wasserman, 1996). However, in addition to the above-mentioned impairments, recent evidence suggests that skeletal muscle dysfunction [such as reduced muscle mass and strength (Mendes et al., 2015) or increased fatigability (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021b)] might play a significant role in exercise limitation in *f*-ILD.

Exercise training, as part of pulmonary rehabilitation (PR), is arguably the most efficient strategy to improve functional exercise capacity, dyspnoea and the quality of life of patients with *f*-ILD (Dowman, Hill et al., 2021). These beneficial effects (in comparison to no PR) are still evident 6–12 months after intervention. Consequently, participation in exercise-based PR is strongly recommended as part of the non-pharmaceutical management of patients with *f*-ILD (Rochester et al., 2023). Beneficial changes in 'respiratory responses', such as peak-exercise ventilation (Holland et al., 2008; Vainshelboim et al., 2014), breathing pattern (Vainshelboim et al., 2014) or static respiratory muscle strength (Zaki et al., 2023), have been reported following rehabilitative exercise training. However, such changes do not seem particularly large and are sometimes inconsistent; for instance, improvement in peak-exercise ventilation averages 7 L/min (Dowman, Hill et al., 2021) and is not always reported (Dale et al., 2014), and the iso-work rate ventilation does not seem to be reduced (Holland et al., 2008; Vainshelboim et al., 2014). It has been suggested that PR might ameliorate the above-mentioned outcomes in *f*-ILD by improving peripheral muscle function (Dowman, Hill et al., 2021), thus representing a key target for such intervention in these patients.

The present narrative review provides an up-to-date outline of the available literature supporting the relevance of skeletal muscle dysfunction and potential beneficial effects of rehabilitative exercise training to counteract these pre-specified abnormalities in *f*-ILD. To achieve these overarching goals, evidence is presented to answer three inter-related questions:

1. What factors might contribute to locomotor muscle dysfunction in *f*-ILD?
2. What is the current evidence for locomotor muscle dysfunction in *f*-ILD?
3. Can rehabilitative exercise training reverse skeletal muscle abnormalities in *f*-ILD?

Highlights

- **What is the topic of this review?**
  This review focuses on risk factors for, recent evidence for, and relevance of locomotor muscle dysfunction in fibrotic interstitial lung disease. It also focuses on the ability of rehabilitative exercise training to counteract these pre-specified abnormalities.
- **What advances does it highlight?**
  We highlight that fibrotic interstitial lung disease is characterized by multiple factors known to promote muscle dysfunction. We then discuss new evidence in favour of locomotor muscle dysfunction and its role in exercise limitation. Finally, we show that the exercise training offered to date minimal, inconsistent gains in muscle strength, emphasizing the need for alternative strategies to facilitate this intervention and combat existing impairments.

We finish by presenting the rationale for different exercise training perspectives targeting the locomotor muscles, addressing a last question: how can the management of locomotor muscle dysfunction be optimized in *f*-ILD? This endeavour might lead to original lines of research.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Inclusion and exclusion criteria

The aim was to examine: (1) evidence for locomotor muscle dysfunction; (2) the effects of exercise training on muscle-centred outcomes; and (3) the potential interests of alternative/adjunct training strategies in managing locomotor muscle dysfunction in *f*-ILD. Studies were considered according to the following main criteria: (1) study of response to acute (a single bout) or structured and repetitive exercise (exercise training); (2) reporting at least one muscle-centred outcome (i.e., mass, strength, endurance or fatigability); and (3) regardless of testing (e.g. isolated muscle vs. whole-body exercise) or assessment (e.g., voluntary vs. evoked muscle strength) methods. The primary focus of this review is idiopathic interstitial pneumonias; evidence from secondary ILD (e.g., advanced fibrotic sarcoidosis) are also presented when deemed relevant. Additional studies are presented when they provide relevant context to this narrative review (e.g., if referring to mechanisms of exercise intolerance in *f*-ILD). Selected studies needed to include original data and be published in English.

2.2 | Search method

A screening of the literature, performed by two reviewers (S.T. and M.M.), examining locomotor muscle function and the influence of exercise training on muscle-centred outcomes in *f*-ILD was conducted up to July 2024 using the PubMed/MEDLINE database. A second screening was conducted in May 2025, coinciding with the revised version of the present narrative review. Our search strategy included: population of interest (interstitial lung disease OR idiopathic interstitial pneumonias OR idiopathic pulmonary fibrosis) AND intervention (exercise OR exercise training OR pulmonary rehabilitation) AND outcomes (muscle function OR muscle mass OR muscle strength OR muscle endurance OR muscle fatigue). This search strategy was complemented by a manual search of potential additional references together with authors' knowledge of the literature.

2.3 | Glossary

This section is intended to provide the non-expert reader with some definitions of key concepts addressed in this narrative review. Muscle atrophy is defined as a decrease in muscle mass occurring when protein degradation exceeds synthesis (Fanzani et al., 2012), whereas sarcopenia refers to a progressive and generalized loss of muscle mass and strength in line with ageing (Cruz-Jentoft et al., 2019). Muscle disuse is the primary process leading to muscle atrophy owing to decreased muscle contractile activity (Nunes et al., 2022). Malnutrition refers to deficiencies (or excesses) in nutrient intake, imbalance of nutrients or impaired nutrient utilization and is typically evidenced by a low body mass index or fat-free mass index in *f*-ILD (Jouneau et al., 2019). Muscle weakness refers to the loss of muscle strength [i.e., the ability of muscles to generate force (Gea et al., 2012)]. Muscle endurance broadly relates to the ability to maintain/repeat submaximal contractions over time, whereas muscle fatigue refers to any decrease in the ability to apply muscular force (or power) caused by exercise (Bigland-Ritchie & Woods, 1984). The term fatigability can be used to normalize the level of muscle fatigue experienced by a subject relative to a given task (Gruet, 2018).

3 | WHAT FACTORS MIGHT CONTRIBUTE TO LOCOMOTOR MUSCLE DYSFUNCTION IN FIBROTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE?

3.1 | Ageing

Except forspecific aetiologies (e.g., sarcoidosis), most patients with *f*-ILD are older adults (Patterson et al., 2017). For instance, the prevalence of IPF increases drastically after 65 years of age (Raghu et al., 2006). It is now well recognized that ageing plays a sizeable role in the deterioration of skeletal muscle mass and function. Indeed, sarcopenia has been largely described as a consequence of loss of muscle fibres, atrophy and reduced reinnervation capacity (in fast-twitch fibres in particular), lower protein content and enzyme activity, changes in neural drive to the muscles, and mitochondrial loss and dysfunction (Cohen et al., 2015; Kostka et al., 2000; Proctor et al., 1998). Such muscle loss seems inevitable (even for exercise-trained people) and accelerates after 50 years of age (Proctor et al., 1998), with a 25%–30% reduction in muscle mass in the seventh decade of life (Maltais et al., 2014).

The decrease in circulating levels of several anabolic hormones [e.g., growth hormone, testosterone, insulin-like growth factor (IGF)-I or dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulphate ester (DHEA-S)] with ageing might also contribute to the abovementioned muscle loss (Guadalupe-Grau et al., 2017; Kostka et al., 2000; Proctor et al., 1998; Valenti et al., 2004). This phenomenon might be particularly relevant in *f*-ILD, because lower levels of IGF-1 and DHEA-S have been reported in patients versus age-matched control subjects (Bloor et al., 2001; Mendoza-Milla et al., 2013).

3.2 | Oxidative stress

A sizeable body of evidence suggests that oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of *f*-ILD, contributing to lung tissue injury and fibrosis (Kinnula et al., 2005; Otoupalova et al., 2020) and correlating with disease severity (Daniil et al., 2008; Matsuzawa et al., 2015). Studies have reported higher levels of reactive oxygen and nitrogen species, leading to lipid peroxidation (Malli et al., 2013; Montuschi et al., 1998; Rahman et al., 1999), protein carbonylation (Rottoli et al., 2005) and enhanced nitrotyrosine [a by-product of protein nitration (Saleh et al., 1997)] production in the lungs of patients versus healthy control subjects. Patients have also been found to have a lower antioxidant capacity in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid, suggesting that the natural oxidant–antioxidant balance is disrupted in *f*-ILD (Rahman et al., 1999), leading to the accumulation of reactive oxygen and nitrogen species at both the lung and systemic levels (Kinnula et al., 2005; Rahman et al., 1999).

Greater chronic accumulation of reactive oxygen and nitrogen species can also be detrimental at the skeletal muscle level (Scicchitano et al., 2018). Indeed, oxidative stress-induced damage to lipids, proteins and DNA (Sies et al., 2017) can trigger several abnormalities, including impaired muscle fibre integrity and function (Andrade et al., 1998; Barbieri & Sestili, 2012; Jackson & O'Farrell, 1993), muscle protein breakdown and degradation (Aucello et al., 2009; Moylan & Reid, 2007), mitochondrial dysfunction (Barbieri & Sestili, 2012) and enhanced autophagic–apoptotic pathways in muscle cells (Aucello et al., 2009; Barbieri & Sestili, 2012). This can, in turn, impair muscle function and prompt muscle atrophy. Oxidative stress can also impair the function of satellite cells (muscle regeneration and repair) by reducing their proliferation and differentiation capacities (Gonzalez et al., 2021; L'Honore et al., 2018; Renault et al., 2002). We are not aware of studies specifically exploring the link between oxidative stress and muscle damage in *f*-ILD.

3.3 | Inflammation

Chronic lung inflammation is a hallmark of *f*-ILD and is associated with a chronic systemic inflammatory response reflected by increased circulatory levels of inflammatory mediators, such as cytokines (Coker & Laurent, 1998; Hiraiwa, 2014). Experimental animal studies (Goodman, 1991, 1994; Shieh et al., 2019) and investigations in older adults (Schaap et al., 2006; Visser et al., 2002) have shown that these pro-inflammatory cytokines can have a detrimental impact on skeletal muscle mass and strength. For instance, Shieh et al. (2019) found drastic quadriceps muscle atrophy in a mouse model of lung fibrosis, which might be attributable to the high circulating levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-33 (IL-33) secreted from the injured lung tissue. Specifically, IL-6 and IL-33 activated signal transducer and activator of transcription-3 and AMP-activated protein kinase signalling, respectively, inducing the expression of muscle-specific proteolysis markers [muscle RING-finger protein-1 and Atrogin-1 (Shieh et al., 2019)]. In the elderly, higher concentrations of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)-α have been linked cross-sectionally to lower muscle mass and strength (Visser et al., 2002), with elevated IL-6 being associated with a 3-fold increased risk of dynamic strength loss [>40% over 3 years (Schaap et al., 2006)]. On the contrary, TNF-α could decrease muscle expression of IGF-I and myogenic differentiation factor, thereby reducing skeletal muscle regeneration and inhibiting myogenic differentiation (Fernandez-Celemin et al., 2002; Langen et al., 2004). Inflammation might thus contribute to skeletal muscle dysfunction by affecting the muscle protein synthesis–breakdown balance in *f*-ILD.

3.4 | Hypoxia

Early and severe exercise related-hypoxaemia is a hallmark of *f*-ILD (Du Plessis et al., 2018); >50% of patients may experience O_2 saturation ≤88% during walking (Khor et al., 2019). Severe exercise-related hypoxaemia worsens skeletal muscle susceptibility to fatigue in *f*-ILD through an impairment in muscle O_2 delivery (Marillier et al., 2025). In fact, muscles are exquisitely sensitive to any alteration in O_2 delivery, the net result of which is a disturbance in muscle metabolism (Adams & Welch, 1980). Metabolites implicated in the development of skeletal muscle fatigue [e.g., H^+ or inorganic phosphate (Allen et al., 1995)] build up faster when muscle O_2 supply is reduced (Hogan et al., 1999), eventually causing an early impairment in muscle contractility (Amann & Calbet, 2008; Marillier et al., 2021). Of note, a faster rate of skeletal muscle deoxygenation is strongly correlated with lower exercise tolerance and greater leg muscle discomfort in patients with *f*-ILD (Marillier, Bernard et al., 2023).

A lower fraction of patients with advanced *f*-ILD show resting hypoxaemia (Khor et al., 2021). Both chronic hypoxaemia and tissue hypoxia have been associated with the extent of systemic inflammation, thus probably promoting muscle wasting (Baldi et al., 2008; Pitsiou et al., 2002; Takabatake et al., 2000). Moreover, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), and in particular, its subunit α (HIF-1α), is overexpressed in lung fibrosis even in the early stage of the disease (Tzouvelekis et al., 2007). Stabilization of HIF-1α during hypoxia has been associated with an overexpression of muscular DNA damage responses-1, a negative regulator of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway (Favier et al., 2015). Hypoxia also increases the expression of myostatin, a muscle-secreted factor that reduces muscle mass by inhibiting the Akt–mTOR pathway (Amirouche et al., 2009; Hayot et al., 2011). Therefore, chronic hypoxia mostly contributes to muscle wasting by downregulating muscle protein synthesis (Favier et al., 2015). The effects of disease-induced hypoxia in *f*-ILD and the mechanisms of action on skeletal muscle mass have yet to be explored in this patient population.

3.5 | Lifestyle

Physical inactivity is often reported as an important factor contributing to exercise limitation and muscle disuse in ILD (Panagiotou et al., 2016). In this sense, some studies reported that patients take fewer steps per day versus healthy age-matched subjects (Morino et al., 2017; Wallaert et al., 2013), with this difference reaching ≤65% (Wallaert et al., 2013). As a strategy to avoid facing symptoms (e.g., dyspnoea and fatigue) or owing to fear of exercise (Hoffman et al., 2021; Vainshelboim et al., 2016), patients engage in an inactive lifestyle that can lead to a negative, vicious circle of deconditioning which, in turn, prompts muscle atrophy (Spruit et al., 2013). In fact, Nishiyama et al. (2018) revealed longer sedentary times and a lower engagement even in light physical activity in patients with IPF versus healthy control subjects. It is also key to emphasize that muscle disuse per se can trigger several skeletal muscle alterations observed in patients with *f*-ILD, such as atrophy or weakness (Booth & Gollnick, 1983).

In addition to physical inactivity, it has been reported that nearly one-third of patients with IPF present with malnutrition (Jouneau et al., 2019). In fact, recent studies have reported that patients with IPF frequently experience dynamic weight loss (Nakatsuka et al., 2018; Perelas et al., 2019), which can be related to a decreased food intake. Beyond its association with mortality in *f*-ILD (Comes et al., 2022), harmful effects of malnutrition on skeletal muscles have been described since the 1980s. As shown by Lopes et al. (1982), a lack of nutrient intake decreases energy stores, compromising the contraction and relaxation pattern of the muscle, reducing absolute force and increasing fatigability. Rinaldi et al. (2021) found a moderate association between malnutrition and poorer exercise capacity in *f*-ILD. However, although muscle loss is a major repercussion of malnutrition in chronic respiratory disease (Gea et al., 2018), a direct insult of poor nutrition status on skeletal muscle function has not yet been explored in *f*-ILD.

3.6 | Medications

Corticosteroids are often used in the management of ILD [e.g., in the event of exacerbation (Jang et al., 2021) or for treatment of specific

aetiologies (Ejima et al., 2021)]. Long-term use (≤1 month) has been associated with quadriceps muscle weakness in these patients, with the total amount of medication being inversely related to muscle strength (Hanada et al., 2016). This phenomenon might arise, at least in part, from negative morphological changes, including preferential atrophy of type II muscle fibres (Decramer et al., 1996). Corticosteroids are known to inhibit protein synthesis (e.g., through increased production of myostatin) and increase its degradation [e.g., through the activation of ubiquitin–proteasome and lysosomal systems (Schakman et al., 2009)].

Since the mid-2010s, antifibrotic drugs [nintedanib (Richeldi et al., 2014) and pirfenidone (King et al., 2014)] have become available for IPF and help to slow down the decline in lung function (Maher & Strek, 2019). Interestingly, antifibrotic therapy in IPF has been associated with a reduction in exercise capacity at 3 months, a decline that was not observed in the treatment-free group (Iwanami et al., 2022). It has also been shown that patients with IPF on antifibrotic therapy exhibit muscle wasting without lower body mass index versus control subjects (Suzuki et al., 2021). Moreover, a sizeable proportion of patients on antifibrotic therapy experience side-effects [e.g., diarrhoea, loss of appetite or photosensitivity (Maher & Strek, 2019)] that might promote physical inactivity or malnutrition. These assumptions will require future research exploring a potential link between antifibrotic therapy and muscle deterioration.

3.7 | Summative evidence

Although specific evidence on causal relationships is currently lacking, *f*-ILD is characterized by multiple factors that are known to promote muscle dysfunction. Collectively, these factors (shown as modifiable/non-modifiable and summarized in Figure 1) in older and physically inactive individuals exposed to repeated courses of corticosteroid use might expose the skeletal muscles of *f*-ILD patients to a negative milieu.

4 | WHAT IS THE CURRENT EVIDENCE FOR LOCOMOTOR MUSCLE DYSFUNCTION IN FIBROTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE?

4.1 | Muscle mass

A relatively small body of evidence suggests that patients with *f*-ILD experience locomotor muscle atrophy. Specifically, a ~20% lower cross-sectional area of the rectus femoris has been reported in advanced *f*-ILD versus healthy control subjects (Mendes et al., 2015). That study also found lower lower-limb (triceps surae) but not upper-limb (biceps brachii) muscle thickness in patients versus control subjects, a pattern of atrophy that is characteristic of muscle disuse [as seen in bedrest studies (Mendes et al., 2015)]. Corroborating evidence of muscle atrophy in *f*-ILD has been seen using dual-energy X-ray absorptiometry; appendicular muscle mass (comprising upper and lower limbs and adjusted for height) was found to be ~10% lower in a sample of 115 patients (Guler et al., 2019) versus reference values for older individuals (Kelly et al., 2009).

A moderate association was observed between rectus femoris cross-sectional area and knee-extensor muscle strength, suggesting that atrophy contributes, at least in part, to muscle weakness in *f*-ILD (Mendes et al., 2015). In addition, lower appendicular muscle mass was associated with worse pulmonary physiology, as indicated by forced vital capacity or lung diffusing capacity (Guler et al., 2019). Importantly, lower appendicular muscle mass was also correlated with physical performance (quadriceps strength and 6-min walk distance) and key patient-reported outcomes (dyspnoea and quality of life) in 27 patients with IPF (Ebihara et al., 2021). Of note, the three highlighted studies did not include any patients with secondary *f*-ILD (to a systemic disease), with a major focus on idiopathic interstitial pneumonias. Although evidence is currently lacking for the quadriceps, skeletal muscle atrophy (derived from chest CT scans for muscles around the rib cage, e.g., pectoralis) has recently been recognized as a risk factor for mortality in ILD (Molgat-Seon et al., 2021; Moon et al., 2019; Nakano et al., 2020).

4.2 | Muscle strength

Although there are limited data available on limb muscle weakness in *f*-ILD, studies with small sample sizes (typically 20–40 patients) reported lower volitional quadriceps muscle strength versus healthy control subjects or reference values (de Paula et al., 2020; Garcia et al., 2024; Mendes et al., 2015; Nishiyama et al., 2005; Pietro et al., 2017; Watanabe et al., 2013; Zamboti et al., 2021). Collectively, the reduction in quadriceps maximal voluntary contraction approximates 20%–35% in these studies comprising exclusively or a vast majority of idiopathic interstitial pneumonias. One study used magnetic stimulation of the femoral nerve to assess non-volitional quadriceps muscle strength in a sample of 25 patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia; its results align with the above-mentioned research, indicating a 20% reduction in the elicited quadriceps twitch force among patients versus control subjects (Mendoza et al., 2014). Mendes et al. (2015) expanded the examination of locomotor muscle function in *f*-ILD, exploring plantar- and dorsiflexors that are key muscles for walking and balance. Their findings indicated that plantar-flexors displayed the most important decline in strength (−30% vs. −10% for dorsiflexors) in patients versus control subjects, a pattern that is again consistent with muscle disuse. Muscle weakness has also been reported in secondary ILD, with sarcoidosis being the most-studied systemic disease. In fact, patients both in early radiographic stages of sarcoidosis (Spruit et al., 2005) and with more advanced lung involvement [~40% patients with stage III–IV sarcoidosis (Marcellis et al., 2011)] had lower quadriceps muscle strength versus healthy control subjects. This might stem from the fact that disabling symptoms, such as fatigue (reported in ≤80% of participants), reduce daily physical activity, thus promoting physical deconditioning (including muscle weakness) in these patients (Marcellis et al., 2013). This also highlights that findings on muscle

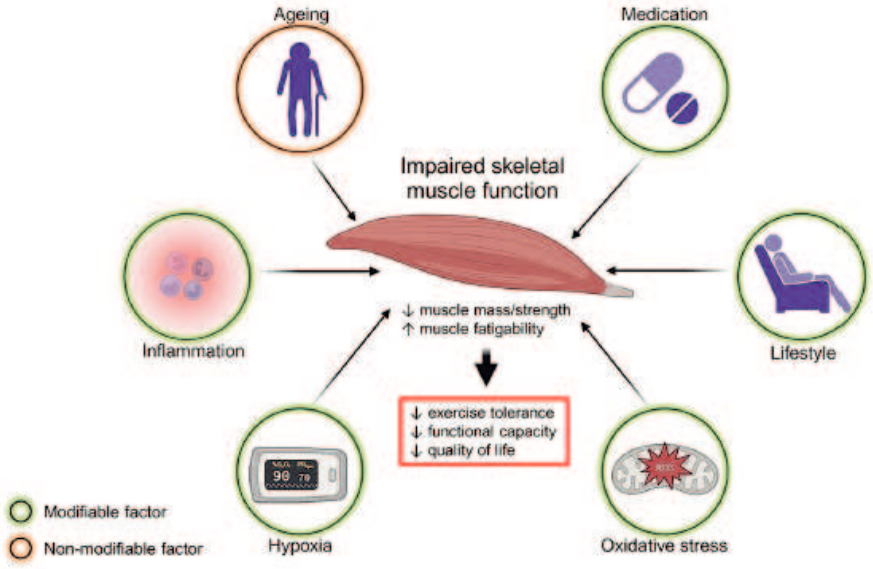


FIGURE 1 Summary of potential factors that might promote skeletal muscle dysfunction in fibrotic interstitial lung disease and their clinical implications. Although specific evidence on causal relationships may still be missing in this patient population, fibrotic interstitial lung disease is characterized by multiple well-established factors (depicted as either modifiable or non-modifiable) promoting muscle dysfunction, including oxidative stress, inflammation, exercise-induced and chronic hypoxaemia, muscle disuse, malnutrition and corticosteroid intake. Impaired skeletal muscle function has been associated with lower exercise tolerance, functional capacity and quality of life in these patients. See text for further elaboration (figure created with BioRender.com). Abbreviation: ROS, reactive oxygen species.

impairment and their respective causes might not be extrapolated from one ILD aetiology to another (Panagiotou et al., 2016).

Locomotor muscle weakness is suggested to have key clinical implications for patients with *f*-ILD. Hence, quadriceps muscle strength was related to or identified as an independent predictor of exercise tolerance (peak O_2 uptake or work rate) in patients with IPF or sarcoidosis (Nishiyama et al., 2005; Spruit et al., 2005). Impaired functional capacity, typically assessed by but not restricted to the 6-min walk test, might be another consequence of locomotor muscle weakness (Marcellis et al., 2011; Mendes et al., 2015; Spruit et al., 2005; Watanabe et al., 2013); for instance, Zamboti et al. (2021) showed that patients with ILD (40 participants, of whom 28 had idiopathic interstitial pneumonia) performed more poorly in the timed up-and-go test and the sit-to-stand tests (30 s, 1 min and five repetitions) versus control subjects, with low quadriceps strength being associated with reduced performance in all these outcomes in patients. As a result of muscle weakness, exercise limitation and related symptoms, impaired quality of life has been suggested in sarcoidosis (Marcellis et al., 2013) and, more recently, in IPF (Ebihara et al., 2021).

4.3 | Muscle endurance and fatigability

Although it has received less attention, impaired quadriceps muscle endurance has been reported in both mild and severe (i.e. lung transplant candidates requiring supplemental O_2) ILD. This was evidenced by a ~20%–25% and ~45% lower total work performed during an incremental, single-joint exercise to task failure versus healthy control subjects, respectively (Wickerson et al., 2020). Likewise, Mendoza et al. (2014) used repetitive magnetic stimulation of the femoral nerve to elicit a non-volitional quadriceps contraction equal to 20% of the maximum voluntary force; the decay in force after 5 min of stimulation indicated muscle endurance. Their findings revealed that quadriceps endurance was lower in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia, because their time to decay to 70% of the baseline force was considerably shorter versus healthy control subjects. Interestingly, this result was not related to hypoxia, disease duration or corticosteroid use.

Supporting evidence for increased skeletal muscle fatigability in *f*-ILD is also available for whole-body exercise. Specifically, severe exercise-related hypoxaemia was associated with a ~3-fold blunted increase in quadriceps muscle oxyhaemoglobin throughout constant work-rate cycling, leading to a ~50% greater postexercise reduction in quadriceps twitch force by magnetic nerve stimulation in patients versus control subjects (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021b). Moreover, increased skeletal muscle fatigability was linked to greater leg muscle symptoms (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021b) and a heightened sense of perceived fatigability (Marillier, Gruet, Bernard, Verges et al., 2023) during exercise in *f*-ILD. Owing to the extreme severity of exercise-related hypoxaemia in *f*-ILD, it is conceivable that exaggerated muscle fatigability arises not only from 'peripheral' factors [i.e., intrinsic to the muscle (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021a)]. Given that hypoxaemia compromises cerebral oxygenation in a dose-

dependant fashion in *f*-ILD (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021a), it remains unclear whether 'central' fatigue (i.e., a reduction in the central drive to the skeletal muscles) might also contribute to poorer exercise tolerance in these patients (Marillier, Gruet et al., 2021). In this context, reversing brain hypoxia with supplemental O_2 on exertion has consistently been associated with better exercise tolerance in *f*-ILD (Dipla et al., 2021; Marillier, Gruet, Bernard, Champigneulle et al., 2023).

4.4 | Summative evidence

The pathophysiology of locomotor muscle weakness in ILD remains elusive, because there have been no histological or biological studies to provide direct insights into the underlying causes. Yet, available evidence from accumulating studies with small sample sizes show that quadriceps muscle weakness impacts important outcomes, such as functional capacity and quality of life (Figure 1). A few recent studies have paid attention to locomotor muscle mass and endurance/fatigability, suggesting that those aspects are also impaired in patients with ILD (Table 1). Of note, physical frailty seems to play a mediating role in muscle atrophy and worse muscle function in this population (Tremblay Labrecque et al., 2022). Skeletal muscle atrophy might have a prognostic role, but this has not been shown specifically for the locomotor muscles.

5 | CAN REHABILITATIVE EXERCISE TRAINING REVERSE SKELETAL MUSCLE ABNORMALITIES IN FIBROTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE?

5.1 | Muscle mass and strength

We found three studies that assessed the influence of exercise training/pulmonary rehabilitation on quadriceps muscle strength in *f*-ILD (including, at least, a substantial fraction of patients with IPF or idiopathic interstitial pneumonias) with rather conflicting results. Each study offered a combined endurance and resistance training programme; however, Dowman et al. (2017) found no effect of the intervention on peripheral muscle strength, whereas studies by Kozu et al. (2011) and Perez-Bogerd et al. (2018) reported a ~10% increase in this outcome post-programme. These investigations all delivered two or three weekly sessions, but the study by Perez-Bogerd et al. (2018) had a total duration of 6 months, whereas the other studies were limited to 8 weeks. This might explain why the study by Perez-Bogerd et al. (2018) was the only one to report long-lasting (i.e., at 6 months) effects on muscle strength post-intervention. The post-intervention magnitude of increase in muscle strength does not seem particularly large in *f*-ILD; a ~2.5-fold greater increase was seen in chronic obstructive pulmonary disease (COPD; +25%) after a similar programme [although the intensity of exercise during the endurance training differed among populations (Kozu et al., 2011)]. For the purpose of comparability, the reported increase in COPD coincides with what is typically found after combined endurance and resistance training (~+30%, as reviewed by De Brandt et al., 2018).

Kozu et al. (2011) were also the only authors reporting a significant, moderate association between changes in quadriceps muscle strength and the functional capacity of patients (as assessed by the 6-min walk test) in *f*-ILD, although strength gains might have been compromised by the daily intake of oral corticosteroids. This study, however, enrolled a relatively low number ($n = 36$) of patients with IPF. This probably impedes the generalizability of its results to other aetiologies of *f*-ILD. None of these studies reported whether changes in quadriceps muscle strength relates to important patient-centred outcomes, such as health-related quality of life. Interestingly, a preliminary randomized controlled trial of 18 patients with late-stage (III and IV) sarcoidosis reported that a 12-week exercise programme (24 sessions) improved leg muscle strength by a median of 10 kg [~18% (Naz et al., 2018)]. These findings were concomitant to improvements in health-related quality of life and anxiety but, again, whether changes in leg muscle strength are related to these outcomes was not examined.

Although muscle atrophy (at least in the lower limb) has been reported previously in advanced *f*-ILD (Mendes et al., 2015), no study to date has evaluated whether exercise training might reverse this impairment in this patient population. Of note, skeletal muscle size (rectus femoris cross-sectional area) and strength (knee extensors) were relatively well associated (Mendes et al., 2015). Owing to the fact that exercise training might improve muscle strength (although gains might be minimal, see above), it is likely that these changes might be accompanied by increases in muscle mass in *f*-ILD (Holland, 2015). If one modality would need to be chosen to target muscle mass, resistance should be prioritized over endurance training [or both combined (Menon, Houchen, Harrison et al., 2012, 2012)].

5.2 | Muscle endurance and fatigability

Data regarding isolated muscle endurance after exercise training are currently lacking in *f*-ILD (no study reporting this specific outcome was identified). It is, however, conceivable that this intervention might improve muscle endurance in this population. A few studies have shown an increase of 50%–60% after 4–8 weeks of aerobic exercise performed at ~40%–65% (Vivodtzev et al., 2010) and 50%–80% (Covey et al., 2014) or peak work rate in COPD. On the contrary, lower or limited progression of exercise intensity over the course of endurance training might be expected in *f*-ILD (Holland et al., 2015); exercise intensity was ~20% lower at the end of an 8-week programme versus COPD, owing to distressing dyspnoea, cough or profound hypoxaemia (Kozu et al., 2011). The magnitude of improvement in muscle endurance, if present, might thus be hampered after training in *f*-ILD.

One study specifically investigated muscle oxygenation parameters (by near-infrared spectroscopy) during exercise before and after rehabilitative exercise training in *f*-ILD (Keyser et al., 2015). The authors reported an increase in exercise capacity (i.e., peak O_2 uptake) in the absence of changes in cardiac output after the intervention during an incremental treadmill exercise test. Arteriovenous

TABLE 1 Outline of the main studies assessing peripheral muscle function and the effect of rehabilitative exercise training in patients with fibrotic interstitial lung disease.

Author, year of publication	Study sample	Study design and muscle function outcomes	Main results	Interpretation of results
Skeletal muscle mass				
Mendes et al., 2015	26 patients with advanced ILD (FVC = 49% ± 13% predicted, DL_{CO} = 51% ± 20% predicted) 12 healthy controls	Observational, case–control study Rectus femoris CSA, triceps surae and biceps brachii LT (B-mode ultrasound imaging) Isometric knee-extensor, plantar-/dorsi-flexor and elbow-flexor MVC	↓ Rectus femoris CSA (7.6 ± 2.1 vs. 9.4 ± 2.4 cm^2) and triceps surae LT (2.8 ± 0.6 vs. 3.4 ± 0.7 cm) in patients vs. control subjects ↓ Knee-extensor (119 ± 35 vs. 147 ± 39 Nm) and plantar-flexor (37 ± 19 vs. 50 ± 15 Nm) MVC in patients versus control subjects Moderate association between elbow-flexor MVC and biceps LT (r = 0.71) and between knee-extensor MVC and rectus femoris CSA (r = 0.63) in ILD	Patients with advanced ILD present with lower-limb skeletal muscle atrophy and weakness Lower-limb but not upper-limb skeletal muscle dysfunction is consistent with muscle disuse
Guler et al., 2019	115 patients with f-ILD [40 with IPF, FVC = 77% ± 13% predicted and DL_{CO} = 52% ± 16% predicted in ♂ (n = 71), FVC = 72% ± 22% predicted and DL_{CO} = 49% ± 17% predicted in ♀ (n = 44)]	Observational, single-group study Skeletal muscle index and upper- and lower-limb muscle mass (dual-energy X-ray absorptiometry) Handgrip strength MVC	Moderate/strong association between skeletal muscle index, upper- and lower-limb muscle mass (r = 0.67, 0.78 and 0.76, respectively) with handgrip strength Skeletal muscle index and handgrip strength associated with measures of ILD severity (e.g., DL_{CO}, % predicted) when adjusted for age, sex and weight	The severity of ILD is associated with lower skeletal muscle mass and strength (and physical performance)
Skeletal muscle strength				
Nishiyama et al., 2005	41 patients with IPF (VC = 77% ± 17% predicted, DL_{CO} = 59% ± 20% predicted)	Observational, single-group study Isokinetic quadriceps MVC $\dot{V}_{O_2peak}$ (incremental CPET on a bicycle ergometer)	Quadriceps MVC = 65% ± 15% predicted Quadriceps MVC moderately related to $\dot{V}_{O_2peak}$ (r = 0.62) and, with VC, independent predictor of $\dot{V}_{O_2peak}$	Quadriceps muscle strength is impaired and is a predictor of exercise capacity in IPF
Marcellis et al., 2011	124 patients with sarcoidosis (46 stage III–IV, FVC = 98% ± 21% predicted, DL_{CO} = 76% ± 18% predicted) 62 healthy control subjects	Observational, case–control study Isokinetic quadriceps and hamstrings MVC Isometric handgrip and elbow-flexor MVC	↓ Quadriceps (81 ± 36 vs. 101 ± 301 Nm), hamstrings (62 ± 7 vs. 75 ± 23 Nm) and elbow-flexor (220 ± 72 vs. 243 ± 72 Nm) MVC in patients versus control subjects ↓ FVC and DL_{CO}, fat-free mass, 6-min walk distance, and QoL in patients with ↓ upper- and/or lower-limb MVC versus their preserved muscle strength counterparts	Skeletal muscle strength is impaired in sarcoidosis Patients with upper- or lower-limb muscle weakness have lower lung function, exercise capacity and QoL

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Author, year of publication	Study sample	Study design and muscle function outcomes	Main results	Interpretation of results
Skeletal muscle endurance and fatigability				
Mendoza-Milla et al., 2013	25 patients with *f*-IIP (15 with IPF, FVC = 79% ± 14% predicted, DL_{CO} = 40% ± 11% predicted) 33 healthy control subjects	Observational, case–control study Quadriceps twitch force (magnetic stimulation of the femoral nerve) Decay in quadriceps twitch force over 5 min (repetitive magnetic stimulation of the femoral nerve)	↓ Quadriceps twitch force (8.0 ± 2.4 vs. 10.1 ± 3.0 kg) in patients versus control subjects ↑ Decay in quadriceps twitch force [e.g., time to decay to 70% of baseline force = 90 (75; 113) vs. 115 (103; 135) s] in patients versus control subjects	Skeletal (quadriceps) muscle strength and endurance are both reduced in patients with *f*-ILD
Marillier et al., 2021	15 patients with *f*-ILD (9 with IPF, FVC = 70% ± 19% predicted, DL_{CO} = 44% ± 13% predicted) and severe exercise-related hypoxaemia 15 healthy control subjects	Interventional, case–control study CWRET (60% of peak work rate): ○ to Tlim breathing air in patients ○ to $Tlim_{air}$ breathing O_2-enriched air (fractional inspired O_2 = 0.42 ± 0.07) in patients ○ to patients' $Tlim_{air}$ breathing air in control subjects (isotime measures) Quadriceps HbO_2 concentration (near-infrared spectroscopy) Quadriceps twitch force (magnetic stimulation of the femoral nerve)	~3-fold blunted increase in muscle HbO_2 (+1.3 ± 0.3 vs. 4.4 ± 0.4 μmoL) and ~50% greater postexercise reduction in quadriceps twitch force (−22.2% ±7.8%% vs. −14.5% ± 9.7%) in patients versus control subjects breathing air Supplemental O_2 associated with a +5.2 ± 0.5 μmoL in muscle HbO_2 and −13.3% ± 8.5% decrease in quadriceps twitch force in patients, no longer differing from control subjects	Severe exercise-related hypoxaemia impairs muscle O_2 delivery and exacerbates muscle susceptibility to fatigue in ILD Supplemental O_2 offsets impairments in muscle O_2 delivery and fatigability in these patients
Rehabilitative exercise training				
Kozu et al., 2011	45 patients with IPF (FVC = 69% ± 16% predicted, DL_{CO} = 39% ± 20% predicted) 45 patients with COPD (FVC = 81% ± 23% predicted, DL_{CO} = 59% ± 4% predicted) Patients matched for dyspnoea (MRC grade)	Interventional, comparative study Pulmonary rehabilitation: 8 weeks, 2 sessions/week, endurance and resistance training performed Isometric quadriceps MVC Assessed at baseline, immediately after and 6 months post-programme	Immediately post-programme: ○ IPF: ~ ↑ 10% quadriceps MVC ○ COPD: ~ ↑ 25% quadriceps MVC Blunted ↑ in quadriceps MVC (−0.2 ± 1.0 vs. 3.3 ± 3.5 kg) in patients on oral corticosteroids versus counterparts in IPF Changes in quadriceps MVC and 6-min walk distance moderately associated (r = 0.43) in IPF ↑ in quadriceps MVC not retained at 6 months in IPF (as opposed to COPD)	Rehabilitative exercise training produces only modest, short-term increase in quadriceps muscle strength in IPF This increase might have been compromised by daily intake of oral corticosteroids in IPF

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Author, year of publication	Study sample	Study design and muscle function outcomes	Main results	Interpretation of results
Dowman et al., 2017	142 patients with *f*-ILD (61 with IPF, FVC ~75% predicted, DL_{CO} ~50% predicted)	Interventional, comparative study Patients randomized to either: ○ Rehabilitative exercise training (8 weeks, 2 sessions/week, endurance and resistance training performed) ○ Usual care Knee-extensor and elbow-flexor MVC (hand-held dynamometry) Assessed at baseline, immediately after and 6 months post-programme	Mean difference (95% CI) in muscle strength (in kilograms) between exercise and usual care groups did not reach statistical significance. Immediately post-programme: ○ Knee-extensor MVC: 1.3 (−0.1; 2.6) ○ Elbow-flexor MVC: 0.3 (−0.7; 2.6) 6 months post-program: ○ Knee-extensor MVC: 0.8 (−0.7; 2.2) ○ Elbow-flexor MVC: −0.2 (−1.2; 2.2) ↑ in 6-min walk distance and quality of life in the exercise training group immediately post-programme; benefits declined at 6 months post-programme	Rehabilitative exercise training is effective in patients with *f*-ILD across the range of different aetiologies, but not for skeletal muscle strength specifically Benefits declined at 6 months post-programme in the whole sample, which differs according to disease aetiology or severity
Perez-Bogerd et al., 2018	60 patients with *f*-ILD (14 with IPF, SVC ~75% predicted, DL_{CO} ~40%–45% predicted)	Interventional, comparative study Patients randomized to either: ○ Pulmonary rehabilitation (6 months, 2–3 sessions/week, endurance and resistance training performed) ○ Usual care Isometric quadriceps and handgrip MVC Assessed at baseline and at 3, 6 and 12 months (6 months post-programme)	Mean difference (95% CI) in muscle strength (as a percentage of predicted) between exercise and usual care groups reach statistical significance except for handgrip MVC at 12 months Isometric quadriceps MVC: ○ At 3 months: 10 (2; 18) ○ At 6 months: 10 (1; 18) ○ At 12 months: 10 (1; 18) Isometric handgrip MVC: ○ At 3 months: 13 (5; 20) ○ At 6 months: 12 (4; 20) ○ At 12 months: 6 (−3; 15)	Rehabilitative exercise training improves skeletal (quadriceps) muscle strength These benefits are maintained at 12 months, i.e., 6 months post-programme Maintenance might be explained by the long-lasting (i.e., 6 months) nature of the programme
Keyser et al., 2015	13 patients with *f*-ILD (3 with IPF, FVC = 53% ± 18% predicted, DL_{CO} = 39% ± 15% predicted)	Interventional, single-group study Rehabilitative exercise training: 10 weeks, 3 sessions/week, endurance (treadmill) training performed Cardiac output (bioimpedance cardiography) and gastrocnemius HHb concentration (near-infrared spectroscopy) during a treadmill CPET Assessed at baseline and immediately post-programme	Immediately post-program at the peak of treadmill CPET: ↑ $\dot{V}_{O_2peak}$ with no change in cardiac output and stroke volume ↑ Arteriovenous O_2 difference (+16%) and muscle HHb concentration (~+18 vs. +25 a.u.) ↑ Arteriovenous O_2 difference and muscle HHb concentration moderately associated (r = 0.51) after exercise training	Increases in exercise capacity seem to be mediated by enhanced skeletal muscle O_2 extraction capacity rather than by changes in O_2 delivery after exercise training in *f*-ILD

Abbreviations: CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CSA, cross-sectional area; CWRET, constant work rate exercise test; DL_{CO}, lung diffusing capacity for carbon monoxide; *f*-ILD, fibrotic interstitial lung disease; FVC, forced vital capacity; HbO_2, oxyhaemoglobin; HHb, deoxyhaemoglobin; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; LT, layer thickness; MVC, maximal voluntary contraction; QoL, quality of life; SVC, slow vital capacity; Tlim, time to intolerance; VC, vital capacity; $\dot{V}_{O_2peak}$, peak oxygen uptake.

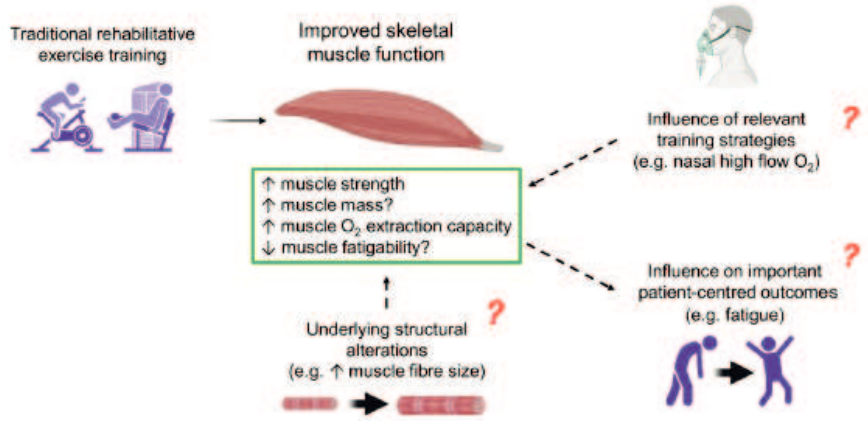


FIGURE 2 Summary of currently available evidence about the effects of rehabilitative exercise training on skeletal muscle function and potential research avenues in fibrotic interstitial lung disease. Briefly, the intervention improves muscle strength, although the magnitude of improvement does not seem particularly large; it remains unknown whether it accompanies positive changes in muscle mass. Improved muscle O_2 extraction capacity has been suggested after endurance training. The underlying structural alterations leading to improved muscle function and the influence of such improvement on key patient-centred outcomes have not yet been investigated in fibrotic interstitial lung disease. This also holds true for alternative training strategies targeting skeletal muscles. See text for further elaboration (figure created with BioRender.com).

O_2 difference (calculated as peak O_2 uptake divided by cardiac output) and the change in gastrocnemius deoxyhaemoglobin concentration (reflecting muscle O_2 extraction capacity) were, however, significantly improved. It was concluded that increases in exercise capacity were mediated by enhanced skeletal muscle O_2 extraction capacity rather than changes in O_2 delivery after exercise training in *f*-ILD. It remains untested whether this mechanism would allow skeletal muscle fatigue to develop more after exercise in *f*-ILD [using non-volitional techniques, for instance (Marillier et al., 2021)]. In fact, the ability to induce skeletal muscle fatigue during an exercise training session has been linked to a larger improvement in functional capacity and quality of life after the intervention was completed (Burtin et al., 2012).

5.3 | Summative evidence

Locomotor muscle dysfunction is associated with poor exercise tolerance (Nishiyama et al., 2005), functional capacity (Mendes et al., 2015; Watanabe et al., 2013) and quality of life (Spruit et al., 2005) in *f*-ILD. As exposed, muscle abnormalities have received little attention in this patient population; only a few studies reported minimal, inconsistent improvements in skeletal muscle strength after rehabilitative exercise training. This might stem from the fact that patients cannot tolerate sufficiently high training intensities (owing to unbearable symptoms or severe hypoxaemia) to derive large benefits. High drop-out rates (~30% in these specific studies) owing to, for instance, exacerbations or poor attendance, might also impede the efficacy of the intervention. Although improvements in skeletal muscle mass and endurance can be expected after training in *f*-ILD, it remains unknown whether they would be accompanied secondary to changes in muscle micro- and/or macro-structure (muscle fibre typing or capillarization, Figure 2).

6 | PERSPECTIVES: HOW CAN THE MANAGEMENT OF LOCOMOTOR MUSCLE DYSFUNCTION IN FIBROTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE BE OPTIMIZED?

6.1 | Offering relevant alternative training strategies

6.1.1 | Interval-based endurance exercise training

Owing to excessive dyspnoea or exertional desaturation, some people with *f*-ILD might not be able to tolerate moderate-intensity continuous training, traditionally offered during exercise training (Dowman, May et al., 2021). The net result might be a reduced training stimulus, thus limiting programme benefits. Interval training [relatively short, high-intensity bouts of exercise interspaced by periods of recovery (Marillier et al., 2022)] might be a promising and efficacious alternative to continuous training in *f*-ILD. Two 'proof-of-concept' studies (nine participants each) reported that a single session of interval training was associated with less desaturation (2%–3%) and a greater preference in 95% of patients in comparison to continuous training, without placing excessive demands on the cardiorespiratory system in *f*-ILD (Dowman, May et al., 2021; Wickerson et al., 2021). Thus, interval exercise delivers a high-intensity training stimulus to peripheral muscles with no harmful influence on perceptual responses [leg discomfort, in particular (Dowman, May et al., 2021; Wickerson et al., 2021)]. Future studies might examine whether this modality offers greater improvements (in muscle-centred outcomes) following a full programme, in comparison to continuous training in *f*-ILD. For instance, interval training has been shown to be particularly effective in improving muscle fibre type in the vastus lateralis across all COPD stages (Vogiatzis et al., 2007, 2005, 2011). Importantly, the acute

affective response to exercise can predict long-term participation in physical activity (Williams et al., 2008), which might favour the implementation of interval training in *f*-ILD.

6.1.2 | Nasal high-flow O_2 therapy

Heated and humidified nasal high-flow O_2 therapy has recently become a promising method in patients with respiratory disorders, typically allowing O_2 to be delivered at flow rates of 30–60 L/min and an inspired fraction of ~0.5 on exertion (Al Chikhanie et al., 2021; Spoletini et al., 2015). This option is particularly relevant for patients with *f*-ILD, who characteristically require O_2 flows at which standard O_2 therapy with a nasal cannula are poorly tolerated (Lee et al., 2016). Beyond improving oxygenation, nasal high-flow O_2 therapy offers additional physiological benefits, including reduced work of breathing (Vargas et al., 2015), improved breathing pattern (Braunlich et al., 2013) and clearance of dead space (Moller et al., 2015). Two pilot studies (35 patients overall) showed that nasal high-flow O_2 prolonged the endurance time to symptom limitation versus standard O_2 therapy in *f*-ILD (Al Chikhanie et al., 2021; Badenes-Bonet et al., 2021). This was found with greater systemic and skeletal muscle oxygenation (Al Chikhanie et al., 2021; Badenes-Bonet et al., 2021) and less symptoms of leg fatigue at isotime (Al Chikhanie et al., 2021). These observations are of clinical relevance, because enhancing muscle oxygenation with O_2 supplementation led to improved quadriceps muscle fatigability during exercise in *f*-ILD (Marillier, Bernard, Verges et al., 2021b). Taken together, it is conceivable that nasal high-flow O_2 might facilitate exercise training in this patient population, acting as an ergogenic aid to the skeletal muscles (Figure 2).

6.1.3 | Water-based endurance exercise training

It has been proposed that water-based training might prove particularly useful in patients with comorbidities (e.g., obesity or musculoskeletal conditions) to ease participation (McNamara et al., 2013), offering similar upper- and lower-body strength gains to a land-based programme (Felcar et al., 2018). Obesity is found in ~35% of patients with *f*-ILD (Comes et al., 2022), can worsen lung restriction per se (Alqurashi et al., 2024; Marillier et al., 2020) and is usually associated with low levels of physical activity (Tudor-Locke et al., 2010). Some aetiologies of *f*-ILD (e.g., sarcoidosis or rheumatoid arthritis) can also be associated with musculoskeletal limitations (Nessrine et al., 2014; Sparks, 2019). In this context, water-based training might be a relevant substitute for land-based training in *f*-ILD. However, it might be feasible only in patients with mild *f*-ILD, because O_2 therapy cannot be used [i.e., portable devices, such as liquid O_2 canisters, for advanced patients requiring high O_2 flow rates (Jacobs et al., 2020)]. Alternatively, lessened hypoxaemia can be anticipated with weight-bearing activities (Palange et al., 2000), which might favour the implementation of water-based exercise training in *f*-ILD.

6.1.4 | Elastic band resistance training

Interest in low-load, high-repetition elastic band resistance training has recently emerged in COPD to overcome the limited availability of specific equipment (Nyberg et al., 2015). After 8 weeks, upper- and lower-limb muscle strength and endurance increased by ~10% and 15%, respectively, alongside gains in functional capacity. Of note, partitioning the exercise (i.e., using a single limb vs. two) during elastic band resistance training allowed greater total work to be performed (~25%) leading to greater quadriceps fatigue (~30%), with similar or lower levels of exertional symptoms (Nyberg et al., 2016). Although recommended as part of the early management of progressive *f*-ILD (Raghu et al., 2022), it has been shown that only ~20% of patients with IPF were referred to pulmonary rehabilitation (de Andrade et al., 2021) and 5%–10% eventually underwent it (Behr et al., 2015; Fernandez-Fabrellas et al., 2019). This arises, at least in part, from lack of access to a local pulmonary rehabilitation centre (de Andrade et al., 2021; Hoffman et al., 2021). Home-based rehabilitation is currently in its infancy in *f*-ILD (Cerdan-de-Las-Heras et al., 2021). In this context, elastic band resistance training might prove useful both in extending the access to rehabilitation to the home and in being effective for improving skeletal muscle function in this patient population.

6.2 | Focusing on other relevant muscle properties and functional testing modalities

In addition to strength and endurance, muscle power (i.e., the ability to produce energy in a short period of time) is an important functional muscle property; it can be assessed either via dynamic ergometer measurements (e.g., isokinetic protocols) or by functional tests [e.g., five-repetition sit-to-stand test (Bui et al., 2017)]. In fact, it has been shown that, among functional muscle properties, muscle power was the best predictor of patients' 6-min walk distance and 1-min sit-to-stand repetitions, suggesting that it might be more relevant to functional exercise capacity than muscle strength and endurance (Gephine et al., 2021). Importantly, when an intervention is chosen to enhance muscle strength and power (such as resistance exercise training), a sit-to-stand test would be more relevant than the 'traditional' 6-min walk test to assess its influence on the functional capacity of patients, considering the requirements of both tests (De Brandt et al., 2022). Of note, the validity of the 1-min sit-to-stand test specifically to assess the functional exercise capacity of patients in ILD was documented recently (Tremblay Labrecque et al., 2020). In this context, although patients with *f*-ILD typically perform poorly versus control subjects in terms of both muscle power (five-repetition sit-to-stand test) and functional exercise capacity [1-min sit-to-stand test (Tremblay Labrecque et al., 2022; Zamboti et al., 2021)], frailty seems, again, to have a mediating role in worse outcomes in patients (Tremblay Labrecque et al., 2022). Functional testing in *f*-ILD might also be extended to the stair-climb power test, because its properties are more closely associated with mobility limitations than muscle strength

(Bean et al., 2003). Altogether, future research exploring the effect of rehabilitative exercise training on locomotor muscle function in *f*-ILD should consider muscle power as key muscle property and how its improvement translates into enhanced functional exercise capacity with relevant functional testing modalities.

6.3 | Characterizing underlying micro- and macro-structural muscle abnormalities

Muscle disuse plays an indisputable role in muscle dysfunction in *f*-ILD (Panagiotou et al., 2016). However, specific hallmarks of *f*-ILD (e.g., frequent hypoxaemia or repeated courses of corticosteroid use; for details, see section 1) might additionally conspire to aggravate muscle structural and functional abnormalities. Given that recent systematic reviews show that patients are markedly inactive (Iwakura et al., 2023; Rocha et al., 2022), with drastically reduced daily levels of physical activity versus healthy individuals (Wallaert et al., 2013), teasing out the respective contribution of muscle disuse from factors specific to *f*-ILD on these muscle-centred outcomes will require enrolling well-matched control subjects to address this concern. Nonetheless, robust evidence suggests that beneficial changes in muscle characteristics can be seen after endurance and resistance exercise training (for review, see Booth et al., 2015; Marillier et al., 2019; McGlory et al., 2017). Muscle biopsy-based studies would help to provide a clearer picture on: (1) whether expected micro- and macro-structural muscle abnormalities could be explained entirely by muscle disuse attributable to physical inactivity or whether factors inherent to *f*-ILD might also be involved; and (2) whether endurance and resistance exercise training could have beneficial (and probably synergic) effects on muscle structure and their related functional properties in *f*-ILD. It is conceivable that no biopsy-based studies are available so far owing to: (1) the recent interest in and emerging evidence for muscle dysfunction and exercise training in *f*-ILD (Curtis & Hopkinson, 2017); and (2) the poor prognosis typically associated with the most devastating forms of *f*-ILD, namely IPF or, more broadly, progressive pulmonary fibrosis (Martinez et al., 2017; Wijsenbeek et al., 2019), which might ethically preclude offering the procedure to these patients. This might be counter-balanced by: (1) the call for rehabilitative exercise training as part of the holistic management of these patients (Oliveira et al., 2023), which has the potential to alter muscle micro- and micro-structure (see above); and (2) crucial pharmacological advances (nerandomilast) slowing down disease progression beyond what previous antifibrotic therapy usually offered in both IPF and progressive pulmonary fibrosis (Maher et al., 2025; Richeldi et al., 2025), which might suggest that these studies will be conducted in the near future.

6.4 | Focusing more on patient-centred outcomes

Patient-centred outcome research in ILD was recently defined as a 'collection of reliable and valid endpoints for research that represent what matters most to individual patients in their day-to-day lives' (Aronson et al., 2021). Key patient-centred outcomes that are reasonably susceptible to alteration by rehabilitative exercise training and muscle-related improvements in this group of diseases include health-related quality of life, symptoms, functional status and psychological and emotional well-being (Aronson et al., 2021). Of note, the statement emphasized that future studies should explore fatigue as an endpoint, using validated outcome measures in these patients. In this context, the Fatigue Severity Scale has shown appropriate validity and reliability in a large cohort of 1881 patients (about two-thirds with IPF) from the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry (Aronson et al., 2023). It has to be acknowledged that fatigue has received attention in sarcoidosis [since being reported in ≤80% of patients (Marcellis et al., 2013)], including concomitant improvement in fatigue and quadriceps muscle strength after exercise training in a small group of patients in early radiographic stages (Marcellis et al., 2015). However, it is also key to emphasize that symptoms of fatigue are extremely prevalent and of clinical relevance in *f*-ILD, because ~70% of patients seek medical advice owing to fatigue, regardless of the disease aetiology (Guenther et al., 2018). Exploring whether improvement of muscle function with rehabilitative exercise training might translate into lessened symptoms of fatigue (or other key patient-centred outcomes) is crucial in upcoming studies of *f*-ILD (Figure 2).

7 | CONCLUSION

This narrative review found robust evidence in favour of locomotor muscle dysfunction in *f*-ILD, with implications for exercise limitation. However, its pathophysiology remains elusive, because no biopsy-based studies have been conducted to provide insights into underlying causes (i.e., muscle disuse and/or mechanisms specific to *f*-ILD). Collectively, this review highlights that the ability of rehabilitative exercise training to reverse muscle abnormalities has received little attention in this population (at least in idiopathic interstitial pneumonias); only a few studies have reported minimal, inconsistent improvements in skeletal muscle strength. This might stem from the fact that patients cannot tolerate sufficiently high training intensities, owing to unbearable symptoms or severe hypoxaemia, to derive substantial benefits. Future research should, therefore, focus on optimizing the effectiveness of rehabilitative exercise training as related to locomotor muscle function and how this might translate into improvements in key patient-centred outcomes. Lastly, although we aimed to be as exhaustive as possible, we acknowledge the inherent limitations of the present manuscript written as a narrative review; these include a restricted search methodology in comparison to a systematic approach, no formal assessment of the quality of studies, and thus, no method intended to minimize bias. A systematic review as related to locomotor muscle function and rehabilitative exercise training in *f*-ILD might prove useful to address such limitations once substantial literature becomes available.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: M.M.; Acquisition, analysis, or interpretation of data: S.T., J.A.N., A.-C.B., M.C., M.G., F.H., S.V. and M.M.; Drafting the work or revising it critically for important intellectual content—original draft: S.T. and M.M.; revised draft: J.A.N., A.-C.B., M.C., M.G., F.H. and S.V. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful and indebted to the many patients for their participation and commitment in the experimental studies that constitute the core of the present review. This paper did not receive specific funding. S.T. was supported by the Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (CIFRE program) as a PhD student.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that this research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

ORCID

Marie Coudurier https://orcid.org/0009-0005-1264-3809
Samuel Verges https://orcid.org/0000-0002-0831-9222
Mathieu Marillier https://orcid.org/0000-0003-2272-7633

REFERENCES

Adams, R. P., & Welch, H. G. (1980). Oxygen uptake, acid-base status, and performance with varied inspired oxygen fractions. *Journal of Applied Physiology-Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, *49*(5), 863–868.

Agustí, A. G. N., Roca, J., Gea, J., Wagner, P. D., Xaubet, A., & Rodriguez-Roisin, R. (1991). Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*, *143*(2), 219–225.

Al Chikhanie, Y., Veale, D., Verges, S., & Hérengt, F. (2021). The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study. *Respiratory Medicine*, *186*, 106523.

Allen, D. G., Lannergren, J., & Westerblad, H. (1995). Muscle cell function during prolonged activity: Cellular mechanisms of fatigue. *Experimental Physiology*, *80*(4), 497–527.

Alqurashi, H., Marillier, M., Neder-Serafini, I., Bernard, A. C., Moran-Mendoza, O., & Neder, J. A. (2024). Impact of obesity progression or regression on the longitudinal assessment of fibrosing interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, *63*(4), 2301864.

Amann, M., & Calbet, J. A. (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *Journal of Applied Physiology*, *104*(3), 861–870.

Amirouche, A., Durieux, A.-C., Banzet, S., Koulmann, N., Bonnefoy, R., Mouret, C., Bigard, X., Peinnequin, A., & Freyssenet, D. (2009). Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology*, *150*(1), 286–294.

Andrade, F. H., Reid, M. B., Allen, D. G., & Westerblad, H. (1998). Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. *The Journal of Physiology*, *509*(2), 565–575.

Aronson, K. I., Danoff, S. K., Russell, A.-M., Ryerson, C. J., Suzuki, A., Wijsenbeek, M. S., Bajwah, S., Bianchi, P., Corte, T. J., Lee, J. S., Lindell, K. O., Maher, T. M., Martinez, F. J., Meek, P. M., Raghu, G., Rouland, G., Rudell, R., Safford, M. M., Sheth, J. S., & Swigris, J. J. (2021). Patient-centered outcomes research in interstitial lung disease: An official American Thoracic Society Research statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *204*(2), e3–e23.

Aronson, K. I., Martin-Schwarze, A. M., Swigris, J. J., Kolenic, G., Krishnan, J. K., Podolanczuk, A. J., Kaner, R. J., Martinez, F. J., Safford, M. M., & Pinheiro, L. C. (2023). Validity and reliability of the fatigue severity scale in a real-world interstitial lung disease cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *208*(2), 188–195.

Aucello, M., Dobrowolny, G., & Musarò, A. (2009). Localized accumulation of oxidative stress causes muscle atrophy through activation of an autophagic pathway. *Autophagy*, *5*(4), 527–529.

Badenes-Bonet, D., Cejudo, P., Rodó-Pin, A., Martin-Ontiyuelo, C., Chalela, R., Rodriguez-Portal, J. A., Vázquez-Sánchez, R., Gea, J., Duran, X., Caguana, O. A., Rodriguez-Chiaradia, D. A., & Balcells, E. (2021). Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: A pilot crossover clinical trial. *BioMed Central Pulmonary Medicine*, *21*(1), 355.

Baldi, S., Palange, P., & Pinna, G. D. (2008). C-reactive protein correlates with tissue oxygen availability in patients with stable COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *3*(4), 745–751.

Barbieri, E., & Sestili, P. (2012). Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. *Journal of Signal Transduction*, *2012*, 1–17.

Bean, J. F., Leveille, S. G., Kiely, D. K., Bandinelli, S., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2003). A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: Which influences mobility more? *Journals of Gerontology-Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *58*(8), M728–M733.

Behr, J., Kreuter, M., Hoeper, M. M., Wirtz, H., Klotsche, J., Koschel, D., Andreas, S., Claussen, M., Grohé, C., Wilkens, H., Randerath, W., Skowasch, D., Meyer, F. J., Kirschner, J., Gläser, S., Herth, F. J. F., Welte, T., Huber, R. M., Neurohr, C., … Pittrow, D. (2015). Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: The INSIGHTS-IPF registry. *European Respiratory Journal*, *46*(1), 186–196.

Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve*, *7*(9), 691–699.

Bloor, C. A., Knight, R. A., Kedia, R. K., Spiteri, M. A., & Allen, J. T. (2001). Differential mRNA expression of insulin-like growth factor-1 splice variants in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *164*(2), 265–272.

Booth, F. W., & Gollnick, P. D. (1983). Effects of disuse on the structure and function of skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *15*(5), 415–420.

Booth, F. W., Ruegsegger, G. N., Toedebusch, R. G., & Yan, Z. (2015). Endurance exercise and the regulation of skeletal muscle metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *135*, 129–151.

Bräunlich, J., Beyer, D., Mai, D., Hammerschmidt, S., Seyfarth, H.-J., & Wirtz, H. (2013). Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*, *85*(4), 319–325.

Bui, K. L., Nyberg, A., Maltais, F., & Saey, D. (2017). Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, part 1: Clinical relevance and links to the international classification of functioning, disability, and health. *Annals of the American Thoracic Society*, *14*(5), 778–784.

Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., Decramer, M., Maltais, F., & Troosters, T. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: The role of muscle fatigue. *European Respiratory Journal*, *40*(2), 338–344.

Cerdán-De-Las-Heras, J., Balbino, F., Løkke, A., Catalán-Matamoros, D., Hilberg, O., & Bendstrup, E. (2021). Tele-rehabilitation program in idiopathic pulmonary fibrosis-A single-center randomized trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(19), 10016.

Cohen, S., Nathan, J. A., & Goldberg, A. L. (2015). Muscle wasting in disease: Molecular mechanisms and promising therapies. *Nature Reviews-Drug Discovery*, *14*(1), 58–74.

Coker, R. K., & Laurent, G. J. (1998). Pulmonary fibrosis: Cytokines in the balance. *European Respiratory Journal*, *11*(6), 1218–1221.

Comes, A., Wong, A. W., Fisher, J. H., Morisset, J., Johannson, K. A., Farrand, E., Fell, C. D., Kolb, M., Manganas, H., Cox, G., Gershon, A. S., Halayko, A. J., Hambly, N., Khalil, N., Sadatsafavi, M., Shapera, S., To, T., Wilcox, P. G., Collard, H. R., & Ryerson, C. J. (2022). Association of BMI and change in weight with mortality in patients with fibrotic interstitial lung disease. *Chest*, *161*(5), 1320–1329.

Covey, M. K., Collins, E. G., Reynertson, S. I., & Dilling, D. F. (2014). Resistance training as a preconditioning strategy for enhancing aerobic exercise training outcomes in COPD. *Respiratory Medicine*, *108*(8), 1141–1152.

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J.-P., Cesari, M., … Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16–31.

Curtis, K., & Hopkinson, N. S. (2017). Exercise training in interstitial lung disease: Lumping or splitting? *Thorax*, *72*(7), 589–590.

Dale, M. T., McKeough, Z. J., Munoz, P. A., Corte, P., Bye, P. T., & Alison, J. A. (2014). Exercise training for asbestos-related and other dust-related respiratory diseases: A randomised controlled trial. *BioMed Central Pulmonary Medicine*, *14*(1), 180.

Daniil, Z. D., Papageorgiou, E., Koutsokera, A., Kostikas, K., Kiropoulos, T., Papaioannou, A. I., & Gourgoulianis, K. I. (2008). Serum levels of oxidative stress as a marker of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *21*(1), 26–31.

de Andrade, J. A., Kulkarni, T., Neely, M. L., Hellkamp, A. S., Case, A. H., Guntupalli, K., Bender, S., Conoscenti, C. S., Snyder, L. D., & IPF-PRO Registry investigators. (2021). Implementation of guideline recommendations and outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the IPF-PRO registry. *Respiratory Medicine*, *189*, 106637.

De Brandt, J., Beijers, R., Chiles, J., Maddocks, M., McDonald, M. N., Schols, A., & Nyberg, A. (2022). Update on the etiology, assessment, and management of COPD Cachexia: Considerations for the clinician. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *17*, 2957–2976.

De Brandt, J., Spruit, M. A., Hansen, D., Franssen, F. M., Derave, W., Sillen, M. J., & Burtin, C. (2018). Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature. *Chronic Respiratory Disease*, *15*(2), 182–219.

Decramer, M., de Bock, V., & Dom, R. (1996). Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *153*(6), 1958–1964.

de Paula, W. D., Rodrigues, M. P., Ferreira, N. M. C., Passini, V. V., & Melo-Silva, C. A. (2020). Noninvasive assessment of peripheral skeletal muscle weakness in idiopathic pulmonary fibrosis: A pilot study with multiparametric MRI of the rectus femoris muscle. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, *15*(1), 707.

Dipla, K., Boutou, A. K., Markopoulou, A., Pitsiou, G., Papadopoulos, S., Chatzikosti, A., Stanopoulos, I., & Zafeiridis, A. (2021). Exertional desaturation in idiopathic pulmonary fibrosis: The role of oxygen supplementation in modifying cerebral-skeletal muscle oxygenation and systemic hemodynamics. *Respiration*, *100*(6), 463–475.

Dowman, L. M., Hill, C. J., May, A., & Holland, A. E. (2021). Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, *2*(2), CD006322.

Dowman, L. M., May, A. K., Cox, N. S., Morris, N. R., Nakazawa, A., Parker, L., Bondarenko, J., & Holland, A. E. (2021). Attenuation of exertional desaturation and preference for interval exercise compared to continuous exercise in people with interstitial lung disease. *Respirology*, *26*(11), 1076–1079.

Dowman, L. M., Mcdonald, C. F., Hill, C. J., Lee, A. L., Barker, K., Boote, C., Glaspole, I., Goh, N. S. L., Southcott, A. M., Burge, A. T., Gillies, R., Martin, A., & Holland, A. E. (2017). The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: A randomised controlled trial. *Thorax*, *72*(7), 610–619.

Du Plessis, J. P., Fernandes, S., Jamal, R., Camp, P., Johannson, K., Schaeffer, M., Wilcox, P. G., Guenette, J. A., & Ryerson, C. J. (2018). Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology*, *23*(4), 392–398.

Ebihara, K., Iwanami, Y., Yamasaki, K., Takemura, A., Sato, N., Usui, Y., Nakamura, Y., Kishi, K., Homma, S., & Ebihara, S. (2021). Appendicular skeletal muscle mass correlates with patient-reported outcomes and physical performance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *253*(1), 61–68.

Ejima, M., Okamoto, T., Suzuki, T., Anzai, T., Takahashi, K., & Miyazaki, Y. (2021). Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A propensity score-matched cohort analysis. *BioMed Central Pulmonary Medicine*, *21*(1), 243.

Faisal, A., Alghamdi, B. J., Ciavaglia, C. E., Elbehairy, A. F., Webb, K. A., Ora, J., Neder, J. A., & O'Donnell, D. E. (2016). Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *193*(3), 299–309.

Fanzani, A., Conraads, V. M., Penna, F., & Martinet, W. (2012). Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *3*(3), 163–179.

Favier, F. B., Britto, F. A., Freyssenet, D. G., Bigard, X. A., & Benoit, H. (2015). HIF-1-driven skeletal muscle adaptations to chronic hypoxia: Molecular insights into muscle physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *72*(24), 4681–4696.

Felcar, J. M., Probst, V. S., De Carvalho, D. R., Merli, M. F., Mesquita, R., Vidotto, L. S., Ribeiro, L. R. G., & Pitta, F. (2018). Effects of exercise training in water and on land in patients with COPD: A randomised clinical trial. *Physiotherapy*, *104*(4), 408–416.

Fernández-Celemín, L., Pasko, N., Blomart, V., & Thissen, J.-P. (2002). Inhibition of muscle insulin-like growth factor I expression by tumor necrosis factor-alpha. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *283*(6), E1279–E1290.

Fernández-Fabrellas, E., Molina-Molina, M., Soriano, J. B., Portal, J. A. R., Ancochea, J., Valenzuela, C., & Xaubet, A. (2019). Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: The SEPAR National Registry. *Respiratory Research*, *20*(1), 127.

Garcia, T., Mantoani, L. C., Silva, H., Zamboti, C. L., Ribeiro, M., Ramos, E. M. C., Pitta, F., & Camillo, C. A. (2024). Characteristics of skeletal muscle strength in subjects with interstitial lung disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *105*(6), 1099–1105.

Gea, J., Casadevall, C., Pascual, S., Orozco-Levi, M., & Barreiro, E. (2012). Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *6*(1), 75–90.

Gea, J., Sancho-Muñoz, A., & Chalela, R. (2018). Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: Stable phase versus acute exacerbations. *Journal of Thoracic Disease*, *10*(S12), S1332–S1354.

Gephine, S., Frykholm, E., Nyberg, A., Mucci, P., Van Hees, H. W. H., Lemson, A., Klijn, P., Maltais, F., & Saey, D. (2021). Specific contribution of quadriceps muscle strength, endurance, and power to functional exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter study. *Physical Therapy*, *101*(6), pzab052.

Gonzalez, A., Simon, F., Achiardi, O., Vilos, C., Cabrera, D., & Cabello-Verrugio, C. (2021). The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*(1), 4493817.

Goodman, M. N. (1991). Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *American Journal of Physiology*, *260*(5 Pt 1), E727–E730.

Goodman, M. N. (1994). Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *205*(2), 182–185.

Gruet, M. (2018). Fatigue in chronic respiratory diseases: Theoretical framework and implications for real-life performance and rehabilitation. *Frontiers in Physiology*, *9*, 1285.

Guadalupe-Grau, A., Carnicero, J. A., Losa-Reyna, J., Tresguerres, J., Gómez-Cabrera, M. D. C., Castillo, C., Alfaro-Acha, A., Rosado-Artalejo, C., Rodriguez-Mañas, L., & García-García, F. J. (2017). Endocrinology of aging from a muscle function point of view: Results from the Toledo study for healthy aging. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(3), 234–239.

Guenther, A., Krauss, E., Tello, S., Wagner, J., Paul, B., Kuhn, S., Maurer, O., Heinemann, S., Costabel, U., Barbero, M. A. N., Müller, V., Bonniaud, P., Vancheri, C., Wells, A., Vasakova, M., Pesci, A., Sofia, M., Klepetko, W., Seeger, W., … Crestani, B. (2018). The European IPF registry (eurIPFreg): Baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, *19*(1), 141.

Guler, S. A., Hur, S. A., Lear, S. A., Camp, P. G., & Ryerson, C. J. (2019). Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respiratory Research*, *20*(1), 56.

Hanada, M., Sakamoto, N., Ishimatsu, Y., Kakugawa, T., Obase, Y., Kozu, R., Senjyu, H., Izumikawa, K., Mukae, H., & Kohno, S. (2016). Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. *Respirology*, *21*(6), 1088–1093.

Hansen, J. E., & Wasserman, K. (1996). Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest*, *109*(6), 1566–1576.

Hayot, M., Rodriguez, J., Vernus, B., Carnac, G., Jean, E., Allen, D., Goret, L., Obert, P., Candau, R., & Bonnieu, A. (2011). Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *332*(1-2), 38–47.

Hiraiwa, K., & van Eeden, S. F. (2014). Nature and consequences of the systemic inflammatory response induced by lung inflammation. In *Lung Inflammation*. IntechOpen.

Hoffman, M., Mellerick, C., Symons, K., Glaspole, I., & Holland, A. E. (2021). Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: Referral and patient experiences. *Chronic Respiratory Disease*, *18*, 14799731211046022.

Hogan, M. C., Richardson, R. S., & Haseler, L. J. (1999). Human muscle performance and PCr hydrolysis with varied inspired oxygen fractions: A 31P-MRS study. *Journal of Applied Physiology*, *86*(4), 1367–1373.

Holland, A. E. (2015). Functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: Looking beyond the lungs. *Respirology*, *20*(6), 857–858.

Holland, A. E., Dowman, L. M., & Hill, C. J. (2015). Principles of rehabilitation and reactivation: Interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration*, *89*(2), 89–99.

Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C. F. (2008). Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, *63*(6), 549–554.

Iwakura, M., Kawagoshi, A., Tamaki, A., Oki, Y., Oshima, Y., & Spruit, M. A. (2023). Physical activity measurements in individuals with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, *32*(169), 220165.

Iwanami, Y., Ebihara, K., Nakao, K., Sato, N., Miyagi, M., Nakamura, Y., Sakamoto, S., Kishi, K., Homma, S., & Ebihara, S. (2022). Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic drug treatment. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(18), 5336.

Jackson, M. J., & Farrell, S. O. (1993). Free radicals and muscle damage. *British Medical Bulletin*, *49*(3), 630–641.

Jacobs, S. S., Krishnan, J. A., Lederer, D. J., Ghazipura, M., Hossain, T., Tan, A. I-Y. M., Carlin, B., Drummond, M. B., Ekström, M., Garvey, C., Graney, B. A., Jackson, B., Kallstrom, T., Knight, S. L., Lindell, K., Prieto-Centurion, V., Renzoni, E. A., Ryerson, C. J., Schneidman, A., … Holland, A. E. (2020). Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *202*(10), e121–e141.

Jang, H. J., Yong, S. H., Leem, A. Y., Lee, S. H., Kim, S. Y., Lee, S. H., Kim, E. Y., Chung, K. S., Jung, J. Y., Kang, Y. A., Kim, Y. S., Chang, J., & Park, M. S. (2021). Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Scientific Reports*, *11*(1), 5762.

Jouneau, S., Kerjouan, M., Rousseau, C., Lederlin, M., Llamas-Guttierez, F., De Latour, B., Guillot, S., Vernhet, L., Desrues, B., & Thibault, R. (2019). What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center. *Nutrition*, *62*, 115–121.

Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS ONE*, *4*(9), e7038.

Keyser, R. E., Woolstenhulme, J. G., Chin, L. M. K., Nathan, S. D., Weir, N. A., Connors, G., Drinkard, B., Lamberti, J., & Chan, L. (2015). Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *35*(1), 47–55.

Khor, Y. H., Goh, N. S., Glaspole, I., Holland, A. E., & McDonald, C. F. (2019). Exertional desaturation and prescription of ambulatory oxygen therapy in interstitial lung disease. *Respiratory Care*, *64*(3), 299–306.

Khor, Y. H., Gutman, L., Abu Hussein, N., Johannson, K. A., Glaspole, I. N., Guler, S. A., Funke-Chambour, M., Geiser, T., Goh, N. S. L., & Ryerson, C. J. (2021). Incidence and prognostic significance of hypoxemia in fibrotic interstitial lung disease: An International Cohort Study. *Chest*, *160*(3), 994–1005.

King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Gorina, E., Hopkins, P. M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D. J., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Sahn, S. A., Sussman, R., Swigris, J. J., Noble, P. W., & ASCEND Study Group. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, *370*(22), 2083–2092.

Kinnula, V. L., Fattman, C. L., Tan, R. J., & Oury, T. D. (2005). Oxidative stress in pulmonary fibrosis: A possible role for redox modulatory therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *172*(4), 417–422.

Kostka, T., Arsac, L. M., Patricot, M. C., Berthouze, S. E., Lacour, J. R., & Bonnefoy, M. (2000). Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *European Journal of Applied Physiology*, *82*(1-2), 83–90.

Kozu, R., Senjyu, H., Jenkins, S. C., Mukae, H., Sakamoto, N., & Kohno, S. (2011). Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, *81*(3), 196–205.

Langen, R. C. J., Velden, J. L. J., Schols, A. M. W. J., Kelders, M. C. J. M., Wouters, E. F. M., & Janssen-Heininger, Y. M. W. (2004). Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *18*(2), 227–237.

Lee, C. C., Mankodi, D., Shaharyar, S., Ravindranathan, S., Danckers, M., Herscovici, P., Moor, M., & Ferrer, G. (2016). High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. *Respiratory Medicine*, *121*, 100–108.

L'honoré, A., Commère, P.-H., Negroni, E., Pallafacchina, G., Friguet, B., Drouin, J., Buckingham, M., & Montarras, D. (2018). The role of Pitx2 and Pitx3 in muscle stem cells gives new insights into P38alpha MAP kinase and redox regulation of muscle regeneration. *eLife*, *7*, 32991.

Lopes, J., Russell, D. M., Whitwell, J., & Jeejeebhoy, K. N. (1982). Skeletal muscle function in malnutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, *36*(4), 602–610.

Maher, T. M., Assassi, S., Azuma, A., Cottin, V., Hoffmann-Vold, A.-M., Kreuter, M., Oldham, J. M., Richeldi, L., Valenzuela, C., Wijsenbeek, M. S., Clerisme-Beaty, E., Coeck, C., Gu, H., Ritter, I., Schlosser, A., Stowasser, S., Voss, F., Weimann, G., Zoz, D. F., … FIBRONEER-ILD Trial Investigators. (2025). Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, *392*(22), 2203–2214.

Maher, T. M., & Strek, M. E. (2019). Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: Time to treat. *Respiratory Research*, *20*(1), 205.

Malli, F., Bardaka, F., Tsilioni, I., Karetsi, E., Gourgoulianis, K. I., & Daniil, Z. (2013). 8-isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Food and Chemical Toxicology*, *61*, 160–163.

Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigaré, R., Dekhuijzen, P. N. R., Franssen, F., Gayan-Ramirez, G., Gea, J., Gosker, H. R., Gosselink, R., Hayot, M., Hussain, S. N. A., Janssens, W., Polkey, M. I., Roca, J., Saey, D., Schols, A. M. W. J., … ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. (2014). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *189*(9), e15–e62.

Marcellis, R., Van der Veeke, M., Mesters, I., Drent, M., De Bie, R., De Vries, G., & Lenssen, A. (2015). Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, *32*(1), 53–62.

Marcellis, R. G., Lenssen, A. F., de Vries, J., & Drent, M. (2013). Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *19*(5), 524–530.

Marcellis, R. G., Lenssen, A. F., Elfferich, M. D., De Vries, J., Kassim, S., Foerster, K., & Drent, M. (2011). Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, *38*(3), 628–634.

Marillier, M., Bernard, A.-C., Verges, S., Moran-Mendoza, O., & Neder, J. A (2023). Quantifying leg muscle deoxygenation during incremental cycling in hypoxemic patients with fibrotic interstitial lung disease. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *43*(3), 192–200.

Marillier, M., Bernard, A. C., Reimao, G., Castelli, G., Alqurashi, H., O'Donnell, D. E., & Neder, J. A. (2020). Breathing at extremes: the restrictive consequences of super- and super-super obesity in men and women. *Chest*, *158*(4), 1576–1585.

Marillier, M., Bernard, A.-C., Verges, S., Moran-Mendoza, O., O'Donnell, D. E., & Neder, J. A (2021a). Influence of exertional hypoxemia on cerebral oxygenation in fibrotic interstitial lung disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *285*, 103601.

Marillier, M., Bernard, A. C., Verges, S., Moran-Mendoza, O., O'Donnell, D. E., & Neder, J. A. (2021b). Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease. *Thorax*, *76*(7), 672–680.

Marillier, M., Bernard, A.-C., Vergès, S., & Neder, J. A (2019). Locomotor muscles in COPD: The rationale for rehabilitative exercise training. *Frontiers in Physiology*, *10*, 1590.

Marillier, M., Bernard, A. C., Verges, S., & Neder, J. A. (2021). The role of peripheral muscle fatigability on exercise intolerance in COPD. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *15*(1), 117–129.

Marillier, M., Borowik, A., Chacaroun, S., Baillieul, S., Doutreleau, S., Guinot, M., Wuyam, B., Tamisier, R., Pépin, J.-L., Estève, F., Vergès, S., Tessier, D., & Flore, P. (2022). High-intensity interval training to promote cerebral oxygenation and affective valence during exercise in individuals with obesity. *Journal of Sports Sciences*, *40*(13), 1500–1511.

Marillier, M., Gruet, M., Bernard, A. C., Champigneulle, B., Verges, S., Moran-Mendoza, O., & Neder, J. A. (2023). Beyond the lungs: O 2 supplementation improves cerebral oxygenation and fatigue during exercise in interstitial lung disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *55*(10), 1735–1744.

Marillier, M., Gruet, M., Bernard, A. C., Verges, S., Moran-Mendoza, O., & Neder, J. A. (2023). The relationship between perceived and performance fatigability in severe fibrotic interstitial lung disease: A prospective, cross-sectional study. *European Respiratory Journal Open Research*, *9*(3), 00726–2022.

Marillier, M., Gruet, M., Bernard, A. C., Verges, S., & Neder, J. A. (2021). The exercising brain: an overlooked factor limiting the tolerance to physical exertion in major cardiorespiratory diseases? *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*, 789053.

Marillier, M., Thivent, S., Bernard, A.-C., Hérengt, F., Coudurier, M., Verges, S., & Neder, J. A (2025). On the effects of supplemental oxygen on physiological (and sensory) responses to exercise in fibrotic interstitial lung disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *57*(5), 1076–1077.

Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., Swigris, J. J., Taniguchi, H., & Wells, A. U. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 17074.

Matsuzawa, Y., Kawashima, T., Kuwabara, R., Hayakawa, S., Irie, T., Yoshida, T., Rikitake, H., Wakabayashi, T., Okada, N., Kawashima, K., Suzuki, Y., & Shirai, K. (2015). Change in serum marker of oxidative stress in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *32*, 1–6.

McGlory, C., Devries, M. C., & Phillips, S. M. (2017). Skeletal muscle and resistance exercise training; the role of protein synthesis in recovery and remodeling. *Journal of Applied Physiology*, *122*(3), 541–548.

McNamara, R. J., McKeough, Z. J., McKenzie, D. K., & Alison, J. A. (2013). Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: A randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*, *41*(6), 1284–1291.

Mendes, P., Wickerson, L., Helm, D., Janaudis-Ferreira, T., Brooks, D., Singer, L. G., & Mathur, S. (2015). Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology*, *20*(6), 953–959.

Mendoza, L., Gogali, A., Shrikrishna, D., Cavada, G., Kemp, S. V., Natanek, S. A., Jackson, A. S., Polkey, M. I., Wells, A. U., & Hopkinson, N. S. (2014). Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*, *19*(1), 138–143.

Mendoza-Milla, C., Valero Jiménez, A., Rangel, C., Lozano, A., Morales, V., Becerril, C., Chavira, R., Ruiz, V., Barrera, L., Montaño, M., Pardo, A., & Selman, M. (2013). Dehydroepiandrosterone has strong antifibrotic effects and is decreased in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, *42*(5), 1309–1321.

Menon, M. K., Houchen, L., Harrison, S., Singh, S. J., Morgan, M. D., & Steiner, M. C. (2012). Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD. *Respiratory Research*, *13*(1), 119.

Menon, M. K., Houchen, L., Singh, S. J., Morgan, M. D., Bradding, P., & Steiner, M. C. (2012). Inflammatory and satellite cells in the quadriceps of patients with COPD and response to resistance training. *Chest*, *142*(5), 1134–1142.

Molgat-Seon, Y., Guler, S. A., Peters, C. M., Vasilescu, D. M., Puyat, J. H., Coxson, H. O., Ryerson, C. J., & Guenette, J. A. (2021). Pectoralis muscle area and its association with indices of disease severity in interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, *186*, 106539.

Möller, W., Celik, G., Feng, S., Bartenstein, P., Meyer, G., Eickelberg, O., Schmid, O., & Tatkov, S. (2015). Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *Journal of Applied Physiology*, *118*(12), 1525–1532.

Montuschi, P., Ciabattoni, G., Paredi, P., Pantelidis, P., Du BOIS, R. M., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (1998). 8-Isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *158*(5), 1524–1527.

Moon, S. W., Choi, J. S., Lee, S. H., Jung, K. S., Jung, J. Y., Kang, Y. A., Park, M. S., Kim, Y. S., Chang, J., & Kim, S. Y. (2019). Thoracic skeletal muscle quantification: Low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiratory Research*, *20*(1), 35.

Morino, A., Takahashi, H., Chiba, H., & Ishiai, S. (2017). Daily physical activity affects exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Journal of Physical Therapy Science*, *29*(8), 1323–1328.

Moylan, J. S., & Reid, M. B. (2007). Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle & Nerve*, *35*(4), 411–429.

Nakano, A., Ohkubo, H., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Matsuda, T., Yagi, M., Furukawa, T., Kanemitsu, Y., & Niimi, A. (2020). Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Scientific Reports*, *10*(1), 2312.

Nakatsuka, Y., Handa, T., Kokosi, M., Tanizawa, K., Puglisi, S., Jacob, J., Sokai, A., Ikezoe, K., Kanatani, K. T., Kubo, T., Tomioka, H., Taguchi, Y., Nagai, S., Chin, K., Mishima, M., Wells, A. U., & Hirai, T. (2018). The clinical significance of bodyweight loss in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*, *96*(4), 338–347.

Naz, I., Ozalevli, S., Ozkan, S., & Sahin, H. (2018). Efficacy of a structured exercise program for improving functional capacity and quality of life in patients with stage 3 and 4 sarcoidosis: A randomized controlled trial. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *38*(2), 124–130.

Nessrine, A., Zahra, A. F., & Taoufik, H. (2014). Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *40*(2), 175–182.

Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Ogawa, T., Watanabe, F., & Arizono, S. (2005). Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, *127*(6), 2028–2033.

Nishiyama, O., Yamazaki, R., Sano, H., Iwanaga, T., Higashimoto, Y., Kume, H., & Tohda, Y. (2018). Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, *56*(1), 57–63.

Nunes, E. A., Stokes, T., McKendry, J., Currier, B. S., & Phillips, S. M. (2022). Disuse-induced skeletal muscle atrophy in disease and nondisease states in humans: Mechanisms, prevention, and recovery strategies. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *322*(6), C1068–C1084.

Nyberg, A., Lindström, B., Rickenlund, A., & Wadell, K. (2015). Low-load/high-repetition elastic band resistance training in patients with COPD: A randomized, controlled, multicenter trial. *The Clinical Respiratory Journal*, *9*(3), 278–288.

Nyberg, A., Saey, D., Martin, M., & Maltais, F. (2016). Acute effects of low-load/high-repetition single-limb resistance training in COPD. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(12), 2353–2361.

Oliveira, A., Fabbri, G., Gille, T., Bargagli, E., Duchemann, B., Evans, R., Pinnock, H., Holland, A. E., Renzoni, E., Ekström, M., Jones, S., Wijsenbeek, M., Dinh-Xuan, A. T., & Vagheggini, G. (2023). Holistic management of patients with progressive pulmonary fibrosis. *Breathe*, *19*(3), 230101.

Otoupalova, E., Smith, S., Cheng, G., & Thannickal, V. J. (2020). Oxidative stress in pulmonary fibrosis. *Comprehensive Physiology*, *10*(2), 509–547.

Palange, P., Forte, S., Onorati, P., Manfredi, F., Serra, P., & Carlone, S. (2000). Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*, *88*(5), 1715–1720.

Panagiotou, M., Polychronopoulos, V., & Strange, C. (2016). Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chronic Respiratory Disease*, *13*(2), 162–172.

Patterson, K. C., Shah, R. J., Porteous, M. K., Christie, J. D., D'Errico, C. A., Chadwick, M., Triano, M. J., Deshpande, C., Rossman, M. D., Litzky, L. A., Kreider, M., & Miller, W. T. (2017). Interstitial lung disease in the elderly. *Chest*, *151*(4), 838–844.

Perelas, A., Glennie, J., van Kerkhove, K., Li, M., Scheraga, R. G., Olman, M. A., & Culver, D. A. (2019). Choice of antifibrotic medication and disease severity predict weight loss in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *59*, 101839.

Perez-Bogerd, S., Wuyts, W., Barbier, V., Demeyer, H., Van Muylem, A., Janssens, W., & Troosters, T. (2018). Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: A randomised controlled trial. *Respiratory Research*, *19*(1), 182.

Pietro, K. M., Ricardo, G., Rui, G., Marcelo, B. G., Fernando, F. G., Bruno, H., Samuel, V., & Danilo, C. B. (2017). Relationship of pectoralis muscle area and skeletal muscle strength with exercise tolerance and dyspnea in interstitial lung disease. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, *34*(3), 200–208.

Pitsiou, G., Kyriazis, G., Hatzizisi, O., Argyropoulou, P., Mavrofridis, E., & Patakas, D. (2002). Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, *96*(8), 594–598.

Proctor, D. N., Balagopal, P., & Nair, K. S. (1998). Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. *Journal of Nutrition*, *128*(Suppl 2), 351S–355S.

Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kreuter, M., Lynch, D. A., Maher, T. M., Martinez, F. J., Molina-Molina, M., Myers, J. L., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Strek, M. E., Troy, L. K., Wijsenbeek, M., Mammen, M. J., Hossain, T., … Wilson, K. C. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *205*(9), e18–e47.

Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W. Z., & Oster, G. (2006). Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *174*(7), 810–816.

Rahman, I., Skwarska, E., Henry, M., Davis, M., O'Connor, C. M., Fitzgerald, M. X., Greening, A., & Macnee, W. (1999). Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*, *27*(1-2), 60–68.

Renault, V., Thornell, L. E., Butler-Browne, G., & Mouly, V. (2002). Human skeletal muscle satellite cells: Aging, oxidative stress and the mitotic clock. *Experimental Gerontology*, *37*(10-11), 1229–1236.

Richeldi, L., Azuma, A., Cottin, V., Kreuter, M., Maher, T. M., Martinez, F. J., Oldham, J. M., Valenzuela, C., Clerisme-Beaty, E., Gordat, M., Wachtlin, D., Liu, Y., Schlecker, C., Stowasser, S., Zoz, D. F., Wijsenbeek, M. S., & FIBRONEER-IPF Trial Investigators. (2025). Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, *392*(22), 2193–2202.

Richeldi, L., Du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K. R., Hansell, D. M., Inoue, Y., Kim, D. S., Kolb, M., Nicholson, A. G., Noble, P. W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., … INPULSIS Trial Investigators. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, *370*(22), 2071–2082.

Rinaldi, S., Gilliland, J., O'Connor, C., Seabrook, J. A., Mura, M., & Madill, J. (2021). Exercise capacity and its relationship with body composition and nutrition status in patients with interstitial lung disease. *Nutrition in Clinical Practice*, *36*(4), 891–898.

Rocha, V., Paixão, C., & Marques, A. (2022). Physical activity, exercise capacity and mortality risk in people with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *25*(11), 903–910.

Rochester, C. L., Alison, J. A., Carlin, B., Jenkins, A. R., Cox, N. S., Bauldoff, G., Bhatt, S. P., Bourbeau, J., Burtin, C., Camp, P. G., Cascino, T. M., Dorney Koppel, G. A., Garvey, C., Goldstein, R., Harris, D., Houchen-Wolloff, L., Limberg, T., Lindenauer, P. K., Moy, M. L., … Holland, A. E. (2023). Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *208*(4), e7–e26.

Rottoli, P., Magi, B., Cianti, R., Bargagli, E., Vagaggini, C., Nikiforakis, N., Pallini, V., & Bini, L. (2005). Carbonylated proteins in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics*, *5*(10), 2612–2618.

Saleh, D., Barnes, P. J., & Giaid, A. (1997). Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *155*(5), 1763–1769.

Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., & Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *American Journal of Medicine*, *119*(6), 526.e9–526.e17.

Schakman, O., Gilson, H., Kalista, S., & Thissen, J. P. (2009). Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Hormone Research*, *72*(Suppl 1), 36–41.

Scicchitano, B. M., Pelosi, L., Sica, G., & Musarò, A. (2018). The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, *170*, 37–44.

Shieh, J. M., Tseng, H. Y., Jung, F., Yang, S. H., & Lin, J. C. (2019). Elevation of IL-6 and IL-33 levels in serum associated with lung fibrosis and skeletal muscle wasting in a bleomycin-induced lung injury mouse model. *Mediators of Inflammation*, *2019*, 1–12.

Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, *86*(1), 715–748.

Smyth, R. M., Neder, J. A., James, M. D., Vincent, S. G., Milne, K. M., Marillier, M., De-Torres, J. P., Moran-Mendoza, O., O'Donnell, D. E., & Phillips, D. B. (2023). Physiological underpinnings of exertional dyspnoea in mild fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *312*, 104041.

Sparks, J. A. (2019). Rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, *170*(1), ITC1–ITC16.

Spoletini, G., Alotaibi, M., Blasi, F., & Hill, N. S. (2015). Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. *Chest*, *148*(1), 253–261.

Spruit, M. A. (2005). Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*, *60*(1), 32–38.

Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., Zuwallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W. D.-C., Pitta, F., Sewell, L., Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R., Franssen, F. M. E., Casaburi, R., Vercoulen, J. H., Vogiatzis, I., … ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *188*(8), e13–e64.

Suzuki, Y., Aono, Y., Kono, M., Hasegawa, H., Yokomura, K., Naoi, H., Hozumi, H., Karayama, M., Furuhashi, K., Enomoto, N., Fujisawa, T., Nakamura, Y., Inui, N., Nakamura, H., & Suda, T. (2021). Cause of mortality and sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy. *Respirology*, *26*(2), 171–179.

Takabatake, N., Nakamura, H., Abe, S., Inoue, S., Hino, T., Saito, H., Yuki, H., Kato, S., & Tomoike, H. (2000). The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *161*(4), 1179–1184.

Tremblay Labrecque, P. F., Dion, G., & Saey, D. (2022). Functional clinical impairments and frailty in interstitial lung disease patients. *European Respiratory Journal Open Research*, *8*(4), 00144–2022.

Tremblay Labrecque, P. F., Harvey, J., Nadreau, E., Maltais, F., Dion, G., & Saey, D. (2020). Validation and cardiorespiratory response of the 1-Min Sit-to-stand test in interstitial lung disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *52*(12), 2508–2514.

Tudor-Locke, C., Brashear, M. M., Johnson, W. D., & Katzmarzyk, P. T. (2010). Accelerometer profiles of physical activity and inactivity in normal weight, overweight, and obese U.S. men and women. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *7*(1), 60.

Tzouvelekis, A., Harokopos, V., Paparountas, T., Oikonomou, N., Chatziioannou, A., Vilaras, G., Tsiambas, E., Karameris, A., Bouros, D., & Aidinis, V. (2007). Comparative expression profiling in pulmonary fibrosis suggests a role of hypoxia-inducible factor-1alpha in disease pathogenesis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *176*(11), 1108–1119.

Vainshelboim, B., Fox, B. D., Oliveira, J., & Kramer, M. R. (2016). Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *10*(1), 69–77.

Vainshelboim, B., Oliveira, J., Yehoshua, L., Weiss, I., Fox, B. D., Fruchter, O., & Kramer, M. R. (2014). Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*, *88*(5), 378–388.

Valenti, G., Denti, L., Maggio, M., Ceda, G., Volpato, S., Bandinelli, S., Ceresini, G., Cappola, A., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2004). Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: The InCHIANTI study. *Journals of Gerontology-Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*(5), M466–M472.

Vargas, F., Saint-Leger, M., Boyer, A., Bui, N. H., & Hilbert, G. (2015). Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respiratory Care*, *60*(10), 1369–1376.

Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., & Harris, T. B. (2002). Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The Health ABC Study. *Journals of Gerontology-Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *57*(5), M326–M332.

Vivodtzev, I., Minet, C., Wuyam, B., Borel, J.-C., Vottero, G., Monneret, D., Baguet, J.-P., Lévy, P., & Pépin, J.-L. (2010). Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. *Chest*, *137*(3), 585–592.

Vogiatzis, I., Stratakos, G., Simoes, D. C., Terzis, G., Georgiadou, O., Roussos, C., & Zakynthinos, S. (2007). Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax*, *62*(11), 950–956.

Vogiatzis, I., Terzis, G., Nanas, S., Stratakos, G., Simoes, D. C. M., Georgiadou, O., Zakynthinos, S., & Roussos, C. (2005). Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest*, *128*(6), 3838–3845.

Vogiatzis, I., Terzis, G., Stratakos, G., Cherouveim, E., Athanasopoulos, D., Spetsioti, S., Nasis, I., Manta, P., Roussos, C., & Zakynthinos, S. (2011). Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest*, *140*(3), 744–752.

Wallaert, B., Monge, E., Le Rouzic, O., Wémeau-Stervinou, L., Salleron, J., & Grosbois, J.-M. (2013). Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*, *144*(5), 1652–1658.

Watanabe, F., Taniguchi, H., Sakamoto, K., Kondoh, Y., Kimura, T., Kataoka, K., Ogawa, T., Arizono, S., Nishiyama, O., & Hasegawa, Y. (2013). Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respiratory Medicine*, *107*(4), 622–628.

Wickerson, L., Brooks, D., Granton, J., Reid, W. D., Rozenberg, D., Singer, L. G., & Mathur, S. (2021). Interval aerobic exercise in individuals with advanced interstitial lung disease: A feasibility study. *Physiotherapy: Theory and Practice*, *37*(9), 1034–1042.

Wickerson, L., Mathur, S., Brooks, D., Bonetti, L. V., Singer, L. G., Granton, J., & Reid, W. D. (2020). Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal Open Research*, *6*(1), 00083–2019.

Wijsenbeek, M., Kreuter, M., Olson, A., Fischer, A., Bendstrup, E., Wells, C. D., Denton, C. P., Mounir, B., Zouad-Lejour, L., Quaresma, M., & Cottin, V. (2019). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. *Current Medical Research and Opinion*, *35*(11), 2015–2024.

Williams, D. M., Dunsiger, S., Ciccolo, J. T., Lewis, B. A., Albrecht, A. E., & Marcus, B. H. (2008). Acute affective response to a moderate-intensity exercise stimulus predicts physical activity participation 6 and 12 months later. *Psychology of Sport and Exercise*, *9*(3), 231–245.

Zaki, S., Moiz, J. A., Mujaddadi, A., Ali, M. S., & Talwar, D. (2023). Does inspiratory muscle training provide additional benefits during pulmonary rehabilitation in people with interstitial lung disease? A randomized control trial. *Physiotherapy: Theory and Practice*, *39*(3), 518–528.

Zamboti, C. L., Gonçalves, A. F. L., Garcia, T., Krinski, G. G., Bertin, L. D., Almeida, H. D. S., Pimpão, H. A., Fujisawa, D. S., Ribeiro, M., Pitta, F., & Camillo, C. A. (2021). Functional performance tests in interstitial lung disease: Impairment and measurement properties. *Respiratory Medicine*, *184*, 106413.

How to cite this article: Thivent, S., Neder, J. A., Bernard, A.-C., Coudurier, M., Guinot, M., Hérengt, F., Verges, S., & Marillier, M. (2025). Locomotor muscle dysfunction and rehabilitative exercise training in fibrotic interstitial lung disease: Where are we at and where could we go?. *Experimental Physiology*, 1–20. https://doi.org/10.1113/EP091542

AUTHOR BIOGRAPHIES



Sarah Thivent holds a Master's degree in sports training, completed in Canada, where she discovered her passion for research. Upon returning to France, she pursued a second Master's degree focused on research, conducting her work at the Hypoxie Physiopathologie Laboratory (Inserm U1300, Grenoble, France). Currently a PhD student at Dieulefit Santé rehabilitation centre (France), her research aims to optimize the management of patients with interstitial lung disease undergoing pulmonary rehabilitation.



Dr Mathieu Marillier, PhD, is a clinical exercise physiologist and senior scientist at the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm). His research focuses on issues of exercise intolerance in chronic lung diseases, with a particular interest in fibrotic interstitial lung disease. He is a former competitive distance runner but now enjoys most of his downtime with his two kids.

Manuscrit N°2

Thivent, S., Ginoux, M., Verges, S., Hérengt, F., & Marillier, M. Underlying physiological mechanisms of improved dyspnea and exercise tolerance with nasal high-flow O_2 in fibrotic interstitial lung disease.

Statut du manuscrit : En révision majeure dans *Respirology*.

Ce second travail s'inscrit dans le deuxième axe de cette thèse centré sur l'optimisation de la RR chez les patients atteints de PID. Cette étude prospective randomisée visait à comprendre les mécanismes physiologiques sous-jacents de l'OHD et son intérêt potentiel en RR. Elle a permis, pour la première fois, de distinguer les effets propres du haut débit nasal et de l'amélioration de l'oxygénation systémique sur la dyspnée et la tolérance à l'effort chez des patients présentant une hypoxémie sévère à l'exercice, en comparant une supplémentation en O2 et l'OHD à iso-saturation artérielle en O2 notamment.

Ce travail s'inscrit dans une démarche globale visant à optimiser les réponses physiologiques et perceptuelles associées à l'exercice afin d'améliorer les conditions de réentrainement de ces patients au sein d'un programme de réhabilitation.

Underlying physiological mechanisms of improved dyspnea and exercise tolerance with nasal high-flow O_2 therapy in fibrotic interstitial lung disease

Short title: $NHFO_2$ therapy during exercise in ILD

Sarah Thivent[1,2], Marylise Ginoux[1], Samuel Verges[2], Frédéric Hérengt[1,2], Mathieu Marillier[2]

[1]Cardiopulmonary Rehabilitation Centre Dieulefit Santé, Dieulefit, France.

[2]Univ. Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, INSERM U1300, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

Corresponding Author:

Mathieu Marillier, PhD

Laboratoire HP2 (INSERM U1300), Université Grenoble Alpes

UM Sport & Pathologies, Hôpital Sud, Avenue de Kimberley, 38 434 Echirolles, France

E-mail: mmarillier@chu-grenoble.fr

Keywords: exercise; dyspnea; hypoxia; muscle fatigue; oxygen inhalation therapy; pulmonary fibrosis.

Abstract word count: 250

Manuscript word count: 3998

Number of tables – figures: 6

Summary:

- We tested the respective effect of high-flow and enhanced oxygenation from nasal high-flow O_2 therapy ($NHFO_2$) on dyspnea and exercise tolerance in fibrotic interstitial lung disease.
- Supplemental O_2 and $NHFO_2$ provided similar improvements in these outcomes at "iso-O_2 saturation" due to reduced ventilatory requirements.
- Enhanced arterial O_2 content is the primary driver of dyspnea relief and improved exercise tolerance on $NHFO_2$ in these patients.

ABSTRACT

Background. Severe hypoxemia, heightened dyspnea and exercise limitation are hallmarks of fibrotic interstitial lung disease (f-ILD). Standard O_2 therapy (nasal prongs) fails, however, to correct hypoxemia with limited symptomatic benefits due to inspiratory flow-patient demand mismatch. Nasal high-flow O_2 therapy ($NHFO_2$) is a promising alternative but the respective contribution of high-flow and greater oxygenation to improved dyspnea and exercise tolerance remains unknown in f-ILD.

Methods. Sixteen patients (9 men, 69±14y) randomly performed constant work-rate ($70\%_{peak}$) exercise tests under 4 conditions: air, supplemental O_2 (face mask, 9-12L·min^{-1}), NHF_{air} [50-70L·min^{-1}; inspired fraction of O_2 (FiO_2)=0.21] and $NHFO_2$ (FiO_2=0.5). Endurance time and isotime O_2 saturation (SpO_2), breathing pattern (respiratory inductive plethysmography) and dyspnea (Borg CR-10) were compared across conditions.

Results. Supplemental O_2 (98[2]%) and $NHFO_2$ (99[3]%) similarly enhanced SpO_2 from air (87[17]%, p<0.001). Endurance time improved on O_2 and $NHFO_2$ vs air and NHF_{air} (683[903], 690[1338], 346[247], 319[415]s, respectively, p<0.001; O_2 vs $NHFO_2$, p=0.117). Supplemental O_2 and $NHFO_2$ reduced ventilation vs air (47±22, 44±20, 63±29 L·min^{-1}, p<0.001), driven by lower respiratory rates (36±9, 37±8, 44±10 br·min^{-1}, p<0.001). Supplemental O_2 and $NHFO_2$ reduced dyspnea vs air (4[3.5], 3.5[2.5], 7[3], p<0.001) and $NHFO_2$ vs NHF_{air} (6[1.5], p=0.016). NHF_{air} lowered ventilation vs air (9L·min^{-1}, p=0.012) but did not improve dyspnea and exercise time.

Conclusion. Supplemental O_2 and $NHFO_2$ similarly improved dyspnea and exercise time at "iso-O_2 saturation" in severely-hypoxemic *f*-ILD. Enhanced arterial O_2 content and subsequent physiological benefits (lower ventilatory requirements) are thus primary drivers of dyspnea relief and improved exercise tolerance on $NHFO_2$ in *f*-ILD.

INTRODUCTION

Fibrotic interstitial lung disease (*f*-ILD) encompass a diverse group of over 200 restrictive lung conditions, primarily characterized by scarring of the lung parenchyma and variable degrees of inflammation and fibrosis[1, 2]. Key features of *f*-ILD include reduced lung compliance, oxygen (O_2) diffusion limitation and ventilation-perfusion mismatch, the last two conspiring to impair gas exchange efficiency[3]. Consequently, patients commonly experience severe hypoxemia and heightened activity-related dyspnea[4, 5], which substantially contribute to limit their tolerance to physical exertion[3].

Ambulatory O_2 therapy is often prescribed in *f*-ILD to reverse or, at least, mitigate severe hypoxemia, improving dyspnea and patients' exercise capacity being two critical outcomes[6]. Different laboratory-based studies highlighted the benefits of supplemental O_2 during exercise in *f*-ILD; this includes reduced inspiratory neural drive and ventilation leading to dyspnea relief, but also improved muscle O_2 delivery and fatigue, overall enhancing exercise tolerance[7-9]. Such laboratory findings, however, lack external validity as they cannot be easily translated into clinical practice due to the gas delivery system used[10].

In this context, the efficacy of conventional O_2 therapy (nasal prongs) is tempered by notable limitations in *f*-ILD, with accumulating studies showing no or limited symptomatic or physiological benefits ([11-13], reviewed in[6]). In fact, standard O_2 delivery systems may not provide sufficient O_2 flow to meet the heightened demand on exertion[14], failing to match peak inspiratory flow required by patients under physical strain[15]. Such mismatch leads patients to inhale ambient air thus diluting the inspired fraction of O_2 (FiO_2)[16] and resulting in incomplete correction of hypoxemia in *f*-ILD[13]. In addition, the use of dry, unconditioned O_2 poses further challenges: without adequate humidification, patients may experience nasal dryness, crusting, and mucosal irritation, the net result being reduced tolerance for therapy[17]. Exposure to cold, dry air may also trigger a bronchoconstrictive reflex, increasing airway resistance[18, 19].

Nasal high-flow O_2 ($NHFO_2$) therapy is an easy-to-use gas delivery system supplying heated and humidified O_2-enriched air allowing the accurate monitoring of FiO_2 at flow rates up to 70 $L{\cdot}min^{-1}$ [20]. This system has emerged as a promising alternative in *f*-ILD to overcome current pre-specified limitations: $NHFO_2$ is more effective in reversing hypoxemia and reducing dyspnea *vs* standard O_2 therapy[13] and consistently improved exercise capacity

across studies in this patient population[13, 20, 21]. Nasal high flow (without O_2-enriched air, NHF_{air}) exerts several physiological benefits that may be particularly relevant for patients with *f*-ILD; these include rapid washout of the anatomical dead space preventing rebreathing of expired gas[22] and reduced work of breathing[23], which overall lowers patients' respiratory rate and ventilation[24, 25] and improves gas exchange efficiency[22, 26]. Collectively, these premises suggest that NHF_{air} may be valuable for enhancing exercise tolerance in *f*-ILD. The physiological mechanisms underlying the positive effects of $NHFO_2$ therapy remain, however, poorly understood; specifically, the respective contribution of high gas flow delivered via nasal cannula and enhanced oxygenation (with supplemental O_2) on improving exertional dyspnea and exercise tolerance has never been explored in this patient population.

To address this gap in knowledge, this prospective, randomized-controlled trial aimed to disentangle the i) independent and ii) combined effects of respiratory support and supplemental O_2 on dyspnea and exercise tolerance in patients with *f*-ILD. We hypothesized that i) NHF_{air} and supplemental O_2 would lessen dyspnea and improve exercise tolerance *vs* room air and, ii) $NHFO_2$ would yield greater benefits on these outcomes than either conditions alone (even when reasoning at "iso-O_2 saturation" between supplemental O_2 and $NHFO_2$). Confirmation of these hypotheses would advance our understanding on the physiological and perceptual benefits of such promising strategy in a group of diseases in which we still have little to offer to combat the consequences of extreme exercise-related hypoxemia.

MATERIALS AND METHODS

Participants

This prospective, randomized-controlled, cross-over trial enrolled patients with *f*-ILD between December 2023 and January 2025, according to international established criteria[2, 27]. Patients were admitted to Dieulefit Santé Cardiorespiratory Rehabilitation Center (France) and enrolled prior inpatient pulmonary rehabilitation initiation. They were considered for study inclusion if: 1) age ≥18 years; 2) modified Medical Research Council scale ≥1; 3) stable condition (no acute exacerbation within the preceding 3 months). Exclusion criteria were: 1) inability to perform a cardiopulmonary exercise test (CPET) on a

bicycle ergometer; 2) participation in a pulmonary rehabilitation program within the last 6 months. This study was approved by an independent ethics board (CPP SUD-OUEST and OUTRE MER III, IDRCB number: 2022-A00774-39) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent were obtained from all participants before study enrollment.

Study design

The outline of study design is depicted in **Figure 1**. Patients underwent a total of five visits. In the first visit, participants performed an incremental CPET on a bicycle ergometer (Ergoselect 4, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) to determine room air peak work rate (WR). After a 1-min resting period, workload was increased by 10 W every minute until symptom limitation. Breath-by-breath metabolic and ventilatory analyses were obtained (Quark CPET, Cosmed, Pavona, Italy); Neder et al.[28] equations determined % predicted values for peak WR and O_2 uptake.

Participants completed four additional visits consisting in constant WR exercise tests (CWRET; 70% peak WR) until symptom limitation (or for a maximum of 30 min for practical purposes). After a 1-min resting period and warm-up of 1 min of unloaded cycling, workload was increased to the desired intensity. Constant work-rate exercise tests were conducted over two consecutive days; on each day, exercise testing took place at 11 am and 3 pm. These tests were performed on four different experimental conditions: room air (prespecified as *condition 1*); supplemental O_2 (*condition 2*); NHF_{air} (*condition 3*); $NHFO_2$ (*condition 4*). Each participant was given a random permutation (over 24 potential ones) so that conditions were performed in a randomized order; each permutation was kept in a sealed envelop until the first CWRET.

Experimental conditions

Supplemental O_2 was provided via a non-rebreather face mask; the flowmeter rate was selected to i) ensure O_2 saturation remained ≥90% during exercise and, ii) match O_2 saturation values with $NHFO_2$, using a minimum flow of 9 $L{\cdot}min^{-1}$ to prevent carbon dioxide rebreathing and reservoir collapse. Nasal high flow (with or without O_2) was provided through asymmetrical nasal cannula (Optiflow^{TM+} Duet, Fisher & Paykel, Auckland, New

Zealand) by an AIRVO^{TM3} system (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand). Supplied gas was heated to 37°C and fully humidified at 100%. Flow rate was individually adjusted to meet patients' ventilatory demand using a maximum of 70 L·min^{-1} and titrated according to patients' tolerance. Inspired fraction of O_2 was set at 0.21 and 0.50 on NHF_{air} and $NHFO_2$, respectively. Although participants were not blind to gas delivery systems as per the study objectives, they were blind to gas mixture and O_2 saturation readings[29].

Measurements

Rest

Participants completed full pulmonary function tests [spirometry, static lung volumes, lung diffusing capacity for carbon monoxide (MasterScreen Body, Erich Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany)].[30-32]. We assessed dyspnea with the modified Medical Research Council scale[33].

Constant work-rate exercise tests

Time to exercise intolerance. Endurance time during CWRET (in s) was defined as the duration from exercise start to symptom limitation, excluding warm-up.

Cardiorespiratory and gas exchange parameters. Heart rate was continuously monitored using a 12-lead electrocardiogram (Quark T12x, Cosmed, Pavona, Italy). Oxygen saturation by pulse oximetry (SpO_2) and transcutaneous partial pressure of carbon dioxide ($tcPCO_2$) were measured by earlobe capnography (Sentec Digital Monitoring System, Sentec AG, Therwil, Switzerland). Breathing pattern was continuously assessed by respiratory inductive plethysmography (QDC Pro, Nox Medical, Reykjavik, Island). Before each test, the system was calibrated using LabChart 8 (ADInstruments, Dunedin, New Zealand). A pneumotachograph was first calibrated with a 3L syringe, followed by an automatic calibration of the recording bands for 5 min. Then, a 90-s calibration was performed with patients breathing into the pneumotachograph, lips closed around the mouthpiece, while wearing the bands. These steps allowed for the determination of a calibration factor to adjust volumes measured by the respiratory inductive plethysmography system. Data were filtered with a 10-sec smoothing filter before extraction.

Near-infrared spectroscopy. Muscle oxy- and deoxyhemoglobin concentrations ([HbO_2] and [HHb], respectively) were measured throughout testing sessions using a two-wavelength (760 and 850 nm), spatially-resolved near infrared spectroscopy (NIRS) system (Train.Red FYER, Elst, The Netherlands). The probe was positioned over the lower third of the *vastus lateralis* (~10-15 cm above the patella superior edge)[34]. [HbO_2] and [HHb] were measured as differences from the initial rest period during exercise. From these signals, total hemoglobin concentration ([HbTot]) was calculated as [HbO_2] + [HHb]. Oxy-deoxyhemoglobin concentration difference ([HbDiff]= [HbO_2] – [HHb]) was derived as a reliable estimate of change in tissue oxygenation status[35]. Data were recorded at 10 Hz and filtered with a 2-sec moving average filter.

Perceptual measurements. Dyspnea and leg discomfort were assessed using the 0-10 category-ratio Borg scale[36]; scores were obtained at rest, every 2 minutes throughout exercise and at exercise cessation. The Borg scale was anchored before exercise, i.e. by explaining its endpoints (ranging from 0 to 10).

Data and statistical analyses

Cardiorespiratory and NIRS data were averaged over the last 30 s of resting periods, over a 30-s epoch for "isotime" measurements (the time corresponding to exercise cessation in the shortest condition[37]) and over the last 30 s in each condition for peak-exercise measures. We performed sample size estimate on G*Power 3.1.9.7 (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany). Based on previous research from our group reporting an average improvement in endurance time of 360 ± 390% on $NHFO_2$ vs room air during a CWRET[13], with α= 0.05 and a two-tailed test of significance, a sample of 15 complete patients would provide a statistical power of 91%. Subsequent statistical procedures were performed on Statistica v.10 (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Normality of data distribution for continuous physiological variables was assessed with a Shapiro-Wilk test. For normally-distributed data, we applied 1- or 2-way repeated measures ANOVA (e.g., for NIRS data collected throughout CWRET: [experimental condition (room air, supplemental O_2, NHF_{air}, $NHFO_2$) × exercise time (rest, isotime, peak exercise)]). Bonferroni post-hoc tests were applied to adjust *p*-values for multiple comparisons when

ANOVA revealed a significant main or interaction effect. For non-normally distributed data and discrete variables (i.e., symptoms), we used a Friedman ANOVA. Post-hoc tests were Wilcoxon matched-pairs if Friedman ANOVA reached significance. We used dependant-sample Hodges-Lehman Median Difference test for non-normally distributed data and discrete variables to obtain within-group differences and 95% confidence intervals. Data are presented as mean ± SD for normally-distributed continuous variables and median [interquartile range] for non normally-distributed and discrete variables. A two-tailed α level of 0.05 was used as the cut-off for significance.

RESULTS

Participants

Nineteen patients were initially assessed for study participation: after application of inclusion and exclusion criteria, 16 patients finished the study with complete data and were therefore included for analysis (**Figure 2**). Detailed characteristics of patients are provided in **Table 1**. Briefly, idiopathic pulmonary fibrosis was the most common etiology of *f*-ILD; 11 patients required daily ambulatory O_2 therapy. Patients typically presented with low exercise tolerance (average peak O_2 uptake and WR ~85% and 60% predicted from incremental exercise testing, respectively). Of note, 14 patients (88% of sample) showed severe exercise-related hypoxemia i.e., SpO_2 ≤88%.

Main outcomes – exercise tolerance and isotime dyspnea

Data for endurance time and isotime dyspnea across experimental conditions are depicted in **Figure 3**. The shortest endurance time was found on room air and NHF_{air} in 11 and 5 patients, respectively (isotime= 289 [210] s). Four and 5 patients were able to exercise for 30 min (upper limit set by the protocol) on O_2 supplementation and $NHFO_2$, respectively. Longer endurance time was found on supplemental O_2 (683 [903] s) *vs* room air (346 [247] s, $p<0.001$) and NHF_{air} (319 [415] s, $p=0.001$); similar results were found for $NHFO_2$ (690 [1338] s) *vs* room air and NHF_{air} (both $p<0.001$). Endurance time was not statistically different on room air *vs* NHF_{air} ($p=0.109$) and on supplemental O_2 vs $NHFO_2$ ($p=0.117$). Lower isotime dyspnea ratings were found on supplemental O_2 (4 [3.5]) *vs* room air (7 [3],

p=0.001) but not NHF_{air} (6 [1.5], p=0.071); $NHFO_2$ lowered dyspnea (3.5 [2.5]) *vs* room air (p<0.001) and NHF_{air} (p=0.016). Isotime dyspnea was not different on room air *vs* NHF (p=0.147) and on supplemental O_2 vs $NHFO_2$ (p=0.117). **Table S1** depicts median differences and 95% confidence intervals.

Cardiorespiratory, gas exchange and perceptual measurements

Physiological and perceptual responses to CWRET across experimental conditions are depicted in **Table 2**. For clarity sake, within-group differences and 95% confidence intervals are shown in **Table S1**. As expected, supplemental O_2 and $NHFO_2$ enhanced SpO_2 (and $tcPCO_2$) *vs* air and NHF_{air} at isotime (all p<0.001); of note, SpO_2 was similar between the two former conditions (median ≥98%). In general, supplemental O_2 and $NHFO_2$ offered the same physiological benefits, that is, a lower heart rate *vs* air and NHF_{air} and ventilation *vs* air (all p<0.001); the latter was mainly driven by lower respiratory rates, though $NHFO_2$ lessened tidal volume *vs* air (p=0.011). NHF_{air} lowered minute ventilation *vs* air (~9 $L{\cdot}min^{-1}$; p=0.012); $NHFO_2$ reduced minute ventilation *vs* NHF_{air} (p=0.007) by lowering respiratory rate (p=0.002). $NHFO_2$ significantly improved leg discomfort *vs* air (p=0.028) and NHF_{air} (p=0.010). Some physiological benefits of supplemental O_2 and $NHFO_2$ persisted at peak exercise, including gas exchange parameters *vs* air and NHF_{air}, and lower ventilatory requirements *vs* air (all p≤0.020). Peak-exercise symptoms across conditions were generally similar except lower dyspnea scores on supplemental O_2 and $NHFO_2$ *vs* air (p=0.004 and 0.026, respectively).

Vastus lateralis muscle oxygenation

Figure 4 depicts the consistent effects of supplemental O_2 and $NHFO_2$ in improving *quadriceps* muscle oxygenation during CWRET. Specifically, both interventions enhanced [HbDiff] *vs* air and NHF_{air} at isotime and peak exercise (condition × exercise time interaction, F=12.4, p<0.001). This was achieved by concomitant increase in [HbO_2] (condition × exercise time interaction, F=10.1, p<0.001) and decline in [HHb] (condition × exercise time interaction, F=5.9, p<0.001). We found a condition × exercise time interaction (F=4.3, p<0.001) in [HbTot] but post-hoc analyses did not reach significance (p≥0.096).

Muscle oxygenation did not differ between air *vs* NHF_{air} and supplemental O_2 *vs* $NHFO_2$ (all $p>0.05$). **Table S2** depicts within-group differences and 95% confidence intervals.

DISCUSSION

This study is the first to explore whether NHF_{air} and supplemental O_2 would offer i) independent and ii) synergistic (through $NHFO_2$) beneficial effects on dyspnea and exercise tolerance in *f*-ILD. Contrary to our initial hypotheses, our main findings indicate that i) unlike supplemental O_2, NHF_{air} did not significantly improve dyspnea and exercise tolerance *vs* air; ii) supplemental O_2 and $NHFO_2$ essentially provided similar improvements in these outcomes when matched for O_2 saturation and; iii) supplemental O_2 and $NHFO_2$ share common physiological benefits such as reduced ventilatory requirements and increased convective O_2 delivery to skeletal muscles. These findings thus provide original evidence that enhanced arterial O_2 content (and associated physiological benefits), is the primary driver of dyspnea relief and improved exercise tolerance on $NHFO_2$ in *f*-ILD.

Comparison with existing literature and advancement in the field

Previous research has investigated the benefits of $NHFO_2$ in reversing exertional hypoxemia, lessening dyspnea and improving patients' exercise capacity in *f*-ILD[13, 20, 21, 38, 39]. Our study innovates by specifically comparing four distinct experimental conditions (of which "iso-O_2 saturation" between supplemental O_2 and $NHFO_2$); this unique design allowed us to "isolate" the physiological and perceptual effects of respiratory support from improved oxygenation in patients with *f*-ILD and severe activity-related hypoxemia.

Despite apparent methodological differences, all above-mentioned studies that compared room air and $NHFO_2$ consistently reported symptomatic relief (i.e. isotime dyspnea) and longer exercise endurance time under the latter in *f*-ILD[13, 20, 21]. However, whether $NHFO_2$ provides superior benefits *vs* O_2 therapy remains debated. In fact, supplemental O_2 delivered at low flow rates (4 $L \cdot min^{-1}$ via nasal cannula) has been shown inappropriate to fully correct hypoxemia in *f*-ILD[13]; greater dyspnea alleviation and exercise tolerance on $NHFO_2$ may therefore reflect a larger improvement in systemic oxygenation and/or a specific effect of NHF-related respiratory support but does not allow teasing out

any separate contribution. In three studies, supplemental O_2 was delivered via a Venturi mask yielding either comparable[21] or lower[20, 38] exercise tolerance *vs* $NHFO_2$, together with similar isotime dyspnea ratings (when available[20, 21]) in *f*-ILD. Of note, the present study is the first to show that, when i) O_2 desaturation is appropriately corrected (i.e. O_2 saturation >94%, defining mild hypoxemia[40], herein ~97% at end-exercise) and, ii) O_2 saturation is comparable between O_2 therapy systems, supplemental O_2 and $NHFO_2$ offered similar benefits on dyspnea relief and exercise tolerance in these patients. This was not evident in other investigations since either O_2 saturation i) was ~90%[21, 38] or, ii) differed between modalities with medium effect size favoring $NHFO_2$[20].

We initially hypothesized that NHF_{air} (without supplemental O_2) would lessen dyspnea and improve exercise tolerance *vs* room air in *f*-ILD due to independent physiological benefits (detailed in *Introduction* and dedicated section *below*). Yanagita et al. previously demonstrated that NHF_{air} did not significantly improved endurance time but suggested the possibility of clinical relevance *vs* air in these patients[39]. We, however, anticipated different results since our sample presented with more advanced lung restriction (forced vital capacity ~70 *vs* 85% predicted) and gas exchange abnormalities (lung diffusing capacity for carbon monoxide ~30 *vs* 70% predicted). In this context, the physiological benefits of NHF_{air} (e.g., reduced work of breathing or improved gas exchange efficiency[22, 23]) might have offered greater improvement in these outcomes in patients showing poorer pulmonary compliance and gas exchange[41]. In addition, our results do not support the possibility of clinical relevance of NHF_{air} in enhancing exercise capacity since the median group difference *vs* room air was 70s. It is, yet, paramount to highlight that NHF_{air} typically elicits large inter-individual differences on exercise endurance time[37, 42] suggesting it might be used on an individual basis in selected patients with *f*-ILD: 6 subjects exceeded the minimal clinically important difference of 105 s or 33%[43], but 3 concomitantly showed decline above these values on NHF_{air} *vs* air. Altogether, the present study holds high external validity as 88% of our patients showed severe exertional hypoxemia during incremental exercise testing (SpO_2 ≤88%, the threshold at which ambulatory O_2 therapy may be prescribed in *f*-ILD[6]; mean SpO_2= 80%). This was not the case in the above-mentioned investigation as patients had nadir SpO_2 ~92%[39], and therefore, $NHFO_2$ would not be used in clinical practice.

Mechanisms by which $NHFO_2$ may improve dyspnea and exercise tolerance

Our study reports, for the first time, breathing pattern during exercise with $NHFO_2$ in *f*-ILD, including pivotal isotime measurements across experimental conditions. We observed that O_2 supplementation and $NHFO_2$ offered similar reduction in isotime minute ventilation (~15-18 $L \cdot min^{-1}$ or ~25-30%) *vs* room air, primarily by lowering respiratory rate (~8 $breaths \cdot min^{-1}$). Of note, this magnitude corroborates with what we[8] and others[9, 44] reported on supplemental O_2 using a standard metabolic cart, giving credit to our measurements by respiratory inductance plethysmography. Schaeffer et al.[9] showed that dyspnea intensity on room air was strongly associated with an increased inspiratory neural drive (using diaphragmatic electromyography), both improving on supplemental O_2 in *f*-ILD due to a more harmonious neuromechanical coupling of the respiratory system. Such mechanisms are, therefore, likely crucial for dyspnea relief and, subsequently, improved exercise tolerance on $NHFO_2$ in this patient population. NHF_{air} also led to a ~9 $L \cdot min^{-1}$ lower isotime minute ventilation; such reduction is thought to originate from the washout of the anatomical dead space preventing rebreathing of expired gas, overall improving alveolar ventilation[22, 45]. However, NHF_{air} did not address issues of critical hypoxemia (mean SpO_2= 83%), a hallmark of *f*-ILD and an important source of increased inspiratory neural drive[3, 46, 47]. It is, therefore, conceivable that the beneficial effects of NHF_{air} were outperformed by those from supplemental O_2 on ventilatory drive and total ventilation (~ twice as large under the latter), the net result being non-significant changes in dyspnea and exercise tolerance on NHF_{air}. Considering the increased ventilatory demand in *f*-ILD, a modest decrease in ventilation may still be of clinical relevance to lower the work of breathing, especially in patients showing advanced restrictive ventilatory defect[48].

We recently demonstrated that severe exertional hypoxemia results in impaired muscle O_2 delivery and, consequently, heightened fatigue in *f*-ILD. Accordingly, we showed that, under supplemental O_2, *quadriceps* muscle oxyhemoglobin concentration and twitch force decline to magnetic nerve stimulation no longer differed from healthy controls, suggesting that improving O_2 delivery and, in turn, lessening contractile fatigue is pivotal to enhance exercise capacity in these patients[8]. As stated before, these laboratory findings, however, cannot be easily translated into practice due to the gas delivery system used[10]. The present results indicate that such effects may be readily achieved on $NHFO_2$, as shown by

greater oxy-deoxyhemoglobin concentration difference by NIRS. Of note, $NHFO_2$ may also improve muscle oxidative metabolism in *f*-ILD[7], thus delaying metabolic acidosis with potential positive consequences on ventilatory drive and dyspnea[3]. Mitigation of hypoxic vasoconstriction on $NHFO_2$ may also have improved central hemodynamics, further increasing O_2 delivery at a given arterial O_2 content[49] but this was not formally assessed in this study. Altogether, $NHFO_2$ therapy may have various systemic effects in *f*-ILD: teasing out the contribution of the different systems in improving exercise tolerance in these patients remains to be examined[50].

Implication for rehabilitative exercise training

There is a renewed interest in exercise training as part of pulmonary rehabilitation in *f*-ILD. An important matter is whether severe exertional hypoxemia as found in *f*-ILD may represent an obstacle for improvement with endurance training[51]. In fact, patients' inability to enhance their exercise intensity during the intervention is a warning sign for poor rehabilitation outcome[52]. Collectively, our findings show that both O_2 therapy systems i) were as effective in normalizing arterial O_2 saturation (as per our objectives) and, ii) essentially offered comparable symptomatic and physiological benefits, which may have key positive consequences for patients' trainability and response to intervention. Of note, patients with *f*-ILD characteristically require O_2 flows at which standard O_2 therapy (nasal cannula or face masks) are poorly tolerated[53]. In this context, $NHFO_2$ therapy is an easy-to-use gas delivery system supplying heated and humidified O_2-enriched air with accurate monitoring of FiO_2 and flow rate, that can better meet the high-flow requirements of patients with *f*-ILD on exertion[54]. Performing rehabilitative exercise training on $NHFO_2$ may thus constitutes a fair addition between convenient use, tolerance for therapy and, crucially, efficacy in reversing hypoxemia, enabling patients to train for longer or at greater intensities thus potentially potentiating the effects of pulmonary rehabilitation.

Limitations and perspectives

Although the sequence of experimental conditions was randomized, participants could not be blind to the gas delivery system being used (face mask *vs* $NHFO_2$). Crucially, however, patients remained blind to gas mixture and SpO_2 readings. Walking may have been a more

relevant testing modality for patients in daily life. In fact, we previously found that 50% of patients showed severe hypoxemia during a 6-min walk test but not during cycling[8]. Thus, the positive effects of $NHFO_2$ we herein report may be even more relevant during walking in *f*-ILD, keeping in mind that new high-flow systems can function on battery. Moreover, we largely focused on patients with severe hypoxemia as SpO_2 ≤88% is the usual threshold for the use of supplemental O_2 during exercise in *f*-ILD. We reasoned that focusing on this population would enhance the external validity of our results. The present physiological study offers incomplete insights on the mechanisms of dyspnea relief and improved exercise tolerance with $NHFO_2$ in *f*-ILD; future research may provide more comprehensive assessment of, for instance, inspiratory neural drive and skeletal muscle fatigability which may be explored from diaphragmatic electromyography and peripheral nerve stimulation[9, 55].

Conclusion

Our study reports that acute O_2 supplementation and $NHFO_2$ provided similar improvements in exertional dyspnea and exercise tolerance at "iso-O_2 saturation" in severely-hypoxemic patients with *f*-ILD, primarily due to alike decline in ventilatory requirements. Our study thus suggests that enhanced arterial O_2 content – and its subsequent physiological benefits – is the primary driver of dyspnea relief and improved exercise tolerance on $NHFO_2$ in *f*-ILD. Considering convenient use, tolerance for therapy and, most importantly, efficacy in correcting hypoxemia, $NHFO_2$ might prove useful to maximize the benefits of rehabilitative exercise training in these patients, an issue that will require further investigation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: SV, FH, MM; Project supervision: MG, FH. Data acquisition, analysis and interpretation: ST, MM; Drafting the work or revising it critically for important intellectual content – original draft: ST, MM; revised draft: MG, SV, FH. All authors approved the final version of the manuscript and all persons designated as authors qualify for authorship.

ACKNOWLEDGEMENTS

ST was supported by the Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (CIFRE program) as a PhD student. This research was supported by Fisher & Paykel Healthcare and Fonds de dotation Agir Pour les Maladies Chroniques (AO 2022). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, or preparation of the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no professional conflict of interest to disclose.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data are available from the corresponding author on reasonable request.

REFERENCES

1 King TE, Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2005; **172**: 268-79.

2 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D, Pneumonias AECoII. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013; **188**: 733-48.

3 Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. Clin Chest Med. 2019; **40**: 405-20.

4 Smyth RM, Neder JA, James MD, Vincent SG, Milne KM, Marillier M, de-Torres JP, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Phillips DB. Physiological underpinnings of exertional dyspnoea in mild fibrosing interstitial lung disease. Respir Physiol Neurobiol. 2023; **312**: 104041.

5 Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, Camp P, Johannson K, Schaeffer M, Wilcox PG, Guenette JA, Ryerson CJ. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. Respirology. 2018; **23**: 392-8.

6 Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, Carlin B, Drummond MB, Ekstrom M, Garvey C, Graney BA, Jackson B, Kallstrom T, Knight SL, Lindell K, Prieto-Centurion V, Renzoni EA, Ryerson CJ, Schneidman A, Swigris J, Upson D, Holland AE. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020; **202**: e121-e41.

7 Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, Hill CJ, Goh NSL, Holland AE. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. Respirology. 2017; **22**: 957-64.

8 Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease. Thorax. 2021.

9 Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Wilkie SS, Dhillon SS, Mitchell RA, Sheel AW, Khalil N, Camp PG, Guenette JA. Neurophysiological mechanisms of exertional dyspnoea in fibrotic interstitial lung disease. Eur Respir J. 2018; **51**.

10 Schaeffer MR, Molgat-Seon Y, Ryerson CJ, Guenette JA. Supplemental oxygen and dypsnoea in interstitial lung disease: absence of evidence is not evidence of absence. Eur Respir Rev. 2017; **26**.

11 Khor YH, McDonald CF, Hazard A, Symons K, Westall G, Glaspole I, Goh NSL, Holland AE. Portable oxygen concentrators versus oxygen cylinder during walking in interstitial lung disease: A randomized crossover trial. Respirology. 2017; **22**: 1598-603.

12 Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, Yamazaki R, Satoh R, Yamagata T, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Nakajima H, Kume H, Tohda Y. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. Respir Med. 2013; **107**: 1241-6.

13 Al Chikhanie Y, Veale D, Verges S, Herengt F. The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study. Respir Med. 2021; **186**: 106523.

14 Johannson KA, Pendharkar SR, Mathison K, Fell CD, Guenette JA, Kalluri M, Kolb M, Ryerson CJ. Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science. Ann Am Thorac Soc. 2017; **14**: 1373-7.

15 Vega ML, Pisani L. Nasal high flow oxygen in acute respiratory failure. Pulmonology. 2021; **27**: 240-7.

16 Markovitz GH, Colthurst J, Storer TW, Cooper CB. Effective inspired oxygen concentration measured via transtracheal and oral gas analysis. Respir Care. 2010; **55**: 453-9.

17 Scanlan CLH, A. Medical gas therapy. *MO: Egan's fundamentals of respiratory care - 8th ed*, 1999; 737-70.

18 Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. J Appl Physiol (1985). 1996; **81**: 1739-43.

19 Fontanari P, Zattara-Hartmann MC, Burnet H, Jammes Y. Nasal eupnoeic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients. Eur Respir J. 1997; **10**: 2250-4.

20 Harada J, Nagata K, Morimoto T, Iwata K, Matsunashi A, Sato Y, Tachikawa R, Ishikawa A, Tomii K. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial. Respirology. 2022; **27**: 144-51.

21 Suzuki A, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Shiroshita E, Kondoh Y. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial. BMC Pulm Med. 2020; **20**: 51.

22 Moller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, Schmid O, Tatkov S. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. J Appl Physiol (1985). 2015; **118**: 1525-32.

23 Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. Respir Care. 2015; **60**: 1369-76.

24 Braunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. Respiration. 2013; **85**: 319-25.

25 Lee JH, Lim CM, Koh Y, Hong SB, Song JW, Huh JW. High-flow nasal cannula oxygen therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients with respiratory failure. J Thorac Dis. 2020; **12**: 966-72.

26 Girault C, Boyer D, Jolly G, Carpentier D, Beduneau G, Frat JP. [Operating principles, physiological effects and practical issues of high-flow nasal oxygen therapy]. Rev Mal Respir. 2022; **39**: 455-68.

27 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi

M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendia-Roldan I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC, American Thoracic Society ERSJRS, Latin American Thoracic S. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018; **198**: e44-e68.

28 Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. Eur Respir J. 1999; **14**: 1304-13.

29 Marillier M, Gruet M, Bernard AC, Champigneulle B, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA. Beyond the Lungs: O 2 Supplementation Improves Cerebral Oxygenation and Fatigue during Exercise in Interstitial Lung Disease. Med Sci Sports Exerc. 2023; **55**: 1735-44.

30 Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, Steenbruggen I, Cooper BG, Stanojevic S, contributing GLINm. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. Eur Respir J. 2021; **57**.

31 Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, Hall GL, Global Lung Function Initiative Twg, Global Lung Function Initiative T. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. Eur Respir J. 2017; **50**.

32 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J, Initiative ERSGLF. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012; **40**: 1324-43.

33 Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J. 1959; **2**: 257-66.

34 Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA. Quantifying leg muscle deoxygenation during incremental cycling in hypoxemic patients with fibrotic interstitial lung disease. Clin Physiol Funct Imaging. 2023; **43**: 192-200.

35 Marillier M, Rupp T, Bouzat P, Walther G, Baillieul S, Millet GY, Robach P, Verges S. Cerebral haemodynamics and oxygenation during whole-body exercise over 5 days at high altitude. Exp Physiol. 2021; **106**: 65-75.

36 Borg G. A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons. In: Geissler HG, Petzold P, (eds.) *Psychophysical judgment and the process of perception*. Amsterdam: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1982; 25-34.

37 Prieur G, Medrinal C, Combret Y, Dupuis Lozeron E, Bonnevie T, Gravier FE, Quieffin J, Lamia B, Borel JC, Reychler G. Nasal high flow does not improve exercise tolerance in COPD patients recovering from acute exacerbation: A randomized crossover study. Respirology. 2019; **24**: 1088-94.

38 Badenes-Bonet D, Cejudo P, Rodo-Pin A, Martin-Ontiyuelo C, Chalela R, Rodriguez-Portal JA, Vazquez-Sanchez R, Gea J, Duran X, Caguana OA, Rodriguez-Chiaradia DA, Balcells E. Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial. BMC Pulm Med. 2021; **21**: 355.

39 Yanagita Y, Arizono S, Yokomura K, Ito K, Machiguchi H, Tawara Y, Katagiri N, Iida Y, Nakatani E, Tanaka T, Kozu R. Enhancing exercise tolerance in interstitial lung disease with high-flow nasal cannula oxygen therapy: A randomized crossover trial. Respirology. 2024; **29**: 497-504.

40 Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Influence of exertional hypoxemia on cerebral oxygenation in fibrotic interstitial lung disease. Respir Physiol Neurobiol. 2020; **285**: 103601.

41 Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Perez-Padilla R, Montano M, Ramos C, Becerril C, Gaxiola M, Pare P, Selman M. Correlation between pulmonary fibrosis and the lung pressure-volume curve. Lung. 1996; **174**: 315-23.

42 Bonnevie T, Gravier FE, Smondack P, Fresnel E, Rivals I, Brunel H, Combret Y, Medrinal C, Prieur G, Boujibar F, Similowski T, Muir JF, Cuvelier A, Patout M. Physiological effects of nasal high flow therapy during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A crossover randomised controlled trial. Pulmonology. 2025; **31**: 2466922.

43 Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, O'Donnell DE, Onorati P, Porszasz J, Rabinovich R, Rossiter HB, Singh S, Troosters T, Ward

S. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. Eur Respir J. 2016; **47**: 429-60.

44 Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Wilkie SS, Dhillon SS, Mitchell RA, Sheel AW, Khalil N, Camp PG, Guenette JA. Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. Eur Respir J. 2017; **49**.

45 Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. Respir Med. 2009; **103**: 1400-5.

46 Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, Neder JA, O'Donnell DE. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. Am J Respir Crit Care Med. 2016; **193**: 299-309.

47 Smyth RM, James MD, Vincent SG, Milne KM, Marillier M, Domnik NJ, Parker CM, de-Torres JP, Moran-Mendoza O, Phillips DB, O'Donnell DE, Neder JA. Systemic Determinants of Exercise Intolerance in Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease and Severely Impaired D(LCO). Respir Care. 2023; **68**: 1662-74.

48 Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. Thorax. 1992; **47**: 93-7.

49 Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. Chest. 1996; **109**: 1566-76.

50 Marillier M, Thivent S, Bernard AC, Herengt F, Coudurier M, Verges S, Neder JA. On the Effects of Supplemental Oxygen on Physiological (and Sensory) Responses to Exercise in Fibrotic Interstitial Lung Disease. Med Sci Sports Exerc. 2025; **57**: 1076-7.

51 Curtis K, Hopkinson NS. Exercise training in interstitial lung disease: lumping or splitting? Thorax. 2017; **72**: 589-90.

52 Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2011; **81**: 196-205.

53 Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, Ravindranathan S, Danckers M, Herscovici P, Moor M, Ferrer G. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. Respir Med. 2016; **121**: 100-8.

54 Ruggeri P, Esquinas A. Is it time to use HFNC oxygen therapy during exercise in IPF patients? Respirology. 2022; **27**: 316-7.

55 Marillier M, Gruet M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA. The relationship between perceived and performance fatigability in severe fibrotic interstitial lung disease: a prospective, cross-sectional study. ERJ Open Res. 2023; **9**.

Table 1. Characteristics of patients with fibrotic interstitial lung disease.

	Patients (n=16)
General characteristics	
Sex	9 ♂ - 7 ♀
Age (years)	68.9 ± 14.1
BMI ($kg \cdot m^{-2}$)	25.1 ± 3.8
Smoking history ($pack \cdot year^{-1}$)	0 [13]
mMRC scale score	2 [1]
Etiology of *f*-ILD	
Idiopathic pulmonary fibrosis (n; %)	6 (38)
Scleroderma-associated *f*-ILD (n; %)	4 (25)
Non-specific interstitial pneumonia (n; %)	3 (19)
Usual interstitial pneumonia (n; %)	1 (6)
Lymphoid interstitial pneumonia (n; %)	1 (6)
Unclassifiable *f*-ILD (n; %)	1 (6)
Antifibrotic medications	
Nintedanib (n; %)	5 (31)
Pirfenidone (n; %)	1 (6)
Ambulatory oxygen therapy	
Use (n; %)	11 (69)
Pulmonary function	
FEV_1 (L; % pred)	1.82 ± 0.66 (74 ± 27)
FVC (L; % pred)	2.27 ± 0.94 (71 ± 27)
FEV_1/FVC (%; % pred)	82 ± 8 (105 ± 10)
TLC (L; % pred)	4.05 ± 1.51 (71 ± 24)
RV (L; % pred)	1.74 ± 0.62 (85 ± 32)
FRC (L; % pred)	2.31 ± 0.82 (70 ± 31)
DL_{CO} ($mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa$; % pred) *	2.33 ± 1.24 (31 ± 14)
Incremental exercise test	
Peak O_2 uptake ($L \cdot min^{-1}$; % pred)	1.17 ± 0.45 (85 ± 22)
Peak work rate (W; % pred)	63 ± 30 (60 ± 27)
Peak-exercise SpO_2 (%)	80 ± 7
Peak-exercise SpO_2 ≤88% (n; %)	14 (88)

Data are mean ± SD or median [interquartile range]. *Definition of abbreviations*: BMI: body-mass index; DL_{CO}: lung diffusing capacity for carbon monoxide; FEV_1: forced expiratory volume in one second; *f*-ILD: fibrotic interstitial lung disease; FRC: functional residual capacity; FVC: forced vital capacity; mMRC: modified medical research council; RV: residual volume; SpO_2: oxygen saturation by pulse oximetry; TLC: total lung capacity. * measurement adequately performed in 10 participants.

Table 2. Physiological and perceptual responses in patients with fibrotic interstitial lung disease at isotime and at the peak of constant work-rate exercise tests across experimental conditions.

	Air	Supplemental O_2	NHF_{air}	$NHFO_2$	*p*
Isotime					
Cardio-ventilatory					
HR (bpm)	124 ± 12	114 ± 11 *†	122 ± 14	111 ± 12 *†	<0.001
VE ($L \cdot min^{-1}$)	62.7 ± 29.1	47.3 ± 21.5 *	53.7 ± 22.9 *	44.3 ± 20.0 *†	<0.001
VT (L)	1.51 ± 0.91	1.40 ± 0.76	1.35 ± 0.75	1.26 ± 0.67 *	0.016
RR ($breaths \cdot min^{-1}$)	44 ± 10	36 ± 9 *†	43 ± 11	37 ± 8 *†	<0.001
Pulmonary gas exchange					
SpO_2 (%)	87 [17]	98 [2] *†	87 [14]	99 [3] *†	<0.001
$tcPCO_2$ (mmHg)	33 ± 6	37 ± 5 *†	32 ± 4	38 ± 7 *†	<0.001
Symptoms					
Dyspnea	7 [3]	4 [3.5] *	6 [1.5]	3.5 [2.5] *†	<0.001
Leg discomfort	6 [2.5]	5 [3.5]	5.5 [2]	4.5 [3.5] *†	0.009
Peak exercise					
Cardio-ventilatory					
HR (bpm)	125 ± 12	121 ± 12	124 ± 15	119 ± 14 *†	0.003
VE ($L \cdot min^{-1}$)	63.7 ± 28.1	50.5 ± 20.7 *	56.2 ± 27.0	50.1 ± 20.4 *	<0.001
VT (L)	1.52 ± 0.91	1.35 ± 0.73	1.31 ± 0.75	1.30 ± 0.67 *	0.024
RR ($breaths \cdot min^{-1}$)	45 ± 10	40 ± 10 *†	46 ± 9	41 ± 9 *†	<0.001
Pulmonary gas exchange					
SpO_2 (%)	87 [17]	97 [6] *†	86 [15]	98 [5] *†	<0.001
$tcPCO_2$ (mmHg)	33 ± 6	37 ± 6 *†	31 ± 4	35 ± 6 †	<0.001
Symptoms					
Dyspnea	7 [1.5]	6 [3.5] *	7 [3]	6.5 [4.5] *	0.048
Leg discomfort	6 [2]	6 [2]	6.5 [2.5]	7 [3.5]	0.914

Exercise responses are shown at isotime, that is, at the time corresponding to the end of the shortest experimental condition. Data are also depicted at peak exercise, that is, at the time corresponding to exercise intolerance in each four experimental conditions.

Data are mean ± SD or median [interquartile range]. *p*-values (right column) refer to main ANOVA or Friedman ANOVA effects. *: $p<0.05$ *vs* air; †: $p<0.05$ *vs* NHF_{air} (post-hoc analyses).

Definition of abbreviations: HR: heart rate; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; NHF_{O2}: nasal high-flow with O_2-enriched air; RR: respiratory rate; SpO_2: oxygen saturation by pulse oximetry; $tcPCO_2$: transcutaneous partial pressure of carbon dioxide V_E: minute ventilation; V_T: tidal volume.

FIGURES

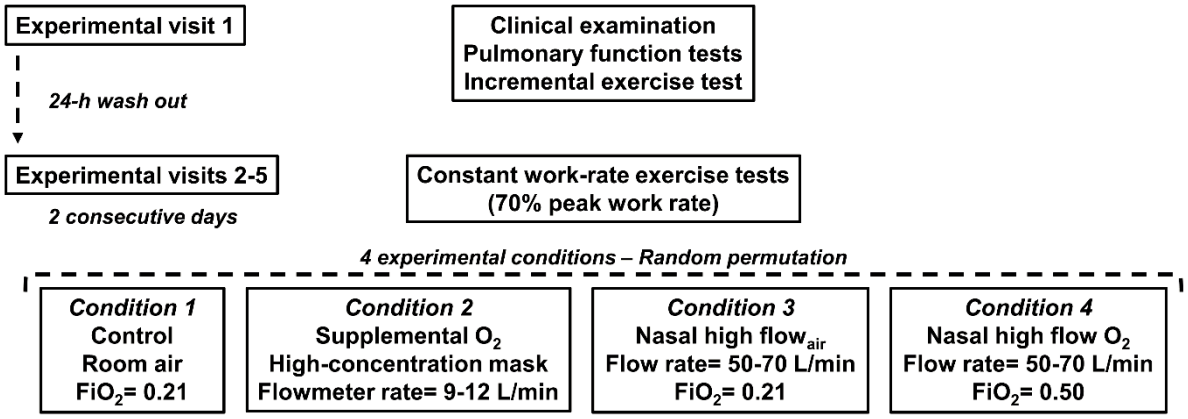


Figure 1. Outline of study design and experimental visits. After a first experimental visit (including, in particular, an incremental exercise test to determine peak work rate) and a 24-h wash out, participants performed 4 constant work-rate exercise tests at 70% of peak work rate to symptom limitation (experimental visits 2-5). Each of these tests was completed on a given experimental condition: control (prespecified as *condition 1*), O_2 supplementation (*condition 2*), nasal high-flow without O_2-enriched air (NHF_{air}, *condition 3*), and nasal high-flow with O_2-enriched air ($NHFO_2$, *condition 4*). Each participant was given a random permutation (over 24 potential ones) so that experimental conditions was performed in a randomized order. Constant work-rate exercise tests were performed over 2 consecutive days; on each day, exercise testing took place at 11 am and 3 pm. See text for further elaboration.

Definition of abbreviations: FiO_2: inspired fraction of oxygen; O_2: oxygen.

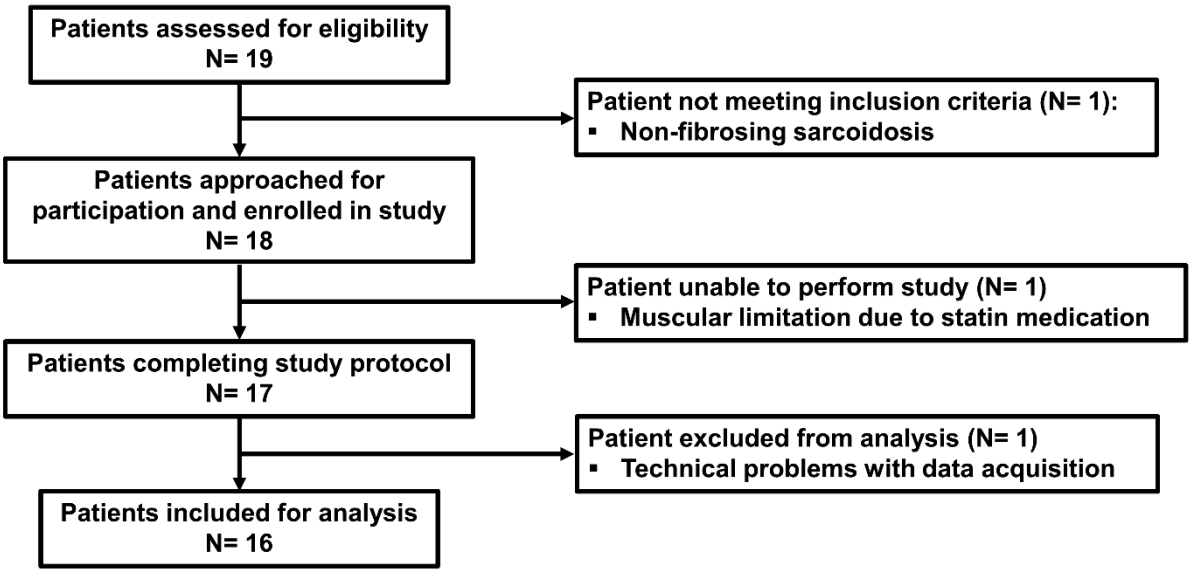


Figure 2. Flowchart of patients' enrolment

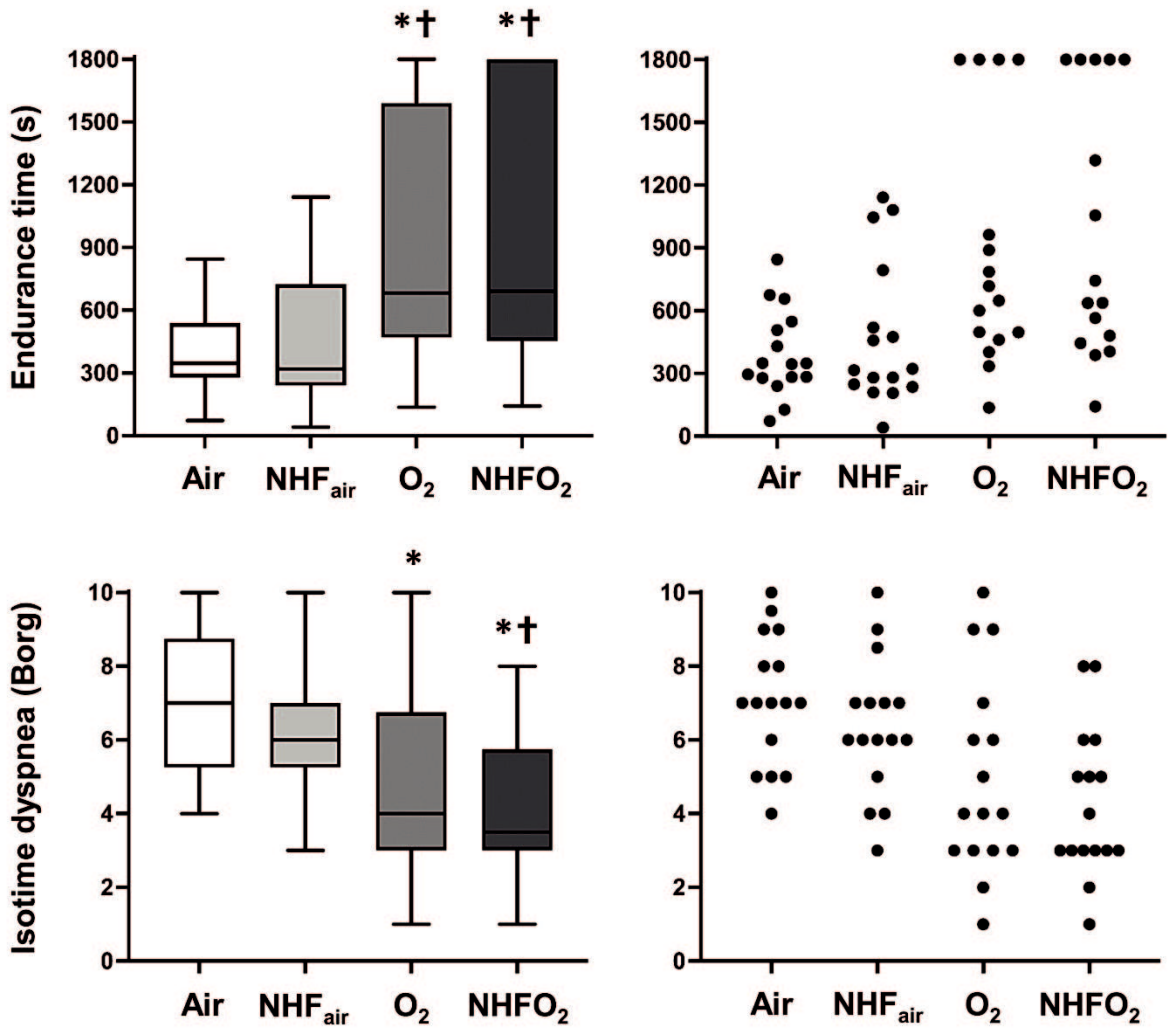


Figure 3. Time to exercise intolerance and "isotime" exertional dyspnea in patients with fibrotic interstitial lung disease across experimental conditions during constant work-rate exercise test.

Left and right panels respectively depict group and individual subject data.

*: $p<0.05$ *vs* air; †: $p<0.05$ *vs* NHF_{air} (post-hoc analyses after Friedman ANOVA revealed a main effect of experimental condition, both $p<0.001$).

Definition of abbreviations: HbO_2: oxyhemoglobin; HbDiff: oxy-deoxyhemoglobin difference; HbTot: total hemoglobin; HHb: deoxyhemoglobin; O_2: oxygen supplementation; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; $NHFO_2$: nasal high-flow with O_2-enriched air.

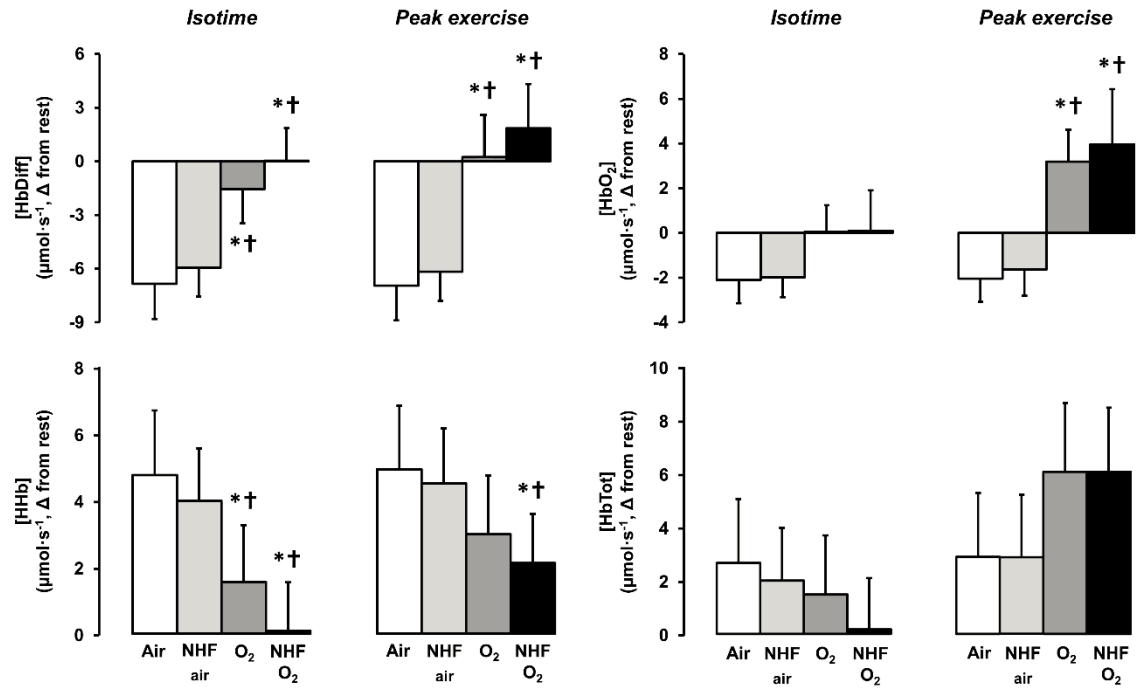


Figure 4. Changes in *vastus lateralis* concentrations of oxy – deoxyhemoglobin difference, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin and total hemoglobin by near-infrared spectroscopy in fibrotic interstitial lung disease across experimental conditions during constant work-rate exercise test.

*: $p<0.05$ *vs* air; †: $p<0.05$ *vs* NHF_{air} (post-hoc analyses).

Definition of abbreviations: HbO_2: oxyhemoglobin; HbDiff: oxy-deoxyhemoglobin difference; HbTot: total hemoglobin; HHb: deoxyhemoglobin; O_2: oxygen supplementation; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; $NHFO_2$: nasal high-flow with O_2-enriched air.

Supplementary information

Underlying physiological mechanisms of improved dyspnea and exercise tolerance with nasal high-flow O_2 therapy in fibrotic interstitial lung disease

Sarah Thivent, Marylise Ginoux, Samuel Vergès, Frédéric Hérengt and Mathieu Marillier

RESULTS

Endurance time and cardiorespiratory, gas exchange and perceptual measurements

Within-group difference and 95% confidence intervals for endurance time, physiological and perceptual responses to constant work-rate exercise test across experimental conditions are shown in **Table S1**. These results complement information provided in the main text (see *Results*) and data shown in **Figure 3** and **Table 2** (mean ± SD or median [interquartile range] where appropriate and main ANOVA or Friedman ANOVA effects with corresponding post-hoc analyses).

Vastus lateralis muscle oxygenation

Table S2 describes within-group difference and 95% confidence intervals for vastus lateralis muscle oxygenation during constant work-rate exercise test across experimental conditions. These results complement information provided in the main text (see *Results*) and data shown in **Figure 4** (mean ± SD and ANOVA condition × exercise time interaction with corresponding post-hoc analyses).

Table S1. Within-group differences and 95% confidence intervals for endurance time and physiological and perceptual responses in patients with fibrotic interstitial lung disease at isotime and at the peak of constant work-rate exercise tests across experimental conditions.

	Air *vs* NHF_{air}	**Air *vs* O_2**	**Air *vs* $NHFO_2$**	**NHF_{air} *vs* O_2**	**NHF_{air} *vs* $NHFO_2$**	**O_2 *vs* $NHFO_2$**
Endurance time (s)	70 (-8; 192)	328 (203; 750)	584 (254; 876)	288 (139; 718)	422 (243; 782)	70 (-5; 224)
Isotime						
Cardio-ventilatory						
HR (bpm)	-2 (-7; 3)	-9 (-15; -4)	-13 (-18; -8)	-7 (-13; -2)	-11 (-16; -6)	-4 (-9; 2)
VE ($L \cdot min^{-1}$)	-9.0 (-16.5; -1.4)	-15.3 (-22.9; -7.8)	-18.4 (-25.9; -10.8)	-6.4 (-13.9; 1.1)	-9.4 (-16.9; 1.9)	-3.0 (-10.5; 4.5)
VT (L)	-0.16 (-0.37; 0.05)	-0.12 (-0.32; 0.09)	-0.25 (-0.45; -0.04)	0.04 (-0.16; 0.25)	-0.09 (-0.30; 0.12)	-0.13 (-0.34; 0.17)
RR ($breaths \cdot min^{-1}$)	-1 (-6; 3)	-9 (-13; -4)	-7 (-12; -3)	-8 (-12; -3)	-6 (-11; -2)	1 (-3; 6)
Gas exchange						
SpO_2 (%)	0 (-2; 2)	13 (9; 17)	14 (10; 18)	13 (8; 18)	14 (9; 19)	1 (0; 1)
$tcPCO_2$ (mmHg)	-1 (-4; 3)	5 (1; 8)	5 (1; 9)	5 (2; 9)	6 (2; 9)	0 (-3; 4)
Symptoms						
Dyspnea	-0.5 (-2; 0.5)	-2 (-3; -1.5)	-3 (-4; -2)	-1.5 (-3; 0)	-2.5 (-3.5; -0.5)	-1 (-1.5; 0)
Leg discomfort	-0.5 (-1; 1)	-1 (-2; 0)	-2 (-3; -0.5)	-1 (-2; 0)	-1.5 (-2; -0.5)	-0.5 (-1.5; 0.5)
Peak exercise						
Cardio-ventilatory						
HR (bpm)	-1 (-6; 4)	-4 (-9; 0)	-6 (-11; -1)	-3 (-8; 1)	-5 (-10; 0)	-2 (-6; 3)
VE ($L \cdot min^{-1}$)	-7.5 (-16.5; 1.4)	-13.2 (-22.2; -4.3)	-13.6 (-22.6; -4.7)	-5.7 (-14.7; 3.2)	-6.1 (-15.0; 2.9)	-0.4 (-9.3; 8.6)
VT (L)	-0.22 (-0.44; 0.01)	-0.18 (-0.40; 0.05)	-0.23 (-0.47; -0.01)	0.04 (-0.18; 0.27)	-0.01 (-0.23; 0.21)	-0.05 (-0.28; 0.17)
RR ($breaths \cdot min^{-1}$)	0 (-3; 4)	-5 (-9; -2)	-4 (-8; -1)	-6 (-9; -2)	-5 (-8; -1)	1 (-3; 5)
Gas exchange						
SpO_2 (%)	0 (-2; 2)	12 (9; 17)	14 (8; 17)	12 (8; 17)	13 (9; 18)	1 (0; 2)
$tcPCO_2$ (mmHg)	-1 (-4; 2)	4 (1; 7)	3 (-1; 6)	5 (2; 8)	4 (1; 7)	-1 (-5; 2)
Symptoms						
Dyspnea	-0.5 (-1.5; 0.5)	-1 (-2; -0.5)	-1.5 (-2.5; 0)	-0.5 (-2; 0.5)	-1 (-2.5; 1)	0 (-1.5; 1)
Leg discomfort	0 (-1; 0.5)	0 (-1; 1)	0 (-1; 1.5)	0 (-1; 1)	0 (-1.5; 1.5)	0 (-0.5; 1)

Exercise responses are shown at isotime, that is, at the time corresponding to the end of the shortest experimental condition. Data are also depicted at peak exercise, that is, at the time corresponding to exercise intolerance in each four experimental conditions.

Bonferroni or dependant-sample Hodges-Lehman Median Difference tests were applied to determine within-group differences and 95% confidence intervals for normally-distributed continuous variables and non normally-distributed continuous and discrete variables, respectively.

Definition of abbreviations: HR: heart rate; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; NHF_{O2}: nasal high-flow with O_2-enriched air; RR: respiratory rate; SpO_2: oxygen saturation by pulse oximetry; $tcPCO_2$: transcutaneous partial pressure of carbon dioxide V_E: minute ventilation; V_T: tidal volume.

Table S2. Within-group differences and 95% confidence intervals for *vastus lateralis* muscle oxygenation by near-infrared spectroscopy in patients with fibrotic interstitial lung disease at rest, isotime and at the peak of constant work-rate exercise tests across experimental conditions.

	Air *vs* NHF_{air}	**Air *vs* O_2**	**Air *vs* $NHFO_2$**	**NHF_{air} *vs* O_2**	**NHF_{air} *vs* $NHFO_2$**	**O_2 *vs* $NHFO_2$**
Rest						
HbDiff (µmol·s^{-1})	-0.04 (-3.39; 3.31)	-0.06 (-3.40; 3.29)	-0.33 (-3.68; 3.02)	-0.02 (-3.37; 3.33)	-0.30 (-3.65; 3.05)	-0.28 (-3.63; 3.07)
HbO_2 (µmol·s^{-1})	-0.03 (-2.56; 2.50)	-0.04 (-2.56; 2.49)	-0.25 (-2.78; 2.28)	0.00 (-2.53; 2.53)	-0.22 (-2.75; 2.31)	-0.22 (-2.75; 2.31)
HHb (µmol·s^{-1})	0.05 (-2.17; 2.28)	0.01 (-2.22; 2.24)	0.08 (-2.15; 2.30)	-0.05 (-2.27; 2.18)	0.02 (-2.20; 2.25)	0.07 (-2.16; 2.30)
HbTot (µmol·s^{-1})	0.02 (-3.39; 3.42)	0.00 (-3.41; 3.41)	-0.18 (-3.59; 3.23)	-0.02 (-3.43; 3.39)	-0.20 (-3.61; 3.21)	-0.18 (-3.59; 3.23)
Isotime						
HbDiff (µmol·s^{-1})	0.88 (-2.46; 4.24)	5.29 (1.94; 8.64)	6.88 (3.53; 10.23)	4.40 (1.05; 7.75)	5.99 (2.64; 9.34)	1.59 (-1.76; 4.94)
HbO_2 (µmol·s^{-1})	0.12 (-2.41; 2.65)	2.16 (-0.37; 4.69)	2.19 (0.34; 4.72)	2.04 (-0.49; 4.57)	2.07 (-0.45; 4.60)	0.03 (-2.50; 2.56)
HHb (µmol·s^{-1})	-0.77 (-3.00; 1.45)	-3.20 (-5.43; -0.98)	-4.67 (-6.90; -2.45)	-2.43 (-4.66; -0.20)	-3.90 (-6.13; -1.67)	-1.47 (-3.69; 0.76)
HbTot (µmol·s^{-1})	-0.66 (-4.06; 2.75)	-1.17 (-4.58; 2.23)	-2.48 (-5.89; 0.93)	-0.52 (-3.93; 2.89)	-1.82 (-5.23; 1.58)	-1.31 (-4.72; 2.10)
Peak exercise						
HbDiff (µmol·s^{-1})	0.78 (-2.57; 4.14)	7.19 (3.84; 10.54)	8.81 (5.45; 12.16)	6.40 (3.05; 9.75)	8.02 (4.67; 11.37)	1.62 (-1.73; 4.97)
HbO_2 (µmol·s^{-1})	0.40 (-2.13; 2.93)	5.23 (2.70; 7.76)	5.99 (3.47; 8.53)	4.83 (2.31; 7.36)	5.60 (3.07; 8.13)	0.77 (-1.76; 3.29)
HHb (µmol·s^{-1})	-0.42 (-2.65; 1.81)	-1.95 (-4.17; 0.28)	-2.80 (-5.04; 0.58)	-1.53 (-3.75; 0.70)	-2.39 (-4.62; -0.16)	-0.86 (-3.09; 1.36)
HbTot (µmol·s^{-1})	-0.02 (-3.43; 3.39)	3.18 (-0.23; 6.59)	3.19 (-0.22; 6.60)	3.20 (-0.20; 6.61)	3.21 (-0.20; 6.62)	0.01 (-3.40; 3.41)

Data were averaged over the last 30 s of the resting period (baseline) to determine isotime and peak-exercise values as Δ from rest as typically done by near-infrared spectroscopy. Exercise responses are shown at isotime, that is, at the time corresponding to the end of the shortest experimental condition. Data are also depicted at peak exercise, that is, at the time corresponding to exercise intolerance in each four experimental conditions.

Bonferroni post-hoc tests were applied to determine within-group differences and 95% confidence intervals.

Definition of abbreviations: HbO_2: oxyhemoglobin; HbDiff: oxy-deoxyhemoglobin difference; HbTot: total hemoglobin; HHb: deoxyhemoglobin; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; NHF_{O2}: nasal high-flow with O_2-enriched air.

Manuscrit N°3

Thivent, S., Ginoux, M., Verges, S., Hérengt, F., & Marillier, M. Resting physiological and perceptual responses to nasal high-flow O_2 therapy in fibrotic interstitial lung disease.

Statut du manuscrit : soumis pour publication dans *Respiratory Medicine*.

Ce troisième manuscrit s'inscrit dans la continuité du précédent, avec pour objectif de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'OHD. Ici, le travail visait à caractériser les réponses physiologiques et perceptuelles au repos, chez des patients atteints de PID et présentant une hypoxémie de repos modérée (PaO2= 57mmHg en moyenne), afin d'identifier les facteurs susceptibles d'influencer la tolérance et l'adhésion au dispositif d'OHD. L'étude explore ainsi l'impact du haut débit, avec ou sans supplémentation en O_2, et de l'oxygénothérapie seule, sur le pattern ventilatoire, les échanges gazeux pulmonaires et les sensations respiratoires (en particulier, la dimension qualitative de la dyspnée associée à la difficulté inspiratoire).

En association au manuscrit précédent, ce travail apporte une approche intégrée de la physiologie respiratoire au repos et à l'effort sous OHD, avec ou sans supplémentation en O_2, et sous oxygénothérapie "classique", apportant des éléments essentiels pour guider la personnalisation et l'optimisation des stratégies de RR chez les patients atteints de PID.

Resting physiological and perceptual responses to nasal high-flow O_2 therapy in fibrotic interstitial lung disease

Sarah Thivent[1,2], Marylise Ginoux[1], Samuel Verges[2], Frédéric Hérengt[1,2], Mathieu Marillier[2]

[1]Cardiopulmonary Rehabilitation Centre Dieulefit Santé, Dieulefit, France.

[2]Univ. Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, INSERM U1300, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

Corresponding Author:

Sarah Thivent

Laboratoire HP2 (INSERM U1300), Université Grenoble Alpes

UM Sport & Pathologies, Hôpital Sud Avenue de Kimberley, 38434 Echirolles, France

E-mail: sarahthiventpro@gmail.com

Keywords: dyspnea; hypoxia; pulmonary fibrosis; oxygen inhalation therapy.

Abstract word count: 250

Manuscript word count: 3694

Number of tables – figures: 5

ABSTRACT

Background. Fibrotic interstitial lung disease (*f*-ILD) is characterized by impaired pulmonary gas exchange, increased ventilatory demand and disabling dyspnea. Conventional O_2 therapy at rest improves patients' oxygenation but not ventilatory requirements. Nasal high-flow (NHF) with or without supplemental O_2 may reduce ventilatory demand but its acute physiological and perceptual benefits remain unclear in *f*-ILD.

Methods. Fifteen patients (partial pressure of arterial O_2= 57±12 mmHg) underwent, in a randomized, single-blind, cross-over trial, six bouts of 7-min exposure: room air; conventional O_2 [fraction of inspired O_2 (FiO_2)=0.5 or 1.0]; NHF_{air} (30 L·min^{-1}, FiO_2=0.21); and $NHFO_2$ (30 L·min^{-1}, FiO_2=0.3 or 0.5). Breathing pattern (respiratory plethysmography), O_2 saturation (SpO_2) and dyspnea intensity (Borg CR-10) and qualitative descriptors were compared across conditions.

Results. SpO_2 was greater in all O_2-enriched conditions (≥98%) *vs* air and NHF_{air} (~92%; p<0.001). NHF_{air}, $NHFO_2$ with FiO_2=0.3 and FiO_2=0.5 lessened minute ventilation *vs* room air (7.8±3.0, 7.1±3.3, 7.0±2.5 and 9.3±3.0 L·min^{-1}, respectively; all p≤0.044), while conventional O_2 had no significant effect. Respiratory rate only decreased with $NHFO_2$ with FiO_2=0.3 *vs* air (20±6 *vs* 23±5 breaths·min^{-1}; p=0.008). Dyspnea intensity was greater with NHF modalities *vs* conventional O_2 (~1 Borg unit; all p≤0.030), while qualitative descriptors did not differ across conditions.

Conclusion. In moderately-hypoxemic patients with *f*-ILD, NHF (regardless of O_2 enrichment) but not conventional O_2 therapy lessened resting ventilatory requirements. Paradoxically, NHF increased dyspnea intensity despite preserved qualitative dimensions, suggesting dissociation between physiological and perceptual responses in this population. These findings highlight the need for individualized strategies when implementing $NHFO_2$ in *f*-ILD.

INTRODUCTION

Fibrotic interstitial lung disease (*f*-ILD) constitutes a heterogeneous group of over 200 distinct restrictive pulmonary disorders characterized by variable degrees of chronic inflammation and progressive fibrosis of lung parenchyma [1, 2]. These conditions lead to irreversible impairment in lung function and are associated with high morbidity and mortality [3]. Although relatively uncommon *vs* other chronic respiratory diseases, the burden of *f*-ILD is currently increasing, and its impact on patients' quality of life is substantial [4].

The pathophysiology of *f*-ILD is dominated by excessive deposition of extracellular matrix (particularly fibrillar collagen) replacing the lung's normally compliant elastin-rich architecture [5]. This remodeling leads to increased lung stiffness, reduced lung compliance and ventilation-perfusion mismatch. As a result, usual findings include reduced lung volumes, impaired oxygen (O_2) diffusion and inefficient alveolar ventilation [6]. As compensatory mechanisms, patients exhibit rapid and shallow breathing and increased ventilatory demand, reflecting both increased mechanical load and reduced breathing efficiency [7]. Dyspnea is consequently among the most debilitating symptoms [8], representing the primary determinant of health-related quality of life in individuals with *f*-ILD [9].

In this context, supplemental O_2 therapy is a cornerstone of symptom management, with the critical aims of improving O_2 saturation and alleviating breathlessness. However, evidence supporting its efficacy in *f*-ILD is rather limited and largely extrapolated from studies in chronic obstructive pulmonary disease [10]. Besides, dyspnea is a complex and multifactorial symptom, not arising solely from hypoxemia, but also from altered lung mechanics and heightened neural respiratory drive [11]. As such, reversing hypoxemia alone may not be sufficient (or optimal) to alleviate dyspnea and supplemental O_2 does not seem to lessen resting minute ventilation in *f*-ILD [12]. Interventions capable of addressing these broader physiological contributors are, therefore, of high clinical interest in *f*-ILD.

In recent years, nasal high-flow O_2 ($NHFO_2$) therapy, delivering warmed and humidified air or O_2-enriched gas at high flow rates via nasal cannula, has gained attention beyond its initial use in critical care. In fact, NHF (without supplemental O_2, i.e., NHF_{air}) offers several potential physiological benefits including rapid washout of the anatomical dead space [13,

14], low level of positive airway pressure [15], reduced work of breathing [16] and improved gas exchange efficiency [14, 17]. Notably, NHF_{air} has been shown to reduce respiratory rate, minute ventilation, and work of breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [18, 19]. Furthermore, in patients with acute hypoxemic respiratory failure, $NHFO_2$ significantly reduced inspiratory effort compared to O_2 therapy delivered via a non-rebreathing mask [16]. However, data remain scarce regarding its acute physiological and perceptual effects in the broader *f*-ILD population, particularly when combined or not with supplemental O_2. To date, only two studies by Bräunlich et al. have compared different modes of gas delivery (i.e., NHF_{air} *vs* continuous positive airway pressure or non-invasive ventilation) [18, 19] on gas exchange, ventilation, and patient-reported dyspnea in stable *f*-ILD. However, none has directly compared NHF (with and without supplemental O_2 – NHF_{air} and $NHFO_2$, respectively) to conventional supplemental O_2 therapy. Specifically, their respective effects on breathing pattern and ventilation remain poorly characterized in *f*-ILD, and the qualitative and affective dimensions of dyspnea have not been explored in the context of $NHFO_2$ in this patient population.

To address this gap, we investigated the short-term physiological and perceptual responses to NHF, with and without supplemental O_2, and conventional O_2 supplementation at rest in *f*-ILD. This study therefore aimed to i) characterize the acute effects of each intervention on gas exchange and breathing pattern, and ii) assess their impact on dyspnea intensity and qualitative descriptors (especially, inspiratory difficulty). We hypothesized that i) high-flow modalities, with or without O_2 supplementation, would reduce respiratory rate and ventilation *vs* low-flow O_2 supplementation or room air conditions and ii) patients would report lower dyspnea intensity and inspiratory difficulty under NHF conditions particularly when combined with supplemental O_2. By disentangling the respective contribution of O_2 supplementation from NHF, our findings may influence clinical decision-making and optimize supportive care strategies for individuals living with *f*-ILD.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Patients diagnosed with *f*-ILD were prospectively enrolled in this randomized-controlled, cross-over, single-blind trial between December 2023 and March 2025. Diagnosis was established according to international criteria [2, 20]. Participants were recruited during pulmonary rehabilitation at Dieulefit Santé Cardiorespiratory Rehabilitation Center (France). This study was approved by an independent ethics board (CPP SUD-OUEST and OUTRE MER III, IDRCB number: 2022-A00774-39) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to study enrollment.

Study design

Each participant underwent a single-recording session at rest. During the session, participants were comfortably seated in a chair. After a 3-min baseline breathing room air, they were successively exposed to 6 experimental conditions: 1) room air; 2) supplemental O_2 with fraction of inspired O_2 – FiO_2= 0.5; 3) supplemental O_2 with FiO_2= 1.0, 4) NHF_{air} (i.e., FiO_2= 0.21); 5) $NHFO_2$ with FiO_2= 0.3; and 6) $NHFO_2$ with FiO_2= 0.5. Each exposure lasted for 7 min, followed by a 5-min washout period on room air. The order of exposure to the different experimental conditions was randomized for each participant using a computer-generated randomization sequence.

Experimental conditions

All gas mixtures were delivered via asymmetrical nasal cannula (Optiflow^{TM+} Duet, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) by an AIRVO^{TM3} system (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand), ensuring standardized delivery across conditions and adequate participant blinding. For NHF conditions, the gas was heated to 37°C and fully humidified (100% relative humidity); the flow rate was set to 30 $L{\cdot}min^{-1}$, with FiO_2 adjusted according to the specific condition (*see above*). During supplemental O_2 conditions, the AIRVO^{TM3} system was operated with an empty water chamber and temperature reduced to the minimum setting. The flow rate was minimized to 2 $L{\cdot}min^{-1}$, with FiO_2 adjusted to either 0.5 or 1.0 (*see above*).

Greater FiO_2 was selected to ensure matched O_2 saturation values with $NHFO_2$. The AIRVO^{TM3} system was turned off during the room air condition.

Measurements

Lung function. Participants completed full pulmonary function tests [spirometry, static lung volumes, and lung diffusing capacity for carbon monoxide (MasterScreen Body, Erich Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany)] [21-23]

Cardiorespiratory and gas exchange parameters. Heart rate, arterial O_2 saturation (SpO_2) and transcutaneous partial pressure of carbon dioxide ($tcPCO_2$) were continuously monitored using earlobe capnography (SenTec Digital Monitoring System, Sentec AG, Therwil, Switzerland). Breathing pattern was assessed using calibrated respiratory inductive plethysmography (QDC Pro, Nox Medical, Reykjavik, Island). The system calibration was performed using LabChart 8 (ADInstruments, Dunedin, New Zealand). A pneumotachograph was first calibrated with a 3L syringe, followed by a 5-min automatic calibration of the recording bands. Subsequently, a 90-s calibration was performed with patients breathing through the pneumotachograph, lips sealed around the mouthpiece, while wearing the bands. This procedure established a calibration factor for adjusting measured tidal volumes. Data were smoothed using a 10-s moving average filter before analysis.

Perceptual measurements. The single item 11-point bipolar Feeling Scale [24] assessed affective valence (i.e., pleasure-displeasure). Participants were asked to select the number best describing how they felt at the moment: scores range from -5 ("very bad") to +5 ("very good"), 0 being "neutral". The intensity of dyspnea was assessed using the modified 0-10 category-ratio Borg scale [25], with the standardized prompt: "How intense is your sensation of breathing discomfort ?". The Borg scale was anchored before experimental sessions by explaining its endpoints (ranging from 0 to 10). To explore the qualitative aspects of dyspnea, participants rated their agreement with 5 standardized statements on a 7-point Likert-type scale, where 1= "strongly disagree" and 7= "strongly agree". Selected statements were based on descriptors from O'Donnell et al. [26], adapted from the Multidimensional Dyspnea Profile originally developed by Simon et al. [27]. The 5 items were: 1) "I cannot get

enough air in"; 2) "I feel a need for more air"; 3) "I cannot take a deep breath in" (descriptors related to unrewarded inspiration – inspiratory difficulty); 4) "I feel that my breathing is rapid" (rapid breathing); and 5) "My breathing requires effort" (work or effort). Participants underwent familiarization with the rating tools before the baseline period to ensure understanding and consistency in their responses.

Data and statistical analyses

Cardiorespiratory and gas exchange variables were averaged over 30-s epochs in each condition and washout phase. Specifically, data were extracted from 5 min and 30 s to 6 min during each experimental condition, and from 4 min and 30 s to 5 min during corresponding washouts. This allowed perceptual measurements to be achieved from 6 min to 7 min (i.e., with no interference with physiological variables).

This research is part of a larger project aiming at investigating the physiological effects of $NHFO_2$ during exercise in *f*-ILD (NCT07129707, registered at ClinicalTrials.gov). Our sample size and power calculations were therefore based on previous research from our group reporting an average improvement in endurance time of 360 ± 390% on $NHFO_2$ *vs* room air during a constant work-rate exercise test [28]. With $\alpha = 0.05$ and a two-tailed test of significance, a sample of 15 complete patients would provide an actual statistical power of 91% (G*Power 3.1.9.7, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany). Subsequent statistical procedures were performed with Statistica v.10 (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Normality of data distribution for continuous physiological variables was assessed with a Shapiro-Wilk test. For normally-distributed data, we used 1-way repeated measures ANOVA. Bonferroni post-hoc tests were applied to adjust *p*-values for multiple comparison if ANOVA revealed a significant main effect. For data not following a normal distribution and discrete variables (e.g., descriptive dyspnea ratings), we used a Friedman ANOVA. Post-hoc tests were Wilcoxon matched-pairs when Friedman ANOVA reached statistical significance. Data are presented as mean ± SD for normally-distributed variables and median [interquartile range] for non normally-distributed and discrete variables. A two-tailed α level of 0.05 was used as the cut-off for significance.

RESULTS

Participants

Eighteen patients were assessed and deemed eligible for study participation, of whom 15 were ultimately included in analysis (**Figure 1**). As detailed in **Table 1**, IPF was the most common etiology (40%). On average, patients presented with moderate hypoxemia (partial pressure of arterial O_2 at rest= 57 ± 12 mmHg) and the majority (69%) required long-term O_2 therapy. Pulmonary function tests indicated moderate-to-severe restrictive impairment [e.g., forced vital capacity (FVC)= 66 ± 30% predicted] and markedly-reduced diffusing capacity for carbon monoxide (32 ± 18% predicted).

Main outcomes – ventilatory parameters

Data for minute ventilation (VE), tidal volume (Vt) and respiratory rate (RR) across conditions are presented in **Figure 2**. VE was significantly influenced by the mode of gas delivery (main condition effect, F= 5.9, $p<0.001$). Lower VE was found on NHF_{air} (7.8 ± 3.0 $L{\cdot}min^{-1}$), $NHFO_2$ with FiO_2= 0.3 (7.1 ± 3.3 $L{\cdot}min^{-1}$) and $NHFO_2$ with FiO_2= 0.5 (7.0 ± 2.5 $L{\cdot}min^{-1}$) compared to room air (9.3 ± 3.0 $L{\cdot}min^{-1}$, $p=0.044$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). However, VE was not significantly different between room air and O_2 supplementation with FiO_2= 0.5 (8.4 ± 2.7 $L{\cdot}min^{-1}$, $p=0.945$) or FiO_2= 1.0 (8.0 ± 2.3 $L{\cdot}min^{-1}$, $p=0.130$). No differences were found between low- and high-flow O_2 conditions (all $p>0.122$). Vt showed a significant main effect (F=2.3, $p=0.036$), but no pairwise post-hoc comparison reached statistical significance (all $p>0.068$). RR showed a significant main effect (F=3.4, $p=0.008$); RR was significantly reduced on $NHFO_2$ with FiO_2= 0.3 (20 ± 6 $breaths{\cdot}min^{-1}$) compared to room air (23 ± 5 $breaths{\cdot}min^{-1}$, $p=0.008$). However, there was no difference between room air and O_2 supplementation (22 ± 4 and 22 ± 5 $breaths{\cdot}min^{-1}$ with FiO_2= 0.5 and 1.0, respectively), NHF_{air} (22 ± 6 $breaths{\cdot}min^{-1}$) or $NHFO_2$ with FiO_2= 0.5 (21 ± 7 $breaths{\cdot}min^{-1}$, all $p>0.220$). No significant differences were observed between low- and high-flow conditions (all $p>0.125$).

Heart rate and gas exchange parameters

Heart rate, SpO_2 and $TcPCO_2$ data are depicted in **Table 2**. Heart rate showed a significant main effect (F=3.2, $p=0.011$) with lower values observed on O_2 supplementation with FiO_2=

1.0 *vs* room air (p=0.05). No other pairwise post-hoc comparison reached statistical significance (all p>0.134). We found a significant main effect for SpO_2 (F=33.3, p<0.001), with lower values on room air and NHF_{air} compared to all O_2-enriched conditions (all p<0.001). Importantly, no significant differences were observed between the different O_2-enriched conditions themselves (all p>0.258). $tcPCO_2$ showed a significant main effect (F=3.2, p=0.002), being lower on NHF_{air} compared to conventional O_2 supplementation conditions (both p<0.013) with no other pairwise post-hoc comparison reaching statistical significance (all p>0.067).

Perceptual measures

Perceptual responses across experimental conditions are summarized in **Table 2**. Affective valence did not differ between interventions (p=0.485). In contrast, we found a significant main effect for dyspnea intensity (p=0.002) with larger scores on NHF_{air}, $NHFO_2$ with FiO_2= 0.3 and $NHFO_2$ with FiO_2= 0.5 *vs* conventional supplemental O_2 conditions (all p<0.030). Regarding the qualitative descriptors of dyspnea (5 selected items), no significant differences were found across experimental conditions (p= 0.180-0.998).

Washouts

Physiological responses during washout periods are summarized in **Table 3**. Overall, cardio-ventilatory variables did not significantly differ between baseline and the different washout phases (all p>0.166). Similarly, SpO_2 was not significantly altered during the washout periods compared to baseline (p=0.116). By contrast, $tcPCO_2$ was significantly greater during washouts 3 to 5 compared to baseline (p=0.010, p=0.012 and p=0.022, respectively).

DISCUSSION

This study is the first to examine the acute physiological and perceptual effects of NHF_{air} and $NHFO_2$ compared to conventional O_2 supplementation at rest in patients with *f*-ILD. We initially hypothesized that high-flow modalities, with or without O_2 enrichment, would lower ventilatory demand *vs* conventional O_2 therapy and room air, with positive effects on dyspnea intensity and inspiratory difficulty particularly when NHF_{air} was combined with

supplemental O_2. Our main findings partly support these assumptions. Indeed, both NHF_{air} and $NHFO_2$ lowered minute ventilation *vs* room air, while low-flow O_2 supplementation did not. However, dyspnea intensity was significantly greater under high-flow conditions *vs* low-flow O_2 therapy, with no additional perceptual benefits. These results suggest that NHF_{air} and $NHFO_2$ exert measurable positive ventilatory effects at rest in moderately-hypoxemic patients with *f*-ILD but may paradoxically worsen rather than relieve dyspnea intensity.

Nasal high-flow, minute ventilation and breathing pattern

Different studies have examined the influence of NHF_{air} [18, 19], $NHFO_2$ [29] or supplemental O_2 [12] on resting ventilatory parameters in patients with *f*-ILD. We extended these works by specifically comparing these experimental conditions and room air, this design allowing us to disentangle the physiologic and perceptual effects related to gas flow and humidification from those solely driven by O_2 supplementation. Of note, while patients showed a partial pressure of arterial O_2= 57 ± 12 mmHg (i.e., the majority had arterial hypoxemia requiring long-term O_2 therapy), SpO_2 did not differ between room air and NHF_{air} (~92%) and between all O_2-enriched conditions (≥98%) but were improved under the latter.

Our results are consistent with previous findings in the literature showing that NHF (with or without supplemental O_2) reduced minute ventilation *vs* room air in IPF [18, 19, 29]. Importantly, the reduction we herein report was not greater under $NHFO_2$ compared to NHF_{air}, and we found no reduction with conventional O_2 supplementation *vs* room air neither. This indicates that O_2 supplementation *per se* does not appear to influence minute ventilation at rest in *f*-ILD implying NHF_{air} may have driven the observed changes in VE in the present study. This assumption may be supported by previous studies that reported no significant influence of supplemental O_2 on resting VE in *f*-ILD [12, 30, 31].

However, in contrast to several reports showing a significant decrease in RR with NHF_{air} [18, 19] and $NHFO_2$ [29] *vs* room air in IPF, we did not observe such consistent reduction across high-flow conditions as only $NHFO_2$ with FiO_2= 0.3 significantly lowered RR. Discrepancies may arise from differences in patients' characteristics and corresponding

study protocols. First, patients included in studies from Bräunlich et al. and Lee et al. presented with more severe lung restriction, possibly leaving less room for Vt expansion and a greater reliance on RR to increase VE [18, 19, 29]. Specifically, Bräunlich et al. [19] examined patients with *f*-ILD with FVC= 50 ± 14% predicted and a baseline RR of 24 ± 8 breaths·min^{-1}, while Lee et al. [29] studied IPF patients admitted to hospital due to acute respiratory failure (FVC= 47 ± 10% predicted) who presented with an even greater baseline RR (29 ± 6 breaths·min^{-1}). In comparison, our patients were less impaired (FVC= 66 ± 30% predicted) and displayed a lower baseline RR (23 ± 5 breaths·min^{-1}). In this context, a reduction in RR with $NHFO_2$ has been consistently documented in patients presenting with an elevated baseline RR (i.e., ~25-33 breaths·min^{-1}) [16, 32-34].

Second, Bräunlich et al. works [18, 19] specifically included hypercapnic patients with *f*-ILD, whereas ours, albeit moderately-hypoxemic, tended to be hypocapnic (baseline $tcPCO_2$= 32 ± 5 mmHg). NHF_{air} is thought to enhance CO_2 elimination in the upper airways by reducing CO_2 rebreathing, which can, in turn, lower ventilatory neural drive and RR [13, 14, 18, 19]. When exclusively hypercapnic patients were studied, the magnitude of $PaCO_2$ reduction during NHF_{air} breathing correlated with baseline $PaCO_2$ [18, 35-37]. In this context, greater CO_2 clearance is expected to lower ventilatory neural drive in order to maintain alveolar ventilation [14]. In our hypocapnic population, no reduction in $tcPCO_2$ was observed under NHF_{air} *vs* air likely because patients did not have CO_2 retention and because our short exposure to NHF_{air} (7 min) may have limited the ability to appropriately estimate $PaCO_2$ changes given the transcutaneous sensor lag of ~5 ± 3 min [38]. The latter is supported by the drift towards greater $tcPCO_2$ throughout the testing session (washouts 3-5) which was the only parameters differing from baseline. That said, our data show a lower $tcPCO_2$ during NHF_{air} (35 ± 3 mmHg) *vs* low-flow supplemental O_2 (37 ± 3 and 37 ± 5 mmHg for FiO_2= 0.5 and 1.0, respectively; $p<0.05$) which is inconsistent with the observed reduction in VE under NHF_{air} (as greater $tcPCO_2$ values would have been expected due to less hyperventilation). This again supports the hypothesis that we were unable to properly estimate changes in $PaCO_2$ through $tcPCO_2$ over such short periods of exposure. Altogether, the significant reduction in VE on NHF_{air} and $NHFO_2$ *vs* room air (~15-25%) in the present study, despite the absence of marked changes in Vt (~50 mL) and RR (2-3 breaths·min^{-1}),

may reflect reduced work of breathing and improved gas exchange efficiency in moderately-hypoxemic *f*-ILD, but this will require direct investigation.

Dyspnea intensity and qualitative descriptors

Dyspnea is the most distressing and disabling symptom in *f*-ILD and is consistently identified as a primary determinant of health-related quality of life [8, 9]. In this population, dyspnea on exertion is dominated by specific sensations of inspiratory difficulty and unsatisfied inspiration, reflecting the mechanical constraints imposed by reduced inspiratory capacity and increased lung elastance [26]. In the present study, we found no difference in the qualitative descriptors of dyspnea alluded to unrewarded inspiration across experimental conditions. This may reflect a limitation of our approach, as the descriptors proposed by O'Donnell et al., were used in the context of exertional dyspnea and may not fully capture the sensory dimensions of dyspnea at rest [26].

In contrast, dyspnea intensity was significantly altered with larger ratings reported during NHF conditions *vs* low-flow supplemental O_2 (~1 Borg unit), approaching significance *vs* room air (e.g., p=0.058 *vs* NHF_{air}). This finding diverges from several reports in acute hypoxemic respiratory failure, where $NHFO_2$ consistently reduced dyspnea in comparison with face mask O_2 therapy [39-41]. However, Fraser et al. reported a similar dissociation in patients with COPD, where $NHFO_2$ compared with conventional nasal O_2 cannula reduced RR, increased Vt, and lowered $PaCO_2$ but worsened dyspnea intensity and patient comfort [42]. These observations suggest that the perceptual responses to $NHFO_2$ may be heterogeneous and depend on patient population, flow settings, and experimental conditions.

Several factors may explain the apparent paradox observed in the present study (reduced VE but worsened dyspnea intensity on NHF conditions). First, although we used a flow rate of 30L·min^{-1} shown by Rittayamai et al. to be the setting that best minimize inspiratory effort in patients with COPD and a comparable baseline RR (20-25 breaths·min^{-1}) [43], it may have been perceived as excessive by patients with *f*-ILD being naïve to NHF at rest. Second, our time of exposure was limited to 7 min, which may have been insufficient for patients to habituate to the sensation of NHF, thereby influencing perceptual responses

toward more breathing discomfort. Finally, methodological considerations may be acknowledged: although widely used to quantify dyspnea, the modified Borg scale was primarily validated in the context of exercise [25] and may be less sensitive to capture subtle changes in breathing discomfort at rest. The use of a visual analog scale specifically validated in *f*-ILD may have been more appropriate [44].

Limitations

Although we enrolled participants with moderate arterial hypoxemia that may require long-term O_2 therapy for external validity, our study did not allow for appropriate estimate of changes in $PaCO_2$ (through $tcPCO_2$), a key regulator of ventilatory neural drive and VE [45]. This would have either required repeated, invasive radial blood sampling thus distancing of our study from clinical practice or longer exposure and washout durations in a testing session already lasting 90 min. In addition, patients were naïve from NHF_{air} at rest and it is conceivable that a flow rate of 30 $L{\cdot}min^{-1}$ may have caused initial distress and breathing discomfort. A familiarisation session with gas flow settings would have been appropriate to rule out this potential, negative effect. Finally, the present physiological study offers incomplete insights on the mechanisms of lessened VE at rest under $NHFO_2$ in *f*-ILD; future research may provide more comprehensive assessment of, for instance, the work of breathing and inspiratory neural drive which may be explored from oesophageal pressure and diaphragmatic electromyography [46].

Conclusion

Our study reports that NHF, with or without O_2-enriched air, lowered minute ventilation *vs* air at rest in clinically-stable, moderately-hypoxemic patients with *f*-ILD whereas conventional O_2 supplementation did not exert significant ventilatory effects. Paradoxically, while its qualitative descriptors were not altered, dyspnea intensity was greater (or tended to) under NHF conditions. This contrasts with several studies reporting relief from breathing discomfort under NHF, yet those were primarily conducted in patients with acute respiratory failure, underscoring the need for individualized, patient-tailored approaches as per the use of $NHFO_2$.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: ST, SV, FH, MM; Project supervision: MG, FH. Data acquisition, analysis and interpretation: ST, MM; Drafting the work or revising it critically for important intellectual content – original draft: ST, MM; revised draft: MG, SV, FH. All authors approved the final version of the manuscript and all persons designated as authors qualify for authorship.

ACKNOWLEDGEMENTS

ST was supported by the Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (CIFRE program) as a PhD student. This research was supported by Fisher & Paykel Healthcare and Fonds de dotation Agir Pour les Maladies Chroniques (AO 2022). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, or preparation of the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no professional conflict of interest to disclose.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data are available from the corresponding author on reasonable request.

REFERENCES

1. King, T.E., Jr., *Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(3): p. 268-79.
2. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
3. Antoniou, K.M., et al., *Interstitial lung disease.* Eur Respir Rev, 2014. **23**(131): p. 40-54.
4. Hutchinson, J., et al., *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.* Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 795-806.
5. Thannickal, V.J., et al., *Matrix biology of idiopathic pulmonary fibrosis: a workshop report of the national heart, lung, and blood institute.* Am J Pathol, 2014. **184**(6): p. 1643-51.
6. Plantier, L., et al., *Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis.* Eur Respir Rev, 2018. **27**(147).
7. Javaheri, S. and L. Sicilian, *Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease.* Thorax, 1992. **47**(2): p. 93-7.
8. Swigris, J.J., et al., *Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives.* Health Qual Life Outcomes, 2005. **3**: p. 61.
9. Baddini Martinez, J.A., et al., *Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Med Sci Monit, 2002. **8**(6): p. Cr405-10.
10. Bell, E.C., et al., *Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review.* Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
11. Parshall, M.B., et al., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(4): p. 435-52.
12. Swinburn, C.R., et al., *Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease.* Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(5 Pt 1): p. 913-5.

13. Möller, W., et al., *Nasal high flow reduces dead space.* J Appl Physiol (1985), 2017. **122**(1): p. 191-197.
14. Möller, W., et al., *Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models.* J Appl Physiol (1985), 2015. **118**(12): p. 1525-32.
15. Parke, R., S. McGuinness, and M. Eccleston, *Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure.* Br J Anaesth, 2009. **103**(6): p. 886-90.
16. Vargas, F., et al., *Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects.* Respir Care, 2015. **60**(10): p. 1369-76.
17. Girault, C., et al., *[Operating principles, physiological effects and practical issues of high-flow nasal oxygen therapy].* Rev Mal Respir, 2022. **39**(5): p. 455-468.
18. Bräunlich, J., et al., *Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients.* Respiration, 2013. **85**(4): p. 319-25.
19. Bräunlich, J., M. Köhler, and H. Wirtz, *Nasal High-Flow (NHF) Improves Ventilation in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD)-A Physiological Study.* J Clin Med, 2023. **12**(18).
20. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. e44-e68.
21. Hall, G.L., et al., *Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry.* Eur Respir J, 2021. **57**(3).
22. Stanojevic, S., et al., *Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians.* Eur Respir J, 2017. **50**(3).
23. Quanjer, P.H., et al., *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations.* Eur Respir J, 2012. **40**(6): p. 1324-43.
24. Hardy, C.J. and W.J. Rejeski, *Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise.* Journal of sport and exercise psychology, 1989. **11**(3): p. 304-317.
25. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion.* Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.

26. O'Donnell, D.E., L.K. Chau, and K.A. Webb, *Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease.* J Appl Physiol (1985), 1998. **84**(6): p. 2000-9.
27. Simon, P.M., et al., *Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath.* Am Rev Respir Dis, 1990. **142**(5): p. 1009-14.
28. Al Chikhanie, Y., et al., *The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study.* Respir Med, 2021. **186**: p. 106523.
29. Lee, J.H., et al., *High-flow nasal cannula oxygen therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients with respiratory failure.* J Thorac Dis, 2020. **12**(3): p. 966-972.
30. Marillier, M., et al., *Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease.* Thorax, 2021. **76**(7): p. 672-680.
31. Schaeffer, M.R., et al., *Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease.* Eur Respir J, 2017. **49**(5).
32. Mauri, T., et al., *Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates.* Intensive Care Med, 2017. **43**(10): p. 1453-1463.
33. Mauri, T., et al., *Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(9): p. 1207-1215.
34. Jones, P.G., et al., *Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study.* Respir Care, 2016. **61**(3): p. 291-9.
35. Bräunlich, J., M. Köhler, and H. Wirtz, *Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 1077-85.
36. Bräunlich, J., F. Mauersberger, and H. Wirtz, *Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent.* BMC Pulm Med, 2018. **18**(1): p. 14.
37. Pisani, L., et al., *Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD.* Thorax, 2017. **72**(4): p. 373-375.

38. Janssens, J.P., et al., *Transcutaneous PCO2 to monitor noninvasive mechanical ventilation in adults: assessment of a new transcutaneous PCO2 device.* Chest, 1998. **113**(3): p. 768-73.
39. Roca, O., et al., *High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure.* Respir Care, 2010. **55**(4): p. 408-13.
40. Frat, J.P., et al., *High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure.* N Engl J Med, 2015. **372**(23): p. 2185-96.
41. Lenglet, H., et al., *Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy.* Respir Care, 2012. **57**(11): p. 1873-8.
42. Fraser, J.F., et al., *Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial.* Thorax, 2016. **71**(8): p. 759-61.
43. Rittayamai, N., et al., *Effects of high-flow nasal cannula and non-invasive ventilation on inspiratory effort in hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study.* Ann Intensive Care, 2019. **9**(1): p. 122.
44. Bevanda, L., et al., *Validation of a Dyspnea Visual Analog Scale in Fibrotic Interstitial Lung Disease.* Ann Am Thorac Soc, 2024. **21**(7): p. 1007-1014.
45. Messina, Z. and H. Patrick, *Partial Pressure of Carbon Dioxide*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Herbert Patrick declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
46. Laveneziana, P., et al., *ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise.* Eur Respir J, 2019. **53**(6).

Table 1. Characteristics of patients with fibrotic interstitial lung disease.

	Patients (n=15)
General characteristics	
Sex	10 ♂ - 5 ♀
Age (years)	70.1 ± 12.3
BMI ($kg \cdot m^{-2}$)	25.7 ± 4.1
Smoking history ($pack \cdot year^{-1}$)	10 [15]
PaO_2 (mmHg)	57 ± 12
mMRC scale score	2 [1]
Etiology of *f*-ILD	
Idiopathic pulmonary fibrosis (n; %)	6 (40)
Scleroderma-associated *f*-ILD (n; %)	2 (13)
Non-specific interstitial pneumonia (n; %)	2 (13)
Usual interstitial pneumonia (n; %)	1 (7)
Lymphoid interstitial pneumonia (n; %)	1 (7)
Hypersensitivity pneumonitis (n; %)	1 (7)
Sjögren's syndrome (n; %)	1 (7)
Unclassifiable *f*-ILD (n; %)	1 (7)
Antifibrotic medications	
Nintedanib (n; %)	5 (33)
Pirfenidone (n; %)	2 (13)
Long term oxygen therapy at rest	
Use (n; %)	8 (69)
Pulmonary function	
FEV_1 (L; % pred)	1.78 ± 0.79 (71 ± 31)
FVC (L; % pred)	2.17 ± 1.06 (66 ± 30)
FEV_1/FVC (%; % pred)	84 ± 8 (108 ± 10)
TLC (L; % pred)	3.87 ± 1.65 (66 ± 25)
RV (L; % pred)	1.62 ± 0.65 (76 ± 26)
FRC (L; % pred)	2.08 ± 0.8 (60 ± 25)
DL_{CO} ($mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa$; % pred) *	2.43 ± 1.41 (32 ± 18)

Data are mean ± SD or median [interquartile range]. *Definition of abbreviations*: BMI: body-mass index; DL_{CO}: lung diffusing capacity for carbon monoxide; FEV_1: forced expiratory volume in one second; *f*-ILD: fibrotic interstitial lung disease; FRC: functional residual capacity; FVC: forced vital capacity; mMRC: modified medical research council; PaO_2: partial pressure of arterial oxygen; RV: residual volume; TLC: total lung capacity. * measurement adequately performed in 8 participants.

Table 2. Physiological and perceptual responses in patients with fibrotic interstitial lung disease across experimental conditions.

	Air	**O_2 FiO_2= 0.5**	**O_2 FiO_2= 1.0**	**NHF_{air}**	**$NHFO_2$ FiO_2= 0.3**	**$NHFO_2$ FiO_2= 0.5**	***p***
Physiological measures							
HR (bpm)	75 ± 11	71 ± 10	69 ± 9 *	73 ± 10	72 ± 10	71 ± 7	0.011
SpO_2 (%)	92 ± 6	98 ± 3 *†	99 ± 1*†	92 ± 5	98 ± 2 *†	100 ± 1*†	<0.001
$tcPCO_2$ (mmHg)	35 ± 3	37 ± 3	37 ± 5	34 ± 3 ‡§	35 ± 3	36 ± 4	0.002
Perceptual measures							
Affective valence	3 [4]	3 [4]	3 [2]	3 [1]	3 [4]	3 [4]	0.485
Dyspnea intensity	1 [2]	1 [2]	0 [3]	2 [2] ‡§	2 [3] ‡§	2 [2] ‡§	0.002
Q1	1 [4]	1 [4]	1 [3]	2 [2]	2 [4]	2 [4]	0.998
Q2	1 [1]	1 [4]	1 [3]	2 [3]	2 [4]	2 [4]	0.607
Q3	1 [4]	1 [5]	1 [4]	2 [3]	2 [4]	2 [4]	0.264
Q4	1 [3]	1 [2]	1 [1]	2 [3]	2 [3]	1 [2]	0.180
Q5	1 [2]	1 [1]	1 [2]	2 [4]	2 [2]	2 [4]	0.343

Data are mean ± SD or median [interquartile range]. *p*-values (right column) refer to main ANOVA or Friedman ANOVA effects. *: $p<0.05$ *vs* air; ‡: $p<0.05$ *vs* supplemental O_2 (FiO_2= 0.5); §: $p<0.05$ *vs* supplemental O_2 (FiO_2= 1.0); †: $p<0.05$ *vs* NHF_{air} (post-hoc analyses).

Definition of abbreviations: FiO_2: inspired fraction of oxygen; HR: heart rate; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; $NHFO_2$: nasal high-flow with O_2-enriched air; SpO_2: oxygen saturation by pulse oximetry; $tcPCO_2$: transcutaneous partial pressure of carbon dioxide.

Table 3. Physiological responses during washout periods in patients with fibrotic interstitial lung disease.

	Baseline	Washout 1	Washout 2	Washout 3	Washout 4	Washout 5	*p*
Cardio-ventilatory							
HR (bpm)	75 ± 11	74 ± 11	74 ± 10	74 ± 10	74 ± 10	73 ± 10	0.529
VE ($L \cdot min^{-1}$)	9.9 ± 3.8	9 ± 3.1	8.7 ± 3.4	9.1 ± 2.7	9.7 ± 2.7	8.9 ± 2.9	0.207
VT (L)	0.40 ± 0.13	0.38 ± 0.10	0.39 ± 0.12	0.38 ± 0.08	0.40 ± 0.11	0.38 ± 0.11	0.880
RR ($breaths \cdot min^{-1}$)	24 ± 6	23 ± 5	22 ± 5	24 ± 6	24 ± 5	23 ± 5	0.166
Pulmonary gas exchange							
SpO_2 (%)	92 ± 4	91 ± 6	92 ± 5	93 ± 4	93 ± 5	93 ± 4	0.116
$tcPCO_2$ (mmHg)	32 ± 5	34 ± 3	35 ± 3	35 ± 3 *	35 ± 3 *	35 ± 3 *	0.006

Data are mean ± SD. *p*-values (right column) refer to main ANOVA effects. *: $p<0.05$ *vs* baseline (post-hoc analyses).

Definition of abbreviations: HR: heart rate; RR: respiratory rate; SpO_2: oxygen saturation by pulse oximetry; $tcPCO_2$: transcutaneous partial pressure of carbon dioxide VE: minute ventilation; VT: tidal volume.

FIGURES

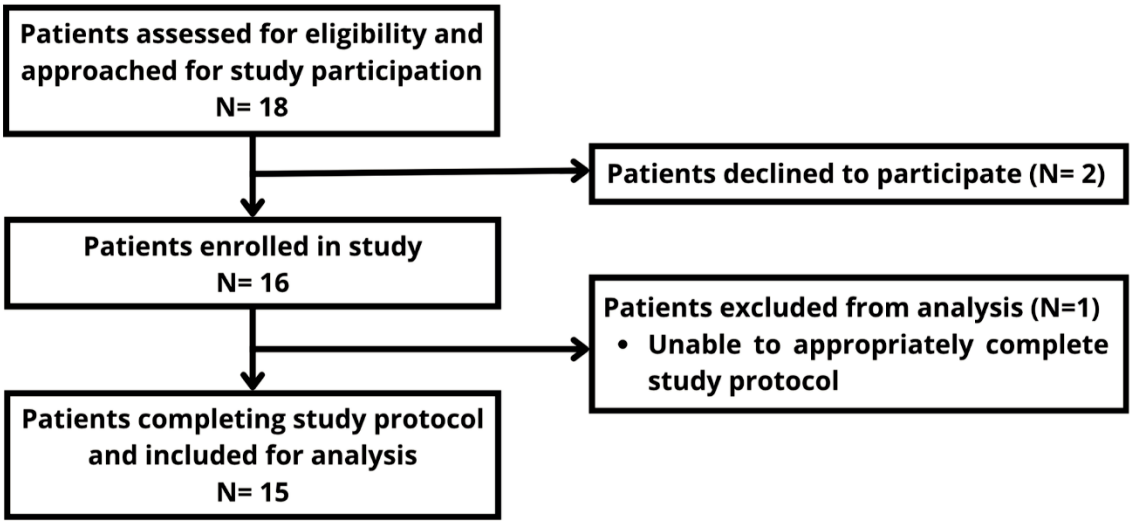


Figure 1. Flowchart of patients' enrolment

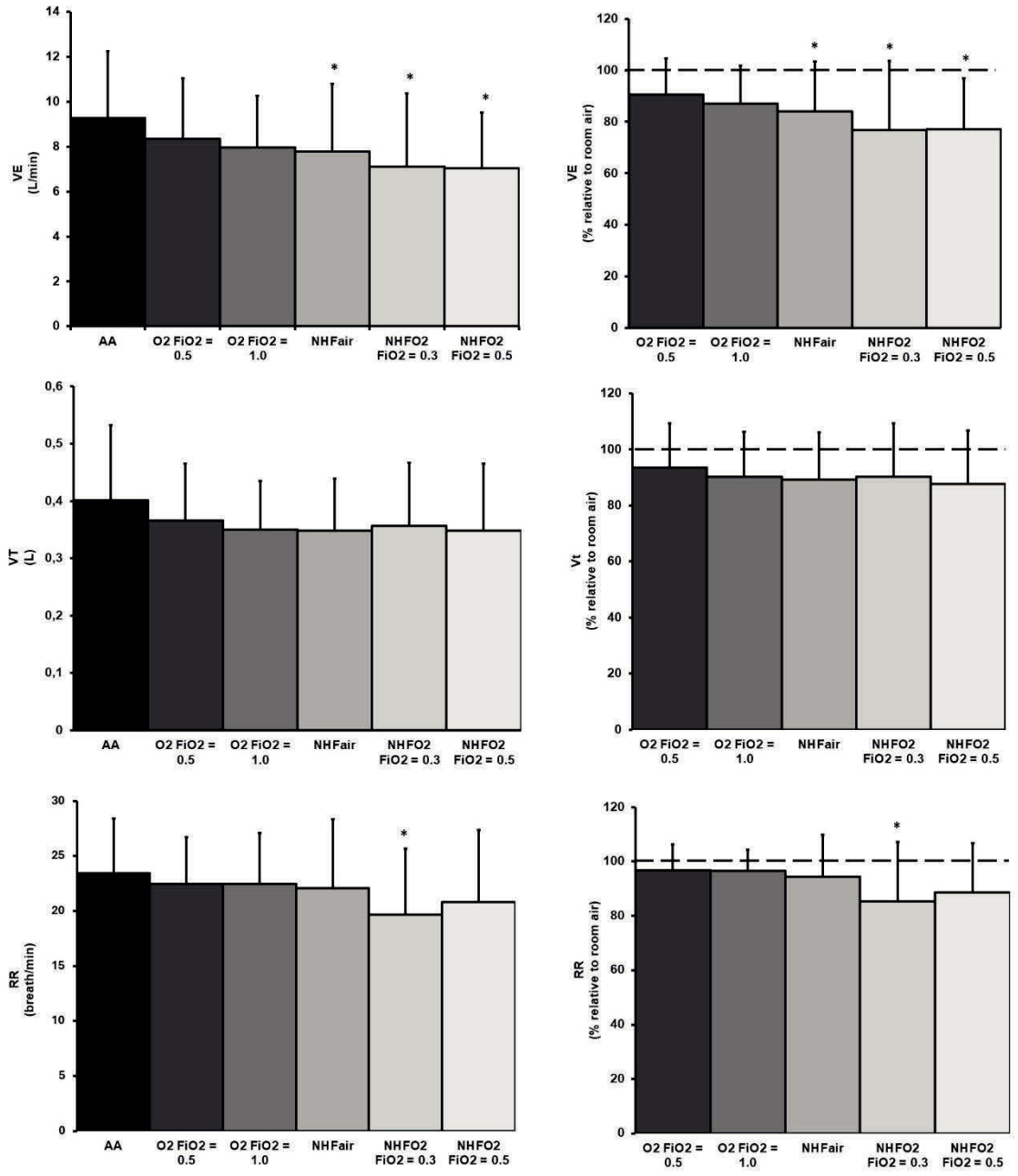


Figure 2. Ventilatory responses across experimental conditions in patients with fibrotic interstitial lung disease at rest.

Left panels depict absolute values of minute ventilation, tidal volume and respiratory rate. Right panels depict parameters expressed as percent change relative to the room air condition.

*: $p<0.05$ *vs* room air

Definition of abbreviations: AA: ambient air; O_2: oxygen supplementation; FiO_2: fraction of inspired O_2; NHF_{air}: nasal high-flow without O_2-enriched air; $NHFO_2$: nasal high-flow with O_2-enriched air; VE: minute ventilation; VT: tidal volume; RR: respiratory rate.

Manuscrit N°4

Statut du Manuscrit : en cours d'analyse des données et de rédaction pour future soumission.

Ce quatrième manuscrit constitue le cœur de mon projet doctoral, fruit de plusieurs années de travail clinique et expérimental. Il s'agit de l'étude principale autour de laquelle se sont articulés les 2 travaux précédents.

Cette étude randomisée-contrôlée et en simple aveugle a inclus 67 patients atteints de PID (dont 60 ont complété l'intégralité du programme) afin d'évaluer l'effet de l'OHD intégrée à un programme de RR lors du réentrainement à l'effort aérobie.

Les inclusions ont été réalisées entre août 2022 et juin 2025 au centre de réhabilitation cardio-respiratoire Dieulefit Santé, dans le cadre d'un programme de RR en hospitalisation complète.

Les critères d'inclusion principaux étaient : 1) diagnostic confirmé de PID fibrosante selon les recommandations internationales [1, 2] ; 2) âge ≥ 18 ans ; 3) dyspnée ≥ 1 sur l'échelle modifiée du Medical Reasearch Council (mMRC) ; 4) état stable (absence d'exacerbation aiguë dans les trois mois précédents)

Les critères d'exclusion comprenaient : 1) incapacité à réaliser un test d'effort cardiopulmonaire sur cycloergomètre ; 2) participation à un programme de RR dans les six moix précédant l'étude

Les objectifs étaient doubles :

- Déterminer si un programme de RR de 4 semaines à raison de 5 jours d'entraînement par semaine améliore la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de PID fibrosantes ;
- Evaluer si la réalisation des séances de réentraînement sous OHD permet d'accroître ces bénéfices (en comparaison à une prise en charge standard, c.-à-d. en air ambiant ou oxygénothérapie traditionnelle) en facilitant un exercice plus intense.

Les patients inclus ont réalisé une évaluation pré- et post-programme comprenant un test d'effort à puissance constante (70% de la puissance maximale réalisée lors d'un test d'effort incrémental) évaluant le temps d'endurance et la dyspnée iso-temps (critères de jugement principal), un TDM6, ainsi que plusieurs *patient-centered outcomes* [qualité de vie (K-BILD), anxiété-dépression (HAD), fatigue (échelle de Pichot)]. Le programme de RR comportait des séances de réentrainement à l'effort quotidiennes (hors week-end) sur ergocycle, de marche, de renforcement musculaire et de gymnastique, complétées par un accompagnement éducatif, nutritionnel et psychologique si besoin.

Les patients inclus étaient randomisés en 2 groupes : un groupe contrôle, suivant la prescription du médecin, et un groupe expérimental, réalisant les séances de réentrainement sur ergocycle sous OHD. La randomisation était stratifiée selon la présence ou non d'une prescription d'oxygénothérapie à l'admission. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. En résumé, les patients étaient majoritairement des hommes (65%) et la fibrose pulmonaire idiopathique représentait l'étiologie prédominante (47%). La fonction pulmonaire était modérément altérée (FVC= 69 ± 23 % prédite) et plus de la moitié des patients n'avaient pas de prescription d'oxygénothérapie.

Ce travail a donc pour ambition de déterminer si l'OHD, par sa capacité à réduire la charge ventilatoire et à améliorer l'oxygénation systémique à l'exercice des patients, peut permettre d'optimiser les gains observés en terme de tolérance à l'effort, de dyspnée et de qualité de vie obtenus après un programme de RR. Les résultats permettront d'évaluer la pertinence clinique et le rationnel quant à l'utilisation de l'OHD dans les stratégies modernes de prise en charge des PID en RR.

Afin d'explorer les premières tendances des données, des analyses statistiques préliminaires ont été réalisées sur 4 critères de jugement, répartis en deux dimensions :

- La tolérance à l'effort (mesurée par le temps d'endurance lors d'une épreuve d'effort à charge constante, 70% puissance maximale aérobie pré-intervention) et la capacité fonctionnelle (mesurée par la distance parcourue au TDM6)
- L'impact psychologique (anxiété et dépression) et la qualité de vie avec les scores aux questionnaires HAD et K-BILD, respectivement.

Après avoir vérifié la normalité de la distribution des variables à l'aide du test de Shapiro-Wilk, des tests non paramétriques ont été appliqués. Un test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer les valeurs à baseline (T1) entre les deux groupes (prise en charge standard vs sous OHD), afin de vérifier l'absence de différence initiale : aucune différence significative n'a été observée entre ces 2 groupes sur nos 4 critères de jugement ($p > 0.05$). Des tests appariés de Wilcoxon ont été réalisés pour évaluer l'évolution intra-groupe (T1 vs T2) de chacun des paramètres dans les deux groupes. Puis, les différences de changement (T2 - T1) ont été comparées entre groupes à l'aide d'un test de Mann-Whitney U, afin de déterminer si l'amélioration observée différait selon la condition expérimentale.

Toutes les analyses ont été réalisées avec un seuil de significativité fixé à $p < 0.05$.

De façon préliminaire, les résultats (Tableau 2) suggèrent que les deux groupes ont présenté une amélioration significative de la tolérance à l'effort et de la capacité fonctionnelle (temps d'endurance et TDM6), ainsi que des scores de qualité de vie et d'état psychologique (K-BILD et HAD) après quatre semaines de réhabilitation. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes concernant l'ampleur des gains observés ($p>0.05$). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence car il s'agit d'analyses exploratoires dans l'attente des analyses statistiques complètes et de la consolidation finale des données.

Tableau 1. Caractéristique des patients

	Patients (n=60)	**Standard (n=26)**	**OHD (n=34)**
Caractéristiques générales			
Sexe	39 ♂ - 21 ♀	16 ♂ - 10 ♀	23 ♂ - 11 ♀
Age (years)	69.2 ± 11.6	69.2 ± 11.2	69.3 ± 12.1
IMC ($kg \cdot m^{-2}$)	25.7 ± 4.6	25 ± 4.3	26.2 ± 4.9
Etiologie de la PID			
Fibrose pulmonaire idiopathique (n; %)	28 (47)	15 (58)	13 (38)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (n; %)	6 (10)	2 (8)	4 (12)
Pneumopathie interstitielle inclassable (n; %)	4 (7)	2 (8)	2 (6)
Pneumopathie d'hypersensibilité (n; %)	2 (3)	0 (0)	2 (6)
Autres (n; %)	20 (33)	7 (27)	13 (38)
Strate de randomisation			
Sans oxygène (n; %)	35 (58)	12 (46)	23 (68)
Avec oxygène (n; %)	25 (42)	14 (54)	11 (32)
Fonction pulmonaire			
CVF (% pred)	69 ± 23	68 ± 25	71 ± 22
VEMS (% pred)	74 ± 25	71 ± 26	76 ± 24
Test d'effort incrémental			
VO_2 max ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg$)	15.2 ± 5.02	15.5 ± 4.1	15 ± 5.7
Puissance maximale (W)	62 ± 24	61 ± 24	63 ± 24

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. *Définition de abréviations* : CVF : capacité vitale forcée ; IMC : indice de masse corporelle ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; VO_2 : consommation d'oxygène

Tableau 2. Evolution des principaux paramètres de tolérance à l'effort, de qualité de vie et d'état psychologique entre le début (T1) et la fin (T2) du programme de RR, selon le groupe d'intervention (standard vs OHD)

	Standard (n= 26)			**OHD (n=34)**			**Standard VS OHD**		
	T1	**T2**	***p***	**T1**	**T2**	***p***	**Standard delta T2-T1**	**OHD delta T2-T1**	***p***
Endurance time (s)	283 [150]	438 [503]	0.02	355 [334]	515 [923]	0.001	46.5 [405]	113 [526]	0.566
TDM6	442.5 [123]	469 [117]	<0.001	424 [133]	445 [164]	0.007	32.5 [31]	33.5 [70]	0.911
K-BILD	61.5 [27]	76 [22]	<0.001	62.5 [15]	76.5 (17]	<0.001	12.5 [20]	13.2 [14]	0.704
HAD	12.5 [10]	12 [9]	0.03	12.5 [7]	12 [7]	0.003	-2.5 [5]	-2 [6]	0.794

Les données sont exprimées en médiane [intervalle interquartile]. Les valeurs de *p* correspondent aux effets du test de Wilcoxon pour les comparaisons intra-groupes (T1 vs T2) et au test de Mann-Whitney U pour les comparaison intergroupes (ΔT2–T1). Définition des abréviations : HAD : Hospital Anxiety and Depression scale (échelle d'anxiété et de dépression) ; K-BILD : King's Brief Interstitial Lung Disease (questionnaire de qualité de vie) ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; TDM6 : test de marche de 6 minutes ; T1 : évaluation pré-entrainement ; T2 : évaluation post-entraînement

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse apporte une contribution originale à l'optimisation de la RR chez les patients atteints de PID. Alors que les bénéfices globaux de la RR dans cette population sont désormais relativement bien établis, cette prise en charge reste encore largement héritée de la BPCO et de nouvelles stratégies sont nécessaires pour une approche plus spécifique, personnalisée et optimisée.

ALTÉRATIONS MUSCULAIRES PÉRIPHÉRIQUES : UN CHAMP ENCORE TROP MECONNU DANS LES PID

Ces travaux de cette thèse ont tout d'abord porté sur la compréhension des altérations musculaires périphériques chez les patients atteints de PID, un champ encore peu exploré comparativement à d'autres maladies respiratoire chroniques, comme la BPCO par exemple. L'analyse de la littérature existante met en évidence une altération significative de la fonction musculaire périphérique dans cette population avec une diminution de la force [1-8] et de l'endurance musculaire [8-10], en particulier au niveau du quadriceps, parfois plus marquée encore que chez les patients avec BPCO lorsque l'on tient compte de la masse corporelle [11]. Ces anomalies sont en partie corrélées à la sévérité de l'atteinte respiratoire [2] et à la limitation à l'effort [3], suggérant un lien étroit entre l'atteinte pulmonaire, la tolérance à l'exercice et la fonction musculaire périphérique, renforçant ainsi le concept que le muscle périphérique constitue une cible thérapeutique majeure dans la prise en charge des PID.

Les mécanismes responsables de ces altérations sont multiples et très probablement intriqués. Le déconditionnement musculaire lié à la sédentarité constitue un facteur majeur [12], auquel s'ajoute l'hypoxémie chronique et le stress oxydant, susceptible d'altérer le métabolisme oxydatif et la fonction mitochondriale [13-15]. L'inflammation systémique, la prise prolongée de corticoïdes ou encore la dénutrition peuvent également contribuer à cette dégradation de la fonction musculaire [12]. La majorité des connaissances actuelles sur la physiopathologie musculaire proviennent toutefois de travaux réalisés chez des patients BPCO. Les mécanismes sous-jacents aux dysfonctions musculaire dans les PID, notamment les anomalies histologiques et bioénergétiques, demeurent encore largement méconnus.

Sur le plan méthodologique, la littérature disponible reste limitée et hétérogène, tant dans les populations étudiées que les outils d'évaluation utilisés (contraction isométrique [1, 11, 16] ou isocinétique du quadriceps [2], mesure de la force par stimulation nerveuse [8, 10], etc.). Cette diversité des approches, associées à la variabilité des phénotypes et à la taille modeste des échantillons, limite la comparabilité des résultats et la portée des conclusions.

Les données concernant les effets de l'intervention en RR sont, elles aussi, rares et fragmentaires. Quelques études récentes intégrant un renforcement musculaire dans des programmes de RR rapportent une amélioration de la force ou de la capacité fonctionnelle [11, 16], mais les résultats demeurent contrastés [17]. Les différences de protocole, de durée ou d'intensité de l'entraînement, ainsi que la grande hétérogénéité des patients inclus, rendent difficile toute généralisation. A ce jour, il n'existe donc pas de recommandation claire quant aux modalités optimales de renforcement musculaire chez les patients atteints de PID, ni sur les profils de patients les plus susceptibles d'en bénéficier.

Ces constats soulignent la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes responsables des altérations musculaires dans les PID grâce à des études mécanistiques (par biopsie musculaire pour analyses mitochondriales, typologie des fibres musculaires, marqueurs inflammatoires et cataboliques), ainsi que d'une évaluation systématique et standardisée de la fonction musculaire dans les futurs travaux. Ils mettent également en évidence l'importance de développer des études interventionnelles, spécifiquement dédiées à l'entraînement musculaire, qu'il soit isolé ou combiné à d'autres interventions (OHD, supplémentation nutritionnelle, stimulation neuromusculaire, etc.), afin de définir les protocoles les plus efficaces et les mieux tolérés. L'amélioration de la fonction musculaire pourrait en effet représenter un levier essentiel pour accroître la tolérance à l'effort et la qualité de vie dans cette population.

COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'ACTION DE L'OHD DANS LES PID : UN PRÉALABLE A SON INTÉGRATION EN RR

Une partie essentielle de cette thèse a consisté à explorer les effets physiologiques de l'OHD chez les patients atteints de PID, à la fois au repos et à l'exercice aigu. Ces deux études complémentaires visaient à investiguer si et comment cette modalité influence la ventilation, la dyspnée et les échanges gazeux, et à déterminer dans quelle mesure elle peut contribuer à optimiser la réhabilitation respiratoire (RR) dans cette population. Les résultats obtenus apportent des éléments nouveaux et nuancent certaines hypothèses avancées jusqu'ici dans la littérature.

Au repos, l'OHD, avec ou sans supplémentation en O_2, a permis de réduire la VE par rapport à la respiration spontanée, confirmant ainsi des observations antérieures rapportées chez des patients atteints de BPCO ou de FPI avancée [18-20]. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une amélioration de l'efficacité ventilatoire, probablement liée au lavage de l'espace mort anatomique [21, 22] et à une réduction du travail ventilatoire [23]. Néanmoins, contrairement à ce qui a pu être décrit dans les formes plus sévères de fibrose (FVC≤50%) [19, 20], la fréquence respiratoire n'était que modestement modifiée dans notre étude. Ces différences pourraient s'expliquer par les caractéristiques de nos patients, hypocapniques et plus stables malgré l'hypoxémie de repos, et soulignent que les effets de l'OHD dépendent probablement du profil physiopathologique.

Par ailleurs, notre étude au repos a mis en évidence que certains patients percevaient une augmentation de l'intensité de la dyspnée sous OHD. Ce constat, rarement discuté dans la littérature, questionne la tolérance initiale de la technique, possiblement liée au flux élevé et à la sensation d'air chaud et humide. Cela suggère la nécessité d'une phase d'habituation ou d'ajustement progressif du débit, rarement intégrée dans les protocoles expérimentaux, mais probablement essentielle pour une utilisation clinique optimale. Une exposition plus prolongée aurait permis d'évaluer si cette gêne initiale s'atténue avec le temps, et si les bénéfices ventilatoires persistent ou s'amplifient.

A l'effort, nos travaux mettent en avant le rôle central de l'oxygénation artérielle dans l'amélioration de la tolérance à l'exercice et de la dyspnée. Contrairement à plusieurs études

[24-26] qui avaient rapporté un effet supérieur de l'OHD par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle, nos résultats montrent que, à iso-saturation artérielle, les bénéfices sur la dyspnée et la performance sont similaires entre les deux modalités. Ces données suggèrent que l'effet bénéfique principal de l'OHD à l'effort repose avant tout sur la correction optimale de l'hypoxémie, et non sur des effets ventilatoires intrinsèques additionnels. Contrairement à ce qui est observé au repos, la VE n'était pas significativement réduite sous OHD par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle lorsque la saturation artérielle était équivalente. Cela suggère que le gain ventilatoire observé au repos ne se maintient pas nécessairement lors de l'exercice, probablement en raison de la forte demande ventilatoire et de la limitation mécanique propre aux PID.

En regard de la littérature, ces résultats apportent une clarification importante. En contrôlant rigoureusement la correction de la saturation artérielle, notre protocole a permis de dissocier l'effet du débit de celui de la supplémentation en O_2, ce qui n'avait jamais été réalisé chez les patients atteints de PID avec hypoxémie sévère (c.-à-d. ceux qui se verraient prescrire une oxygénothérapie de déambulation en vie réelle). Cette importante distinction méthodologique confère à nos travaux une valeur explicative clé en précisant les mécanismes à l'origine des bénéfices observés.

Cependant, certaines limites se doivent d'être soulignées. D'une part, nos études ont été conduites sur des durées d'exposition courtes et dans un cadre expérimental contrôlé et en aigu, ne permettant pas d'extrapoler directement les effets à moyen ou long terme et leur implication "hors-laboratoire" (où l'OHD est difficilement utilisable par exemple). D'autres part, certains paramètres clés tels que la commande ventilatoire ou la fatigabilité diaphragmatique n'ont pas été directement mesurés, limitant la compréhension complète des mécanismes respiratoires impliqués. Enfin, les réponses perceptives (dyspnée, confort, valence affective) pourraient être mieux explorées à l'aide d'outils multidimensionnels validés dans les PID.

INTÉGRER L'OHD A LA RR : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR OPTIMISER L'ENTRAINEMENT DES PID

L'étude pivot de ce travail doctoral constitue la première à évaluer l'effet de l'OHD intégrée à un programme complet de RR chez des patients atteints de PID fibrosantes. Cette étude randomisée contrôlée visait à déterminer si l'ajout de l'OHD permettait d'accroître les bénéfices de la RR suite à une prise en charge habituelle sur la tolérance à l'effort, la dyspnée et la qualité de vie. L'hypothèse formulée était qu'en améliorant la correction de l'hypoxémie et en réduisant la charge ventilatoire à l'exercice, l'OHD favoriserait un entraînement à intensité plus élevée et par conséquent, des gains fonctionnels supérieurs à ceux obtenus avec une prise en charge standard.

Les analyses préliminaires montrent une amélioration significative de la tolérance à l'effort, de la qualité de vie et de l'état psychologique après quatre semaines de RR dans les deux groupes. Ces résultats confirment l'efficacité globale de la RR chez les patients atteints de PID, en accord avec les méta-analyses récentes [27-30]. Cependant, les gains observés au TDM6 demeurent légèrement inférieurs à ceux rapportés dans la littérature, qui décrivent une amélioration moyenne de la distance comprise entre +36 et +46m [27-30]. Dans notre étude, les gains moyens étaient de +32.5m dans le groupe standard et de +33.5m dans le groupe OHD, ce qui reste néanmoins cliniquement pertinent, dépassant le seuil minimal de différence cliniquement important (30-33m) [31].

Il est important de souligner que le test d'endurance, mesure la plus sensible pour évaluer la réponse à l'exercice chez les patients atteints de FPI [32] bien que rarement utilisé dans les études de RR, a également permis de mettre en évidence des améliorations significatives dans les deux groupes. Cependant seule l'augmentation observée sous OHD a dépassé le seuil minimal de différence cliniquement important de 105 s [33] (+46.5s pour le groupe standard vs +113s pour le groupe OHD). Bien que la comparaison intergroupe n'atteigne pas la significativité statistique, cette tendance suggère un effet potentiellement favorable de l'OHD sur la performance à l'effort, qui mérite d'être confirmé par les analyses complètes.

Contrairement à notre hypothèse initiale, l'ajout de l'OHD n'a pas permis d'obtenir des gains supplémentaires significatifs par rapport à la prise en charge standard, que ce soit sur le temps d'endurance, la distance au test de marche ou les scores de qualité de vie. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, dans la mesure où ils reposent sur des analyses exploratoires encore partielles. Toutefois, cette tendance contraste avec les essais menés chez les patients atteints de BPCO, dans lesquels l'OHD appliquée au cours de la RR a permis une amélioration significative de la distance au TDM6, comparativement à la prise en charge standard [34] ou avec l'oxygénothérapie au masque de Venturi [35].

Plusieurs éléments pourraient expliquer ces divergences. Dans notre étude, les tests d'évaluation ont été réalisés en air ambiant (pour le test d'endurance sur ergocycle) ou selon la prescription habituelle (pour le TDM6), sans correction systématique de l'hypoxémie. Ce choix, motivé par un souci d'éco-représentation clinique, a pu atténuer les bénéfices physiologiques potentiels de l'OHD, les patients étant de nouveau exposés à une hypoxémie profonde lors des évaluations. Cette particularité est d'autant plus déterminante que les PID présentent des désaturations plus profondes à l'effort que les patients BPCO [36]. Il est donc plausible que les patients du groupe OHD se soient entraînés à une intensité plus élevée, sans que cela puisse se traduire par une amélioration mesurable de la performance dans les conditions de test utilisées.

L'analyse complémentaire des caractéristiques de la charge d'entraînement effective (intensité, durée, progression) constituera une étape essentielle pour apprécier la portée réelle de l'OHD au cours de la RR. De même, l'évaluation de la dyspnée, tant lors des tests que pendant les séances d'entraînement, offrira un éclairage sur les mécanismes sous-jacents. Une réduction de la dyspnée à iso-temps lors du test d'endurance pourrait témoigner d'une diminution du travail respiratoire et d'une amélioration de la tolérance subjective à l'effort, traduisant des bénéfices physiologiques non pleinement captés par les mesures de performance seules. Par ailleurs, le suivi longitudinal de la perception de l'effort et de la dyspnée au cours du programme permettra d'identifier les facteurs limitants à la progression de l'entraînement et d'évaluer dans quelle mesure l'OHD favorise une meilleure adaptation ventilatoire et musculaire au fil des séances. Ces données permettront de déterminer si les bénéfices physiologiques attendus se traduisent par une optimisation du

réentrainement et d'identifier les profils de patients les plus susceptibles de tirer parti de cette modalité.

VERS UNE PRISE EN CHARGE OPTIMISÉE ET PERSONNALISÉE DES PID : PERSPECTIVES CLINIQUES ET DE RECHERCHE

L'un des principaux leviers d'optimisation de la RR chez les patients atteints de PID réside dans l'amélioration du réentrainement aérobie, dont l'efficacité dépend de la capacité à atteindre et maintenir des intensités d'exercice suffisamment élevées pour induire des adaptations centrales et périphériques durables [17, 37, 38]. Or, cette exigence se heurte à une contrainte majeure dans cette population : la désaturation précoce et profonde à l'effort. L'enjeu est donc double : corriger efficacement l'hypoxémie et favoriser des intensités d'exercice plus élevées, tout en préservant la tolérance et la sécurité du patient.

Sur le plan de l'oxygénation, les systèmes conventionnels d'oxygénothérapie ne permettent pas de corriger de façon optimale l'hypoxémie d'effort [26]. Nos travaux ont montré que l'OHD, au même titre que le masque à haute concentration, s'avère capable d'améliorer significativement la saturation artérielle et de réduire la ventilation, ouvrant la voie à des entraînements plus intensifs et potentiellement plus efficaces. La prochaine étape consistera à déterminer quelle modalité (OHD ou masque à haut concentration) offre le meilleur compromis entre efficacité, confort et adhésion à moyen terme, et à identifier les profils de patients les plus répondeurs à ces dispositifs.

Parallèlement, plusieurs stratégies pourraient être explorées pour accroître le niveau d'intensité de l'entraînement tout en limitant les contraintes ventilatoires :

- **L'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT)**

Il apparaît comme une modalité prometteuse pour contourner les limitations ventilatoires et la désaturation marquée observée à l'effort. En alternant des phases courtes d'exercice intense avec des phases de récupération active, le HIIT permet de réduire la contrainte ventilatoire tout en maximisant le stimulus musculaire [39, 40]. Si les résultats demeurent contrastés dans la population PID, certaines études suggèrent que les programmes intégrant du HIIT induisent des améliorations supérieures de la capacité d'effort [28]. Ces données incitent à réévaluer le potentiel du HIIT dans des conditions d'oxygénation adaptées, en particulier avec l'OHD.

- **L'entrainement unilatéral sur ergocycle**

Le « partitioning » apparait comme une autre piste innovante puisqu'en réduisant la masse musculaire sollicitée pendant l'exercice, il permet d'augmenter la charge spécifique sur le muscle actif, tout en diminuant la demande ventilatoire globale [41]. Lors d'un test d'endurance à charge constance, Reilly et al.[42], ont montré que les patients atteints de FPI pédalaient deux fois plus longtemps lorsque l'exercice était réalisé à une jambe comparée à deux jambes, à puissance spécifique équivalente par muscle, ce qui a permis un volume de travail presque doublé. Cette modalité pourrait donc s'intégrer comme une alternative pertinente pour les patients PID sévères.

- **L'entrainement aérobie excentrique**

Cette modalité d'entrainement pourrait également représenter une alternative intéressante. Ce type de contraction musculaire, caractérisé par un allongement du muscle sous tension, permet de générer une charge mécanique importante tout en induisant une demande ventilatoire et cardiovasculaire inférieure à celle observée lors d'un exercice concentrique [41]. Une étude récente menée chez des patients atteints de BPCO [43] a montré qu'un programme de 12 semaines d'entrainement excentrique sur ergocycle permettait de tripler la charge de travail totale par rapport à l'entrainement concentrique, tout en réduisant significativement la dyspnée et la fréquence cardiaque pour une saturation artérielle plus

élevée. Cette modalité s'est traduite par une augmentation de la masse musculaire et une amélioration de la vitesse de production de force et de la distance au TDM6. Ces résultats ouvrent la voie à des applications similaires dans les PID.

L'optimisation de la RR ne se limite cependant pas au réentrainement en endurance aérobie. Le renforcement musculaire constitue également un levier majeur pour maximiser les adaptations fonctionnelles et physiologiques, compte tenu du rôle central du muscle périphérique dans la limitation à l'effort.

Plusieurs approches innovantes pourraient permettre de cibler efficacement le muscle tout en limitant la charge ventilatoire :

- **Le Whole-Body Vibration Training (WBV)**

Il s'agit d'une méthode d'entraînement qui repose sur des oscillations mécaniques appliquées via une plateforme vibrante. Ces vibrations induisent des contractions réflexes des muscles des membres inférieurs par activation des fuseaux neuromusculaires, augmentant ainsi le recrutement moteur pour un coût ventilatoire minimal [41]. Chez les patients atteints de BPCO, le WBV a démontré des effets positifs sur la performance fonctionnelle, l'équilibre et la puissance musculaire [44, 45]. Plus récemment, une étude multicentrique menée chez des patients atteints de PID a montré qu'un programme de WBV sur 12 semaines permettait une amélioration significative de la distance au test de marche (+30 m) et une réduction du taux circulant de myostatine, marqueur du catabolisme musculaire [46].

- **Le renforcement musculaire excentrique**

En mobilisant de fortes tensions musculaires à faible coût métabolique, il pourrait être particulièrement adapté aux PID. Dans les maladies cardiorespiratoires, plusieurs essais ont confirmé que l'entraînement excentrique induisait des améliorations de la force, de la mobilité et de la qualité de vie équivalentes, voire supérieures, à celles des exercices

traditionnels, pour une demande ventilatoire plus faible [47]. Appliqué aux PID, il pourrait représenter une alternative précieuse pour stimuler les adaptations musculaires sans aggraver la désaturation ni la dyspnée.

- **La stimulation neuromusculaire électrique (NMES)**

Cette technique permet d'activer directement les fibres musculaires par impulsions électriques, favorisant le maintien ou l'augmentation de la force et de la masse musculaire, indépendamment des capacités ventilatoires [41]. Chez les patients atteints de PID, une étude randomisée récente a montré qu'un protocole de NMES appliqué aux quadriceps pendant six semaines entraînait une amélioration de la distance au test de marche, une réduction de la dyspnée et un maintien de la force musculaire, contrairement au groupe contrôle [48]. Ces résultats confirment la faisabilité et l'intérêt de cette approche dans les PID, notamment comme modalité complémentaire aux exercices actifs pour renforcer le quadriceps et améliorer la tolérance à l'effort.

Ainsi, l'optimisation de la réhabilitation respiratoire des patients atteints de PID repose sur une approche intégrée combinant correction efficace de l'hypoxémie, individualisation des modalités d'entraînement et diversification des outils de renforcement musculaire. L'objectif est clair : maximiser le stimulus musculaire tout en minimisant la contrainte ventilatoire, afin de permettre à chaque patient d'optimiser son potentiel adaptatif, malgré la sévérité de la maladie.

Ces perspectives soulignent la nécessité de poursuivre une démarche de recherche pluridisciplinaires articulée entre compréhension physiologique, innovation technologique et application clinique.

Dans cette optique, les prochaines étapes doivent viser à confirmer expérimentalement les hypothèses issues de ces observations et à déterminer quelles combinaisons d'interventions permettent d'obtenir le meilleur compromis entre efficacité, tolérance et faisabilité clinique.

Sur la base de ces constats, deux études cliniques prioritaires émergent naturellement pour faire progresser la réhabilitation respiratoire dans les PID.

- **Etude 1 : OHD et HIIT : un combo gagnant ?**

L'objectif principal de cette étude serait de tester si l'OHD potentialise les bénéfices d'un programme de HIIT intégré à une réhabilitation respiratoire chez des patients atteints de PID fibrosantes, en permettant d'atteindre et de maintenir des intensités d'entraînement plus élevées et donc des adaptations supérieures.

Schéma général : essai randomisé, simple aveugle, contrôlé, deux groupes :
— Groupe A : HIIT + OHD lors des séances de cyclisme
— Groupe B : HIIT en condition standard (prise en charge habituelle du centre).
Durée : 4 semaines (5 séances/semaine)

Critères principaux : test d'endurance à charge constante, TDM6, qualité de vie, dyspnée

L'intérêt serait de reprendre les mêmes modalités que notre étude principale afin de faire également une analyse rétrospective (HIIT vs MCIT) pour évaluer quelle est la modalité d'entrainement qui apporte le plus de bénéfices.

- **Etude 2 : Potentialisation de l'adaptation musculaire**

L'objectif serait d'identifier la modalité de renforcement la plus efficace et la mieux tolérée pour améliorer la force, la masse et la fonction musculaire chez les patients PID, tout en minimisant la contrainte ventilatoire.

Schéma général : essai randomisé contrôlé à trois bras :
— Groupe 1 : renforcement concentrique classique
— Groupe 2 : renforcement excentrique
— Groupe 3 : renforcement excentrique identique + NMES du quadriceps (synchronisée avec les contractions excentriques).

Durée : 8 semaines (3 séances/semaine)

Critères principaux : force maximale du quadriceps, masse musculaire quadriceps, TDM6

Ainsi, sur la base des travaux menés au cours de cette thèse et de mon expérience clinique, une prise en charge optimale par RR pour les patients atteints de PID devrait s'appuyer sur trois principes essentiels : corriger efficacement l'hypoxémie, maximiser le stimulus musculaire et personnaliser l'entraînement selon le profil physiologique du patient. La RR doit s'inscrire dans une dynamique de continuité. Les bénéfices observés après un programme institutionnalisé tendent à s'atténuer au fil du temps si le patient ne maintient pas une activité physique régulière. Pour garantir la durabilité des effets, il est donc essentiel que la recherche s'oriente vers des dispositifs et des stratégies transposables à la vie réelle. Nos futurs travaux devront s'attacher à étudier l'efficacité des systèmes d'oxygénothérapie réellement utilisés par les patients à domicile afin que les observations issues des études en conditions contrôlées puissent être applicables et bénéfiques dans le quotidien des patients. C'est à cette condition que la RR pourra pleinement remplir sa vocation : transformer durablement la trajectoire fonctionnelle et la qualité de vie des personnes atteintes de PID.

RÉFÉRENCES

1. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
2. Raghu, G., et al., *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. e44-e68.
3. Mendes, P., et al., *Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease.* Respirology, 2015. **20**(6): p. 953-9.
4. Nishiyama, O., et al., *Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest, 2005. **127**(6): p. 2028-33.
5. Watanabe, F., et al., *Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia.* Respir Med, 2013. **107**(4): p. 622-8.
6. de Paula, W.D., et al., *Noninvasive assessment of peripheral skeletal muscle weakness in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study with multiparametric MRI of the rectus femoris muscle.* Multidiscip Respir Med, 2020. **15**(1): p. 707.
7. Garcia, T., et al., *Characteristics of Skeletal Muscle Strength in Subjects With Interstitial Lung Disease.* Arch Phys Med Rehabil, 2024. **105**(6): p. 1099-1105.
8. Pietro, K.M., et al., *Relationship of pectoralis muscle area and skeletal muscle strength with exercise tolerance and dyspnea in interstitial lung disease.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2017. **34**(3): p. 200-208.
9. Zamboti, C.L., et al., *Functional performance tests in interstitial lung disease: Impairment and measurement properties.* Respir Med, 2021. **184**: p. 106413.
10. Mendoza, L., et al., *Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia.* Respirology, 2014. **19**(1): p. 138-43.
11. Wickerson, L., et al., *Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease.* ERJ Open Res, 2020. **6**(1).
12. Marillier, M., et al., *Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease.* Thorax, 2021. **76**(7): p. 672-680.

13. Kozu, R., et al., *Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease.* Respiration, 2011. **81**(3): p. 196-205.
14. Panagiotou, M., V. Polychronopoulos, and C. Strange, *Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease.* Chron Respir Dis, 2016. **13**(2): p. 162-72.
15. Barbieri, E. and P. Sestili, *Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling.* J Signal Transduct, 2012. **2012**: p. 982794.
16. Marillier, M., et al., *On the Effects of Supplemental Oxygen on Physiological (and Sensory) Responses to Exercise in Fibrotic Interstitial Lung Disease.* Med Sci Sports Exerc, 2025. **57**(5): p. 1076-1077.
17. Adams, R.P. and H.G. Welch, *Oxygen uptake, acid-base status, and performance with varied inspired oxygen fractions.* J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1980. **49**(5): p. 863-8.
18. Perez-Bogerd, S., et al., *Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial.* Respir Res, 2018. **19**(1): p. 182.
19. Dowman, L.M., et al., *The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial.* Thorax, 2017. **72**(7): p. 610-619.
20. Bräunlich, J., et al., *Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients.* Respiration, 2013. **85**(4): p. 319-25.
21. Bräunlich, J., M. Köhler, and H. Wirtz, *Nasal High-Flow (NHF) Improves Ventilation in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD)-A Physiological Study.* J Clin Med, 2023. **12**(18).
22. Lee, J.H., et al., *High-flow nasal cannula oxygen therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients with respiratory failure.* J Thorac Dis, 2020. **12**(3): p. 966-972.
23. Möller, W., et al., *Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models.* J Appl Physiol (1985), 2015. **118**(12): p. 1525-32.
24. Möller, W., et al., *Nasal high flow reduces dead space.* J Appl Physiol (1985), 2017. **122**(1): p. 191-197.
25. Girault, C., et al., *[Operating principles, physiological effects and practical issues of high-flow nasal oxygen therapy].* Rev Mal Respir, 2022. **39**(5): p. 455-468.

26. Harada, J., et al., *Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise tolerance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized crossover trial.* Respirology, 2022. **27**(2): p. 144-151.
27. Badenes-Bonet, D., et al., *Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial.* BMC Pulm Med, 2021. **21**(1): p. 355.
28. Al Chikhanie, Y., et al., *The effect of heated humidified nasal high flow oxygen supply on exercise tolerance in patients with interstitial lung disease: A pilot study.* Respir Med, 2021. **186**: p. 106523.
29. Dowman, L., et al., *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **2**(2): p. Cd006322.
30. Salazar, J.J., et al., *Characteristics of pulmonary rehabilitation programs and their effects on exercise capacity and health related quality of life (HRQoL) in patients with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis.* Respir Med, 2025. **237**: p. 107936.
31. Zhao, Q., et al., *Effects of exercise training on exercise capacity of patients with interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis.* BMC Pulm Med, 2025. **25**(1): p. 356.
32. Rodrigues, G., et al., *Functional status following pulmonary rehabilitation in people with interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis.* Chron Respir Dis, 2024. **21**: p. 14799731241255138.
33. Holland, A.E., et al., *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease.* Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1428-46.
34. Arizono, S., et al., *Endurance time is the most responsive exercise measurement in idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Care, 2014. **59**(7): p. 1108-15.
35. Puente-Maestu, L., et al., *Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement.* Eur Respir J, 2016. **47**(2): p. 429-60.
36. Tung, L.F., et al., *Effect of high-flow nasal therapy during early pulmonary rehabilitation in patients with severe AECOPD: a randomized controlled study.* Respir Res, 2020. **21**(1): p. 84.

37. Vitacca, M., et al., *High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial.* Phys Ther, 2020. **100**(8): p. 1249-1259.
38. Du Plessis, J.P., et al., *Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD.* Respirology, 2018. **23**(4): p. 392-398.
39. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
40. Nakazawa, A., et al., *Factors predicting progression of exercise training loads in people with interstitial lung disease.* ERJ Open Res, 2019. **5**(4).
41. Dowman, L.M., et al., *Attenuation of exertional desaturation and preference for interval exercise compared to continuous exercise in people with interstitial lung disease.* Respirology, 2021. **26**(11): p. 1076-1079.
42. Wickerson, L., et al., *Interval aerobic exercise in individuals with advanced interstitial lung disease: a feasibility study.* Physiother Theory Pract, 2021. **37**(9): p. 1034-1042.
43. Gloeckl, R. and C. Osadnik, *Alternative training strategies for patients with chronic respiratory.* Pulmonary Rehabilitation: ERS Monograph 93, 2021. **93**: p. 67.
44. Reilly, T., et al., *P134 Exercise Responses to One-legged Cycling in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. 2015, BMJ Publishing Group Ltd.
45. Inostroza, M., et al., *Effects of eccentric vs concentric cycling training on patients with moderate COPD.* European journal of applied physiology, 2022. **122**(2): p. 489-502.
46. Zhou, J., et al., *Whole-body vibration training–better care for COPD patients: a systematic review and meta-analysis.* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2018: p. 3243-3254.
47. Gloeckl, R., et al., *What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial.* Respiratory medicine, 2017. **126**: p. 17-24.
48. Koczulla, A.R., et al., *Effects of vibration training in interstitial lung diseases: a randomized controlled trial.* Respiration, 2020. **99**(8): p. 658-666.
49. Ellis, R., et al., *Eccentric exercise in adults with cardiorespiratory disease: a systematic review*. Clinical Rehabilitation, 2015. **29**(12): p. 1178-1197.

50. Yilmaz, B.C., et al., *Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Exercise Capacity, Muscle Strength, Physical Activity, and Quality of Life in Patients with Interstitial Lung Diseases: A Randomized Study*. Respiratory Medicine, 2025: p. 108360.

ANNEXES

On the Effects of Supplemental Oxygen on Physiological (and Sensory) Responses to Exercise in Fibrotic Interstitial Lung Disease

Dear Editor-in-Chief,

Fibrotic interstitial lung disease (*f*-ILD), an umbrella term for a large group of chronic restrictive ventilatory disorders causing scarring of the lungs, is characterized by activity-related dyspnea, exercise limitation, and, in some patients, severe exertional hypoxemia. Supplemental oxygen (O_2) on exertion is often prescribed to reverse or, at least, mitigate these abnormalities in *f*-ILD. In the July issue of *MSSE*, Baidats et al. (1) examined the effects of such intervention (inspired fraction of $O_2 = 0.3$) on exercise tolerance and O_2 uptake ($\dot{V}O_2$) kinetics during incremental and constant work-rate exercise tests in 13 patients with mild exertional hypoxemia. The main novel finding, in our opinion, is that supplemental O_2 speeded up $\dot{V}O_2$ kinetics as represented by phase II's time constant. The authors concluded that the enhancement in exercise capacity with supplemental O_2 was likely due to an increased convective muscle O_2 delivery and improved aerobic metabolism.

In this context, previous work from our group and others may deserve specific attention to support these assumptions. For instance, Dowman and colleagues (2) showed that peak exercise xanthine (a key biomarker of muscle fatigue from ATP metabolism) concentration was lessened under supplemental O_2 compared with medical air in 11 patients with idiopathic pulmonary fibrosis, together with an ~25% longer endurance time with the active intervention. We followed by showing that *quadriceps* muscle oxyhemoglobin (HbO_2) concentration (that is mostly sensitive to changes in O_2 delivery) rise was approximately threefold lower in 15 patients with *f*-ILD and severe hypoxemia compared with controls during a constant work-rate exercise test of matched duration on room air. This was accompanied by an ~50% greater drop in the *quadriceps* twitch force response to magnetic femoral nerve stimulation, indicating exacerbated skeletal muscle fatigability. On supplemental O_2, both *quadriceps* muscle HbO_2 concentration rise and twitch force decline were no longer different from controls, highlighting that improving O_2 delivery and lessening contractile fatigue was pivotal to enhancing exercise capacity in these patients (3). Similarly, we found that a faster increase in deoxyhemoglobin concentration (reflecting the dynamic mismatch between muscle O_2 delivery and utilization) during an incremental test on air inversely correlated with exercise capacity in 25 patients with *f*-ILD (4).

Furthermore, we would like to add other physiological adaptations not investigated by Baidats et al. (1) that may have contributed to explaining their results. We have previously postulated that peripheral factors (i.e., intrinsic to the muscle) may not be the only reason underlying increased neuromuscular fatigability in patients with *f*-ILD showing severe exertional hypoxemia. Because hypoxemia compromises cerebral oxygenation in a dose-dependent fashion in *f*-ILD (5), "central" fatigue, that is, a reduction in the central drive to the skeletal muscles, may also contribute to poorer exercise tolerance in these patients (6). Thus, reversing brain hypoxia (and, hypothetically, central fatigue) with supplemental O_2 has been consistently associated with better exercise tolerance in *f*-ILD (7,8). Mitigation of hypoxic vasoconstriction with supplemental O_2 may have improved central hemodynamics, further increasing O_2 delivery at a given arterial O_2 content (9). Moreover, we should recollect that dyspnea remains the most burdensome symptom in this population. Using diaphragmatic electromyography, Schaeffer et al. (10) showed that dyspnea intensity on air was strongly associated with an increased inspiratory neural drive, both improving with supplemental O_2 due to a more harmonious neuromechanical coupling.

In summary, Baidats et al. (1) have focused on the "downstream" effects of increased convective O_2 delivery (via high O_2 content) to the skeletal muscles rather than providing a complete picture of the multiple, interconnected mechanisms by which O_2 may improve exercise tolerance in *f*-ILD. We thus believe that a more precise title may have been "*Effect of Supplemental Oxygen on Muscle Oxygen Kinetics during Exercise in Fibrotic Interstitial Lung Disease*" to avoid the misconception that this manuscript has fully exposed the pleiotropic effects of O_2 in this patient population.

Mathieu Marillier
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm, Grenoble
France; Laboratory of Clinical Exercise Physiology
Queen's University and Kingston General Hospital
Kingston
ON, Canada
mmarillier@chu-grenoble.fr;mathieu.marillier@orange.fr

Sarah Thivent
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm, Grenoble
France; Centre de Réadaptation Cardio-Respiratoire
Dieulefit Santé
Dieulefit, France

Anne-Catherine Bernard
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm, Grenoble

Copyright © 2025 by the American College of Sports Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

France; Laboratory of Clinical Exercise Physiology
Queen's University and Kingston General Hospital
Kingston ON, Canada

Frédéric Hérengt
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm, Grenoble
France; Centre de Réadaptation
Cardio-Respiratoire Dieulefit Santé
Dieulefit, France

Marie Coudurier
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm, Grenoble
France; Unité Médicale Sports et Pathologies
Service Universitaire de Pneumologie-Physiologie
CHU Grenoble Alpes
Grenoble, France

Samuel Verges
Laboratoire HP2
Université Grenoble Alpes
Inserm
Grenoble, France

J. Alberto Neder
Laboratory of Clinical Exercise Physiology
Queen's University and Kingston General Hospital
Kingston ON, Canada

DOI: 10.1249/MSS.0000000000003634

REFERENCES

1. Baidats Y, Kadosh S, Jones AM, et al. Effect of supplemental oxygen on physiological responses to exercise in fibrotic interstitial lung disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2024;56(11):2093–102.
2. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology*. 2017;22(5):957–64.
3. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease. *Thorax*. 2021;76(7):672–80.
4. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA. Quantifying leg muscle deoxygenation during incremental cycling in hypoxemic patients with fibrotic interstitial lung disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2023;43(3):192–200.
5. Marillier M, Bernard A-C, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Influence of exertional hypoxemia on cerebral oxygenation in fibrotic interstitial lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;285:103601.
6. Marillier M, Gruet M, Bernard A-C, Verges S, Neder JA. The exercising brain: an overlooked factor limiting the tolerance to physical exertion in major cardiorespiratory diseases? *Front Hum Neurosci*. 2022;15:789053.
7. Dipla K, Boutou AK, Markopoulou A, et al. Exertional desaturation in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of oxygen supplementation in modifying cerebral-skeletal muscle oxygenation and systemic hemodynamics. *Respiration*. 2021;100(6):463–75.
8. Marillier M, Gruet M, Bernard AC, et al. Beyond the lungs: O2 supplementation improves cerebral oxygenation and fatigue during exercise in interstitial lung disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2023;55(10):1735–44.
9. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 1996;109(6):1566–76.
10. Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsook AH, et al. Neurophysiological mechanisms of exertional dyspnoea in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701726.

Copyright © 2025 by the American College of Sports Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Poster présenté à l'*European Respiratory Society* en 2025.

UNRAVELING THE EFFECTS OF NASAL HIGH-FLOW O_2 THERAPY ON EXERCICE TOLERANCE AND DYSPNEA IN FIBROTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASES

A PROSPECTIVE CONTROLLED TRIAL

S.THIVENT[1,2], M.GINOUX[2], S.VERGES[1], F.HERENGT[2], M.MARILLIER[1]

[1] Univ. Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, INSERM U1300, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

[2] Cardiopulmonary Rehabilitation Center Dieulefit Santé, Dieulefit, France.

ERS

BACKGROUND

INTERTITIAL LUNG DISEASE (ILD)

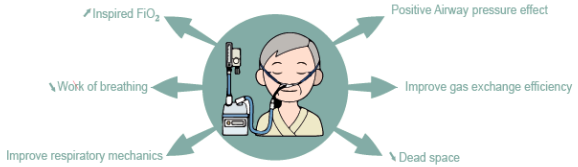
5,000,000 People around the world suffer from ILD

200 TYPES OF ILD — Affecting the lung parenchyma with varying degrees of inflammation and fibrosis.

SYMPTOMS

- Dyspnea and early exercise-induced hypoxemia characterize patients with ILD, leading to poor exercice tolerance
- Ambulatory O_2 therapy to improve dyspnea and exercise capacity
- Standard O_2 delivery systems can not meet the heightened demande on exertion, resulting in incomplete correction of hypoxemia

NASAL HIGH FLOW OXYGEN (NHFO2)



$NHFO_2$ has emerged as a promising alternative to overcome standard O_2 limitations but the physiological mechanisms underlying its effects remain poorly understood

METHODOLOGY

MAIN GOAL

Disentangle the independent and combined effects of respiratory support and supplemental O_2 on dyspnea and exercise tolerance in patients with *f*-ILD

STUDY DESIGN

Experimental visit 1

24h wash out

Clinical examination
Pulmonary function tests
Incremental exercise test

16 patients with well-established ILD

Experimental visits 2-5

2 consecutive days

Constant work-rate exercise tests (70% peak work rate)

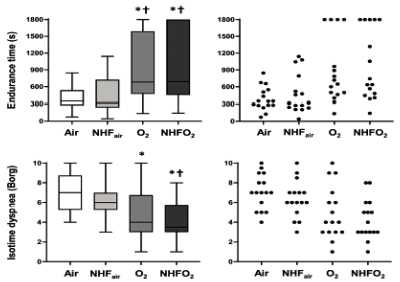
4 experimental conditions - Random permutation

Condition 1	*Condition 2*	*Condition 3*	*Condition 4*
Control Room air FiO_2 = 0.21	Supplemental O_2 High-concentration mask Flowmeter rate = 9-12L/min	Nasal high $flow_{air}$ Flow rate = 50-70 L/min FiO_2 = 0.21	Nasal high flow O_2 Flow rate = 50-70 L/min FiO_2 = 0.50

MEASUREMENTS

- **Time to exercise intolerance** — Duration from exercise start to symptom limitation
- **Cardiorespiratory and gas exchange parameters** — Heart rate, oxygen saturation, breathing pattern
- **Perceptual measurements** — Dyspnea and leg discomfort

RESULTS



	Air	Supplemental O_2	NHF_{air}	$NHFO_2$	*p*
Isotime					
Cardio-ventilatory					
HR (bpm)	124 ± 12	114 ± 11 *†	122 ± 14	111 ± 12 *†	<0.001
V_E (L·min^{-1})	62.7 ± 29.1	47.3 ± 21.5 *	53.7 ± 22.9 *	44.3 ± 20.0 *†	<0.001
V_T (L)	1.51 ± 0.91	1.40 ± 0.76	1.35 ± 0.75	1.26 ± 0.67 *	0.016
RR (breaths·min^{-1})	44 ± 10	36 ± 9 *†	43 ± 11	37 ± 8 *†	<0.001
Pulmonary gas exchange					
SpO_2 (%)	87 [17]	98 [2] *†	87 [14]	99 [3] *†	<0.001
$tcPCO_2$ (mmHg)	33 ± 6	37 ± 5 *†	32 ± 4	38 ± 7 *†	<0.001
Symptoms					
Dyspnea	7 [3]	4 [3.5] *	6 [1.5]	3.5 [2.5] *†	<0.001
Leg discomfort	6 [2.5]	5 [3.5]	5.5 [2]	4.5 [3.5] *†	0.009

MAIN FINDING :

The increase in arterial oxygen content (and associated benefits) is the main determinant for improving exercise tolerance and relieving dyspnea in patients with fibrotic interstitial lung disease.