



HAL
open science

Rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: the REHAB-HTP study

Aude Missana

► **To cite this version:**

Aude Missana. Rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: the REHAB-HTP study. Human health and pathology. 2019. dumas-02390015

HAL Id: dumas-02390015

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02390015>

Submitted on 2 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: the REHAB-HTP study

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue le 13 Septembre 2019 à la faculté de Médecine de Nice par:

MISSANA Aude

Née le 06/09/1989 à Nice

DIRECTEUR DE THESE:

Dr Pamela MOCERI CHU de Nice, Cardiologie

MEMBRES DU JURY:

Pr Emile FERRARI CHU de Nice, Cardiologie Président du jury

Pr Pierre MARTY CHU de Nice, Parasitologie Assesseur

Dr Delphine BAUDOUY CHU de Nice, Cardiologie Assesseur

Dr Philippe DE SWARDT CH d'Antibes, Réanimation médicale Assesseur

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie
Recherche
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Président du Jury, le Professeur Emile FERRARI. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté tant d'un point de vue professionnel : l'enseignement, la théorie, la clinique ; que d'un point de vue personnel : la rigueur et l'amour de notre métier. Je vous remercie également pour votre implication dans notre formation. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre MARTY. Je suis particulièrement honorée que vous ayez accepté de siéger dans mon jury de thèse. Après avoir présidé la thèse de ma mère, vous aller à présent juger la mienne. Mon sujet de thèse est très éloigné de l'Histoplasmose mais j'espère vous démontrer le temps d'une soirée, que la Cardiologie est une très belle spécialité ! Merci encore pour votre disponibilité et votre aide précieuse lors de nos voyages.

A Madame le Docteur Delphine BAUDOUY. Je suis ravie de ta présence au sein de ce jury. Merci pour tout ce que tu m'as apporté tout au long de mon internat. Ta rigueur, ton efficacité et ton sens clinique font que tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi pendant mon semestre dans ton service. Merci encore pour tout ce que tu m'as appris et ton soutien quotidien.

A Monsieur le Docteur Philippe DE SWARDT. Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Tu es le chef de service le plus abordable, humble et humain qu'il m'ait été donné de rencontrer. J'ai énormément appris pendant mon stage dans ton service ; dans un domaine si différent du mien. Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse.

A mon directeur de thèse, Madame le Docteur Pamela MOCERI. Je ne sais par où commencer. Tout d'abord, je tiens à te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, quand tu m'as proposé de réaliser mon travail de mémoire et de thèse avec toi, je n'ai pas hésité et maintenant je peux dire que je ne regrette absolument pas et que j'en suis même ravie. Tes connaissances médicales, ta rigueur et ton intelligence forgent le respect. Toujours disponible, toujours réactive on peut compter sur toi à n'importe quel moment. Tu es un modèle pour moi. C'est également un immense honneur pour moi que tu me proposes de continuer un bout de carrière professionnelle à tes côtés en tant qu'assistante je n'aurai pu rêver mieux en début d'internat. Merci.

A MA FAMILLE

A mes parents: **Maman** merci pour tout et surtout merci de m'avoir donné l'amour de la médecine. **Papa** tu as toujours cru en nous. Ta préoccupation principale était que nous ne manquions de rien. Merci également pour tes nombreux aller-retours sur Nice quand Alexia n'était pas là pour venir me soutenir! Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien durant ces années difficiles ; sans vous je n'aurais jamais réussi. Vous avez mis vos vies entre parenthèses pendant nos années d'études pour que nous soyons dans les meilleures conditions pour réussir. Nous vous devons tous les 3 nos succès respectifs. Vous êtes exceptionnels.

A Medhi: nous nous sommes rencontrés juste avant de commencer l'internat et tu as été mon soutien indéfectible ces 4 dernières années. Sans toi je ne sais pas si j'aurais tenu le rythme. Merci pour ton amour, ta bienveillance et tout ce que tu fais pour moi. Tu es toujours là pour moi et tu me rends, tous les jours, la vie si merveilleusement belle et agréable. Tu es la personne la plus exceptionnelle que je connaisse. A ces magnifiques années et aux prochaines, qui seront encore plus belles. JE T'AIME.

A mes grands-parents: merci pour votre éducation, votre tendresse et votre amour. **Mamo** tu as été une 2^{ème} mère pour nous. **Papo** tu es le pilier de la famille. De par ta volonté et ton courage tu es la personne la plus forte que je connaisse. Vous nous avez donné le sens des valeurs et de la famille. Je vous aime tellement. **Papi** : Papa m'a dit que tu aurais été ravi d'avoir un médecin dans la famille. J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi. **Mamie** ton accent italien a bercé mon enfance, je me souviendrai toujours de ta force et de ton courage. Vous me manquez tellement. A mes arrière grands parents **Papi Jean** et **Mamie Jeanne**.

A mes 2 moitiés : **ma grande sœur Alexia** avec qui j'ai partagé tellement de choses. Toujours là, l'ainée la plus solide de nous trois. Tu es irremplaçable. Merci pour tout. **Mon petit frère Arthur**. Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Merci de toujours essayer de nous faire rire. Tu as embelli nos vies. Je suis très fière de toi. (Mais tu resteras toujours notre petit bébé!!). Je n'aurais pu rêver mieux comme fratrie. Je vous aime.

A mes beaux-frères et belles-sœurs: merci d'avoir agrandi la famille! A **Olivier** mon grand frère depuis 10 ans merci pour ton soutien pendant les années d'internat qui n'ont pas été évidentes! A la **famille Benchortane : Karim, Flora, Michaël et Sophie** : ma 2^{ème} famille ! Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts. Merci pour tous ces beaux moments partagés. Karim et Flora merci pour tous ces week-ends à Auron et surtout ces dimanches soirs ; bon il y avait les matchs du PSG en fond... mais c'était quand même très agréable pour lutter contre la mélancolie du dimanche soir! A **Manon**: la petite dernière « pièce rapportée ;) » Je suis très contente que Arthur ait rencontré une fille comme toi. Je vous souhaite de réussir vos années d'externat. On est ravi de t'avoir dans la famille. Une pensée pour **Brigitte, Pierrot, Nathalie** et **François**.

A mes petites nièces adorées: Ma poupée **Anna** mon petit rayon de soleil de cette dernière année d'internat. A **Sofia** et **Inès** la petite dernière qui s'est fait désirer ! A **Ana, Emmy** et **Jeanne** : merci d'égayer nos vies.

A mes oncles et Tantes: **Pascal** et **Isabelle** merci pour votre bienveillance et votre amour. Une pensée pour **Linou**.

A mes cousins et cousines: **Guillaume** et **Thomas** ; les Toulousains ! Merci d'avoir animé nos repas de Noël en famille ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite. **Fany** et **Jean** merci pour votre soutien et votre compréhension pendant ces nombreuses années ! A **Marguerite** et **Marc Emilien** mes cousins et filleuls.

A **Isabelle ma marraine** merci de faire partie de ma vie et de si bien t'occuper moi. J'adore passer du temps avec toi notamment lors de mes petites escapades Parisiennes. Une pensée pour **Fred, Victoire** et **Jules**.

A Philippe mon parrain merci pour ton soutien, tu incarnes l'exemple même du médecin. Rigueur, travail et amour de ton métier.

A la famille RICOU, BLANKERS ; Yolanda, Sander, Coralie, Arno et Paola ; on a partagé tellement de moments ensemble. Vous faites partie de la famille ! Votre père doit être tellement fier des personnes que vous êtes devenues. Je vous remercie pour tous ces voyages, soirées, anniversaires, week-ends à Orcières ! J'espère qu'il y en aura plein d'autres.

A ma famille Parisienne : Michel, Francette, Isabelle, Cathy, Antoine, Chloé, Hugo, Angèle et Eva

A MES AMIS

D'Antibes:

Yacine: Merci pour ton soutien indéfectible. Du primaire (où l'on se battait pour la première place!!) en passant par les bancs de la prépa à Masséna pour finir toujours présent à mes côtés. Merci de m'avoir toujours donné confiance en moi!

Maxime : le seul spécialiste au monde des murènes ! Merci pour ton amitié qui malgré la distance ne s'est jamais estompée. Je n'oublierai jamais Genève et le Milk... A **Mikaël** présent depuis la 6^{ème} et j'espère pendant encore de nombreuses années. Merci d'être là aujourd'hui ça me touche. **Charles** : Je t'ai mis dans la catégorie amis ?? ;) Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur permanente ! **Joanna** : merci pour ton soutien et ton amitié durant toutes ces années.

De médecine:

Juliette : mon rayon de soleil. Merci pour tout. Toujours présente, toujours de bonne humeur, toujours à penser au bonheur des autres. Tu es la copine parfaite ! Merci pour ces années d'amitié. Merci à **Bruno** qui m'a sauvé la vie quand mon ordinateur a décidé de m'abandonner 1 mois avant ma thèse... !

Elise : mon autre copine, je suis tellement triste que tu sois partie à Paris. J'espère encore que tu vas revenir ! Il faut reformer la TEAM VARESE ! Merci pour tout et surtout de toujours « entretenir » notre amitié en nous retrouvant pour les week-ends et les vacances. Merci à **Yoann** grâce à lui on va pouvoir partir plus souvent en vacances!!!

Carlo : mon petit Carlo. Comme toi il n'y en a pas 2... (et heureusement !!!). Tu me remontes toujours le moral, tu es toujours souriant et de bonne humeur. Quel bonheur d'être à tes côtés. Merci pour tout, pour ma réussite à l'internat, tous les bons moments et les voyages. **David** a de la chance de t'avoir.

Camille: je ne savais pas dans quelle catégorie te mettre... Co-interne (peu de temps), chef? (on s'est rencontré comme ça). Mais surtout Amie. Merci pour tout. La cardiologie m'a permis de rencontrer de très belles personnes. Merci aussi à **Julien** et à nos soirées jeux de société. J'espère passer encore de très bons moments avec vous 2 et voir le petit **Ulysse** grandir. (Ps : ne partez pas à Tahiti ! Ou Tours ! Bref, ne partez pas tout court !).

Chloé : merci pour ton amitié, j'ai passé de merveilleux moments avec toi. Merci pour ton aide et ton soutien cette année je n'oublierai pas. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec **David**.

Eric : au même titre que Carlo, Elise et Juliette j'ai réussi le concours de l'internat en grande partie grâce à toi. Je repense souvent à ces journées de révisions intensives; ces soirées à bosser jusqu'à minuit (et même plus...). De plus sans toi je n'aurais jamais rencontré Medhi et pour ça je pense que je ne pourrai jamais te remercier assez.

D'ici et d'ailleurs :

Tiffany ; merci pour ces années, ces soirées et surtout notre petite virée entre filles à Dublin !! C'était top !

Aux amis de Medhi devenus également mes amis: **Richard et Amélie, Davy et Manue, Jeff et Adeline, Manu, Stéphane, Jean Mi et Katrin, Sibylle et Alexis.**

Jean Pierre et Danièle : merci pour votre soutien durant toutes ces années. Merci également pour votre accueil Parisien durant mes semaines de cours à Paris ! **Lionel et Pierrot** : J'ai été ravie de partager une partie de mes voyages avec vous. J'en garde de très bons souvenirs. Merci.

A Fabienne, Enzo, Jean Luc, Luiz, Bénédicte.

A MES CO-INTERNES:

Mohamed: MON Momo, 4 ans à me supporter... Je pense que tu es content que ça se finisse ? Plus sérieusement j'ai été ravie de travailler avec toi toutes ces années ; tu m'as rendu l'internat plus facile. Tu es toujours de bonne humeur, agréable et à l'écoute. Tu as toujours essayé de me rassurer même si à certains moments ce n'était pas facile! Et cette dernière année... Entre la thèse, le mémoire et le reste... je n'oublierai pas le rôle que tu as joué dans ma réussite. Tu es quelqu'un de formidable !

Alexandre P.: Notre petite Poule à tous ! Si pendant notre année BDE on m'avait dit qu'on serait co-internes ? La vie est surprenante parfois ! Merci pour ces 4 années partagées ; ces petites virées aixoises et nîmoises.

Etienne: mon 1^{er} co-interne ! On en a parcouru du chemin ! Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

Maria: la Maman du groupe. Je suis ravie d'avoir partagé une partie de mon internat à tes côtés et surtout je t'admire d'arriver à concilier vie de famille et un internat aussi difficile que le nôtre.

Clara: la petite Marseillaise révolutionnaire ! Garde ta bonne humeur et ton sourire qui sont contagieux !

Lolita: Ma Lolit. Grâce à ce DIU de cardio-pédiatrie j'ai pu apprendre à te connaître et j'en suis ravie. On ne faisait que parler en cours mais c'était bien de se raconter tous ces petits potins !! J'espère continuer à travailler avec toi !

Stéphane: mon compatriote Antibois. Merci pour ce semestre sympathique au CHU !

Julie ; Ma petite Julie : quelle belle découverte ! Ce semestre a l'USIC, même si il a été très éprouvant tu l'as rendu beaucoup plus agréable. Tu es un très bon médecin ne doute jamais de toi.

Jules : la force tranquille, à nos soirées sympathiques et autres à venir !

Emmanuelle ma petite vasculaire préférée, pour toutes ces gardes où tu doublais avec moi qui se sont transformées en pyjama party... A posteriori on aurait dû arrêter de parler et dormir plus tôt tu ne crois pas ?

Baptiste, Marie et Alexandre R. les petits derniers : courage la route est longue mais ça vaut le coup. Le début d'internat n'est facile pour personne. Accrochez-vous et soutenez-vous c'est le plus important !

Aux "vieux" (que l'on n'oublie pas !):

Philippe tu étais mon Julien Tomi du CHU, mon aide permanente. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi.

Mikael j'ai été ravie de partager une partie de mon internat avec toi ! Merci pour ton aide dans les moments difficiles.

Benjamin S. : de co-interne où l'on doublait les gardes ensemble à chef ! Le temps passe vite ! Merci pour ta bonne humeur et ces fous rires qui font du bien lors des journées difficiles... Allo c'est l'interne de cardio?? IL DECALE, IL DECALLLLLLLEEEE !!!!

Benjamin E. : de parrain de promo à co-interne. Merci pour ton aide toutes ces années.

Mes premiers co-internes à Antibes: Hugo et Adil. Commencer l'internat c'est toujours une épreuve difficile mais avec vous (et n'oublions pas Etienne quand même !) ce fut un plaisir.

Mon co-interne de Cannes : Sam. J'ai passé un super semestre avec toi à Cannes ! En fait tous les urgentistes avec qui j'ai partagé une partie de mon internat étaient géniaux !! On devrait peut-être arrêter notre guerre avec les urgentistes ;) . Je suis ravie de t'avoir rencontré.

Mes co-internes de réanimation Nathalie et Franck. Dudu et Momo ! Même si je ne suis pas devenue une grande réanimatrice... Je suis ravie d'avoir partagé ces 6 mois avec vous. Nath merci pour ta joie de vivre, ton énergie et ta bonne humeur permanente. Franckie merci pour tout ce que tu m'as appris ; toujours bienveillant et d'une patience à toute épreuve (ça n'a pas dû être facile avec nous 2!!). Je regrette nos petits repos de garde communs paddle/pan bagnat !! A refaire prochainement quand Nathalie revient sur le continent !!

Mes co-internes de Tzanck : Eric et Carole. Eric je crois que tu es le seul cité 2 fois dans cette thèse ;) ! Carole ça m'a fait plaisir de te rencontrer et de travailler avec toi ! Bon courage pour la suite ! C'est dommage on ne se voyait pas trop la journée pendant ce stage... mais il fallait bien que certains travaillent... !

A mes autres urgentistes préférés : **Fanny, Morgan et Julie** !

A L'EQUIPE DU CHU DE NICE:

A Redouane et Didier: mes 1^{er} chefs au CHU, merci pour votre soutien et votre aide durant ce premier semestre qui n'a pas été évident. Redouane tu as toujours été présent et bienveillant à mon égard. Merci. Didier, tu es toujours de bonne humeur et disponible. C'est tellement agréable de travailler avec toi !

Olivier: Tu n'as jamais été mon chef mais tu m'as toujours aidée ! Je n'oublierai pas la tradition rhum du vendredi soir dans ton bureau... J'ai été déçue que tu t'en ailles mais heureusement on a continué les petites pauses cafés à Tzanck !

A Dan et Nassim mes chefs de l'USIC. Merci pour votre aide permanente durant ce semestre difficile. Grâce à vous j'ai beaucoup appris dans la joie et la bonne humeur !

Julien L. : merci pour tout ce que tu m'as appris. Je suis ravie de continuer mon parcours de médecin à tes côtés.

Charlotte la dernière arrivée au CHU ! Quel plaisir de voir la cardiologie se féminiser ! Merci pour ton aide notamment pour les échos du vendredi matin. Je garde en mémoire nos soirées filles mais aussi nos petites virées parisiennes en Congrès. J'espère qu'on se refera ça cette année !

A **Fabien, David, Guillaume, Pamela G., Michel** merci pour votre aide et votre disponibilité tout au long de mon internat.

A **Virginie** l'infirmière de rééducation ; très appréciée des patients, sans toi ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci.

Aux **équipes paramédicales** que j'ai côtoyées pendant mon internat. Aux secrétaires **Carole, Coco, Boyé, Patricia.** J'ai été ravie de travailler avec vous. Toujours efficaces !

A L'EQUIPE DU SERVICE DE CARDIOLOGIE D'ANTIBES

Vous m'avez accueilli dans le monde de la cardiologie, j'ai appris les bases de mon métier parmi vous.

Je pense notamment à **Julien**; je ne pourrai jamais te remercier suffisamment pour tout ce que tu m'as appris : la cardiologie, l'amour de ce métier et la rigueur nécessaire. Tu restes l'une des plus belles rencontres de mon internat.

A **Nathaniel** ; merci pour ton aide lors de mon semestre de réanimation; j'avais beaucoup entendu parler de toi et j'ai été ravie de travailler avec toi! A **Folco** merci pour ta bonne humeur permanente! A **Maria** merci pour ton aide et surtout ta solidarité féminine! A **Ahmed** merci pour ta bienveillance.

Aux Docteurs **Anne Bellemain, Laurent Jacq, Alain Proton** et **François Bernasconi** ; merci pour la confiance que vous m'avez accordée et pour tout ce que vous m'avez appris.

A **l'équipe paramédicale** (vous êtes les meilleures!!!): notamment ma petite **Lisa, Cyrielle, Laure, Charlotte, Julie, Claire** (et j'en oublie...) mais également les filles des consultations Ma **Josiane, Caroline et Stéphanie**. Je ne me suis jamais sentie aussi bien accueillie que chez vous. Et aux secrétaires **Patricia** et **Hafida** !

A L'EQUIPE DU SERVICE DE CARDIOLOGIE DE CANNES

Au **Dr Tibi**, vous êtes le médecin le plus respectable qu'il m'ait été donné de rencontrer durant mon internat. Merci pour tout ce que vous nous apportez. Le stage à Cannes a été de loin mon meilleur stage. Votre équipe tant médicale que paramédicale est exceptionnelle. Vous êtes un excellent médecin tout en restant un exemple d'humilité.

A **Nathalie Berkane** ; notre Mère spirituelle à tous ! Merci pour tout ce que tu m'as appris mais également merci pour ta gentillesse et ta bienveillance à toute épreuve. A **Anne Talbodec**, j'ai beaucoup appris à tes côtés durant ces 6 mois. Merci. A **Greg**, merci pour tout ce que tu m'as appris et surtout ton aide sur les gardes ! C'était top !

Aux plus cools des cathétériseurs : **Laurent B., Gilles**, et **Edouard**. Merci pour votre accueil au bloc. Merci pour ces moments de rigolade pendant ce semestre à Cannes !

Merci également à **Laurent L., Andrei** et **Dr Durero**.

A L'EQUIPE DU SERVICE DE REANIMATION D'ANTIBES

Même si cela a été dur de recommencer à zéro ; ce stage à vos côtés a été extrêmement enrichissant. Je ne me suis pas découvert une grande âme de réanimatrice mais quand même... les chefs étaient très sympas, les co-internes au top, l'équipe paramédicale toujours de bonne humeur et **Marie** une secrétaire en or. De plus c'était l'été et nos petits cafés après le self en plein soleil étaient plutôt sympas ! J'ai passé un très bon été grâce à vous.

Au **Dr Tiger**, merci pour vos enseignements, à **Cecilia** merci pour ta gentillesse et ton aide, à **Jordan** merci pour ton énergie communicative et ton envie d'enseigner, à **Xavier** le plus cool des réanimateurs toujours calme et de bonne humeur et à **Anne** j'ai été ravie de travailler avec toi, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ce stage.

A L'EQUIPE DE CARDIOLOGIE, DE REANIMATION CARDIAQUE ET CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'INSTITUT ARNAULT TZANCK (ST LAURENT DU VAR):

Aux **Dr Mihoubi et Elbèze**, merci pour tout ce que vous m'avez appris durant ce stage. C'était une expérience très enrichissante à vos côtés. Votre dévouement dans le travail et votre rigueur sont une source d'inspiration.

A **Laurent**, même si nous ne sommes pas trop venus en KT avec Momo merci pour ces moments passés ensemble à Tzanck et pour ton aide. On aura bien rigolé !! C'était très agréable de travailler avec toi.

Aux **Dr Claude Jean Mariottini, Philippe Durand et Pierre Meyer** ; merci pour ce semestre à vos côtés. J'ai participé à de nombreuses procédures que je n'avais jamais eu l'occasion de voir auparavant. Ce stage a été très enrichissant pour moi surtout en fin d'internat.

Aux anesthésistes et réanimateurs cardiaques : **Dr Macario, Diane Lena, Julien Cady, Philippe Camarasa, Arnaud Causeret et Arnaud De La Chapelle**. Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant ces 6 mois de stage. Les visites en réa étaient très enrichissantes. Cette facette de la cardiologie est indispensable pour notre pratique future. Ps : l'hémodynamique cardiaque est beaucoup plus claire maintenant (j'ai compris que l'on pouvait remplir et diurétiquer en même temps !!)

Merci également aux chirurgiens de m'avoir fait découvrir ce monde passionnant qu'est la chirurgie cardiaque et merci notamment pour leurs explications précieuses durant les interventions : **Dr Stéphane Lopez, Dr Tapia et Dr Teboul**.

A toute **l'équipe paramédicale** du KT 10 lits, de la réanimation cardiaque et surtout les filles du 4^{ème} (sans oublier Michèle!!).

A L'EQUIPE DE LA MAISON DU MINEUR A VENCE:

Merci de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir fait découvrir le monde de la rééducation cardiaque.

Merci à Mme **Vidal**, Mme **Thuraine** et aux Médecins **Lamya Drissi, Najib Zoubir, Hélène Lescault** et **Françoise Nahon**.
Merci également aux équipes paramédicales c'est toujours un plaisir de travailler avec vous.

Merci à **l'ACCA** pour ces réunions très enrichissantes et le soutien que vous apportez aux internes.

Au Dr Ré : Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous cette année. Vous êtes un médecin remarquable. Je n'oublierai jamais votre disponibilité dans les moments difficiles. Vous avoir rencontré m'a ouvert les yeux sur le rôle du médecin dans l'écoute du patient et la prise en charge de sa famille ce qui est primordial dans notre métier et que nous avons tendance à oublier en cardiologie. Vous êtes un exemple d'humilité et de bienveillance.

NT : MERCI POUR TOUT.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, et devant
l'effigie d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans
l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-
dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation et de race
viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma
langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

I.	<u>ABSTRACT</u>	p. 18
II.	<u>ABBREVIATIONS</u>	p. 19
III.	<u>INTRODUCTION</u>	p. 20
	1) La fonction ventriculaire droite	
	2) L'hypertension pulmonaire	
	3) La réhabilitation cardio-respiratoire dans l'hypertension artérielle pulmonaire	
	4) La réserve contractile ventriculaire droite	
	5) Objectifs de l'étude	
IV.	<u>MATERIEL ET METHODES</u>	p. 23
	1) Design de l'étude	
	2) Population de l'étude	
	3) Paramètres évalués en échocardiographie 2D	
	4) Paramètres évalués en échocardiographie 3D et paramètres de déformation VD	
	5) Paramètres de la réserve contractile ventriculaire droite	
	6) Échocardiographie d'effort	
	7) Épreuve d'effort avec VO ₂	
	8) Test de marche de 6 minutes	
	9) Score qualité de vie SF-12	
	10) Analyse statistique	
V.	<u>RESULTATS</u>	p. 34
	1) Caractéristiques générales de la population à l'inclusion	
	2) Échocardiographie de repos : comparaison après réhabilitation	
	3) Échocardiographie d'effort : comparaison après réhabilitation	
	4) Paramètres de la réserve contractile VD après réhabilitation	
	5) Épreuve d'effort avec VO ₂ : comparaison après réhabilitation	
	6) Test de marche de 6 minutes : comparaison après réhabilitation	
	7) BNP et Classe fonctionnelle de dyspnée WHO après réhabilitation	
	8) Score qualité de vie SF-12 : comparaison après réhabilitation	
	9) Sécurité de l'étude	
VI.	<u>DISCUSSION</u>	p. 44
	1) Méthode et durée de la réhabilitation	
	2) Échocardiographie de repos et d'effort	
	3) Capacité physique déterminée par le test de marche 6 minutes et l'épreuve d'effort avec VO ₂	
	4) Qualité de vie et classe fonctionnelle de dyspnée WHO	
	5) Comparaison avec la réhabilitation cardio-respiratoire dans l'insuffisance cardiaque	
	6) Mécanismes d'amélioration post réhabilitation	
	7) Limites de l'étude	
VII.	<u>CONCLUSION</u>	p. 48
VIII.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p. 49

ABSTRACT

BACKGROUND: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening condition. Current ESC guidelines recommend exercise training and rehabilitation in clinically stable PAH patients.

PURPOSE: To assess the beneficial effect of exercise training on exercise capacity, quality of life and cardiac function as assessed by echocardiography and cardio-pulmonary exercise test.

METHODS: We prospectively included 12 clinically stable PAH patients over a 6-months period. Exercise stress echocardiography (ESE), cardio-pulmonary exercise test (CPET), SF-12 quality of life questionnaire, 6-minute walk distance (6MWD), BNP and clinical assessment were performed before and after cardio-pulmonary rehabilitation. Patients underwent 8-weeks of exercise training (3 times a week of aerobic training and at home daily prescribed exercises).

RESULTS: All patients underwent ESE and CPET without any complication. Seven patients experienced a reduction in WHO functional class whereas 5 remained stable. Patients significantly improved their physical quality of life ($p=0.006$). They also improved their exercise capacity according to the maximum workload during CPET ($p=0.006$), CPET duration ($p=0.002$) and 6MWD distance (+32.58m, $p=0.02$). Anaerobic threshold and peak VO_2 (+1.60mL/kg/min) improved significantly ($p=0.03$ and 0.005). Regarding imaging data, at rest, peak strain improved after rehabilitation ($p=0.03$) whereas the RV became more dilated. RV contractile reserve, defined by the change in peak systolic longitudinal RV strain between rest and maximum exercise, significantly improved ($-8.08\pm 4.8\%$, $p=0.02$).

CONCLUSION: In this preliminary study, cardio-pulmonary rehabilitation led to improved quality of life and exercise capacity in PAH. The increased RV contractile reserve post-rehabilitation might explain, in association with the peripheral muscular effects of exercise training, the clinical benefits of rehabilitation in PAH.

ABBREVIATIONS

ASE	American Society of Echocardiography
BNP	Brain Natriuretic Peptid
BPM	Beats Per Minute
EACVI	European Association for Cardio Vascular Imaging
ESC	European Society of Cardiology
ESE	Exercise Stress Echography
CPET	Cardiopulmonary exercise test
LV	Left Ventricle
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
mPAP	mean Pulmonary Artery Pressure
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
PH	Pulmonary Hypertension
pTVI	pulmonary Time Velocity Integral
RV	Right Ventricle
RVEF	Right Ventricular Ejection Fraction
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
RV CR	Right Ventricular Contractile Reserve
RV ESV	Right Ventricular End Systolic Volume
RV EDV	Right Ventricular End Diastolic Volume
sPAP	systolic Pulmonary Artery Pressure
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
WHO	World Health Organization
6MWD	6 Minute Walk Distance

INTRODUCTION

The health effect of exercise on cardiovascular and non-cardiovascular mortality is well known¹. Main cardiovascular effects of exercise are; regulation of blood pressure^{2,3,4,5,6}, benefits on dyslipidemias^{7,8} and improvement on the sensibility to insulin⁹. Exercise is also generally associated to a significant decrease in cardiovascular events as in coronary artery disease¹⁰.

Right ventricular function

At rest under normal circumstances, the right ventricular (RV) systolic function only plays a modest role in the cardiac output as the left ventricular (LV) contraction and respiratory work contribute to RV contraction. During exercise; even in healthy subjects with normal pulmonary circulation; the hemodynamic load on the RV increases and becomes more important as compared to the left ventricular loading conditions. This difference is even worse in patients with pulmonary hypertension (PH)¹. The highly compliant pulmonary vascular bed at rest may be an explanation with a low resistance and limited compliance reserve. In PH, the pulmonary vascular compliance and resistance are both impaired at rest. During exercise, because of those 3 parameters there is an increase in vascular pressure (more than in the left ventricle), to increase the cardiac output required to adapt to exercise¹¹. Recent studies demonstrate that **exercise-induced pulmonary hypertension**¹² is an important clinical finding and we still don't know the normal range for systolic pulmonary artery pressure (sPAP) elevation during exercise in a healthy population and how it physiologically increases with age.

Pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is a severe cardiopulmonary disorder determined by a progressive increase in vascular pressure leading to endothelial impairment, RV failure and death¹³. Outcomes are mostly related to right ventricular (RV) function and remodeling.

There are 5 different types of pulmonary hypertension: pulmonary arterial hypertension PAH (group 1), associated with left heart failure (group 2), chronic respiratory insufficiency (group 3), post embolic PH (group 4), unknown origin (group 5)^{14,15}. In PAH symptoms and survival are closely related to RV function rather than an abnormal elevated pulmonary artery pressure (PAP)¹⁶. The RV function is the main determinant of the evolution in PAH. Thus, the prognosis clearly depends on the ability of the RV to adapt to elevated pulmonary artery pressure^{17,18,19}

PAH causes dyspnea, impaired exercise performance and is associated with reduced quality of life and survival²⁰. Symptoms and exercise limitation are mainly related to an excessive ventilatory

response to exercise; peripheral muscles structural changes (decreased in muscle fibers)²¹ and a poor increase in cardiac output. This low cardiac output causes lactic acidosis with early production of CO₂ and lower venous oxygen saturation that can lead to severe arterial hypoxemia during exercise²⁰. Besides, it is known that impairment in exercise capacity influences directly the quality of life and could lead to anxiety and depression disorders²¹.

PAH therapy has evolved over the last decade. ESC guidelines²² suggest a supportive therapy (oxygen, oral anticoagulant, diuretics, digoxin) associated to specific drug therapy: vasodilators (calcium channel blockers) and antiproliferative agents (endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, guanylate cyclase stimulators, prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists). Combination of 2 or 3 different types of drugs can be used according to the clinical situation.

Rehabilitation in PAH

Studies about rehabilitation in PAH patients are very recent but led to new guidelines in 2015. In 2006, Mereles *et al.*²³ performed the first prospective randomized study to evaluate the effect of cardiopulmonary rehabilitation in PAH. They demonstrated an improvement of the 6-minute walk distance, quality of life (both physical and mental scales), WHO functional class and peak oxygen consumption. Before this study common belief was that physical training had negative impact on PAH patients and may contribute to the progression of the disease²³ and to increase the risk of sudden cardiac death. Most physicians didn't authorize their PAH patients to perform physical training. 2009 ESC guidelines about PAH suggested; mainly after Mereles *et al.* study that physically deconditioned PAH patients should be considered for supervised exercise rehabilitation (Class IIa level of evidence B) but stated that more data were required before appropriate recommendations could be made.²⁴ Since then, additional randomized control trials (De Man *et al.*²⁵, Grunig *et al.*^{26,27,28}, Weinstein *et al.*²⁹ and Chan *et al.*³⁰) have been published and demonstrated for most the same results than Mereles' study.

Nowadays, current ESC guidelines (2015)²² recommend physical activity and supervised rehabilitation in clinically stable PAH patients (Class IIa, level of evidence B). This rehabilitation has to be performed in proper conditions, closely monitored and supervised by nurses and physicians specialized in PAH. The rehabilitation has to be added to a medication therapy^{22,31}.

Right ventricular contractile reserve

Right ventricular contractile reserve (RV CR) is a new notion that remains unclear. It is the ability of the RV to adapt to elevated afterload. In a previous work (unpublished data – Mémoire de DES cardiologie Aude Missana présenté le 07 juin 2019), we established, comparing PAH patients and healthy volunteers with exercise stress echocardiography, that changes in pulmonary output, pulmonary time velocity integral (pTVI), RV peak systolic strain as well as changes in TAPSE/sPAP but mainly RV peak strain/sPAP and 3D RV ejection fraction/sPAP represent consistent and feasible tools to assess RV contractile reserve.

Objectives of the study

A clinical improvement in PAH patients has been demonstrated after cardiopulmonary rehabilitation. However, many gaps in knowledge about PAH rehabilitation persist. For example the best method for rehabilitation (duration, intensity, type of exercise) is still unknown. In addition the underlying mechanism for the clinical improvement is debatable. Is it related to an improvement in RV contractile reserve / function or to the increased capacity of peripheral muscular fibers following rehabilitation ?

Thus, we aimed to assess the beneficial effect of exercise training on exercise capacity, quality of life and cardiac function in a cohort of PAH patients.

METHODS

Study design

This is a **monocentric interventional cross-over study**.

We included consecutive patients with PAH from our center at the university hospital in Nice FRANCE (CHU de NICE). This study was named REHAB-HTP (clinical trials NCT03404492). PAH patients included underwent **ambulatory cardio-pulmonary rehabilitation** between January 2018 and February 2019. This study was approved by the research Ethics committees, and complied with the ethical guidelines of the Helsinki Declaration (Avis du CPP du CHU Nice en date du 13/01/2018).

Each patient underwent a resting echocardiography and an exercise stress echocardiography (ESE) on the same day, a cardiopulmonary exercise test (CPET), a 6-minute walk distance (6MWD), and a survey about quality of life (SF-12) before and after rehabilitation.

Patients underwent 8-weeks of exercise training: 3 times a week of aerobic training in our rehabilitation center in the department of cardiology of the university hospital in Nice (Pasteur) (mainly cycling and initial workload was adjusted to peak VO_2 at baseline); and at home daily prescribed exercises. This rehabilitation was supervised by a dedicated nurse and a physiotherapist specialized in rehabilitation and a physician was always available if needed.

Population of the study

PAH patients were recruited from our reference center of pulmonary vascular diseases at the university hospital in Nice France. Between January 2018 and March 2019, 40 consecutive patients with known PAH were screened for enrolment.

Pre-capillary PH was considered when mean pulmonary artery pressure at rest was ≥ 25 mmHg and pulmonary capillary wedge pressure was ≤ 15 mmHg (using right heart catheterization data)^{32,22}. PAH patients were eligible if PAH was diagnosed by right heart catheterization, if they were stable for at least one month with no evidence of right heart failure, and if their WHO functional class was about II or III. They also had to be older than 18 years old and able to give their consent. Patients with significant left heart disease (systolic or diastolic dysfunction; left ventricular dilatation or hypertrophy, mitral or aortic valvar disease), arrhythmias or poor acoustic windows were excluded. No patient had severe tricuspid regurgitation.

Demographics and clinical evaluation (age, gender, diagnosis and etiology, baseline WHO functional class, PAH targeted advanced therapy, Brain Natriuretic Peptid (BNP) were performed at baseline. All participants were provided with written and oral information on the study. They all gave their written informed consent.

2D Echocardiographic acquisitions and measurements at rest and during stress exercise

We performed a 2D echocardiographic examination using an EPIQ-7 ultrasound system and an X5-1 transducer (Philips Medical system, Andover, MA). It included Doppler echocardiography complying with the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE)/ European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)^{33,34}. A complete echocardiography, including RV strain analysis was performed in each patient^{35,36}. RV myocardial strain was studied using speckle-tracking echocardiography of the apical long axis, obtained from the apical four chamber view during a quiet breath hold with a frame rate of 55-75/s. Two consecutive heart cycles were recorded and averaged (excluding premature beats). The offline analysis was performed using commercially available semi-automated two dimensional (2D) strain software: Tomtec Cardiac Performance Analysis (Tomtec Imaging Systems GmbH Germany³⁷) for longitudinal strain analysis. The peak RV free-wall longitudinal strain was defined as the peak negative value on the strain curve. After segmental tracking, the RV longitudinal curves were generated and the average value of longitudinal strain calculated^{38,39,40,41}.

The following parameters of RV function at rest and at peak exercise were measured:

1. Systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was estimated using the peak tricuspid regurgitation (TR) gradient (mmHg),
2. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (mm),
3. Tissue doppler systolic excursion velocity of tricuspid annulus S' (S' wave) (cm/s),
4. Isovolumic acceleration (IVA) (m/s^2),
5. Tissue doppler index mitral E/e' (RV filling pressure)
6. End-diastolic right ventricular diameter (cm),
7. Right ventricular outflow tract (RVOT) (mm),
8. Pulmonary time velocity integral (pTVI) (cm),
9. RV fractional area change (FAC) (%),
10. RV free wall peak systolic strain (%)

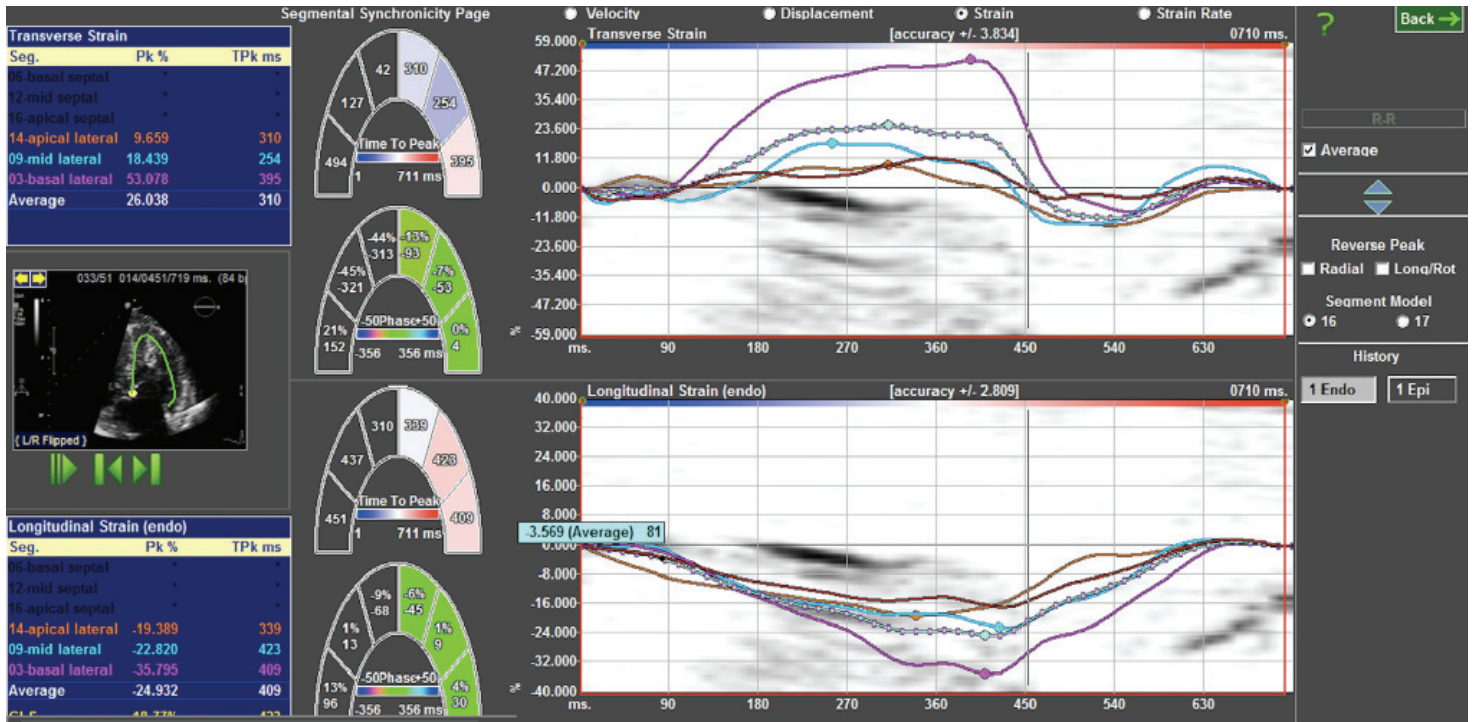


FIGURE 1: Example of 2D-strain / right ventricular speckle-tracking analysis using TomTec
(TomTec Imaging Systems GmbH, Germany)

3D Echocardiographic acquisitions and measurements at rest and during stress exercise and 3D deformation analysis

We also performed a 3D trans-thoracic echocardiography using an EPIQ-7 ultrasound system and a matrix-array X5-1 transducer (Philips Medical system, Andover, MA).

At least four 3D cine-loops of the RV were acquired from an apical 4-chamber view focused on the RV. This focused view was not an RV-focused 4-chamber view (the probe was tilted anteriorly to include the entire RV within the image). Loops were stored from full-volume acquisition over 2 heart beats, which required EKG-gating over 4 cardiac cycles during a quiet breath-hold. To allow post-processing with the dedicated software (TomTec 4D RV Function 2.0), care was taken to maximize the frame rate (≥ 20 frames per second) and to include the entire RV within the images.

Offline analysis was performed via commercial software dedicated to the RV (4D RV Function 2.0, TomTec Imaging Systems GmbH, DE). This software tracked the RV endocardial surface along the cardiac cycle using 3D speckle-tracking. It estimated the RV end-diastolic, end-systolic volumes and ejection fraction. Trabeculations and papillary muscles were included as part of the RV cavity, as recommended^{42,43,19,44,45}.

Parameters of RV contractile reserve

In the following chapter Δ represents the difference between peak exercise and rest for each parameter studied.

We chose to study Δ TAPSE, Δ peak systolic strain, Δ pulmonary TVI and several ratios: TAPSE/sPAP, strain/sPAP and 3D RVEF/sPAP both at rest and at peak.

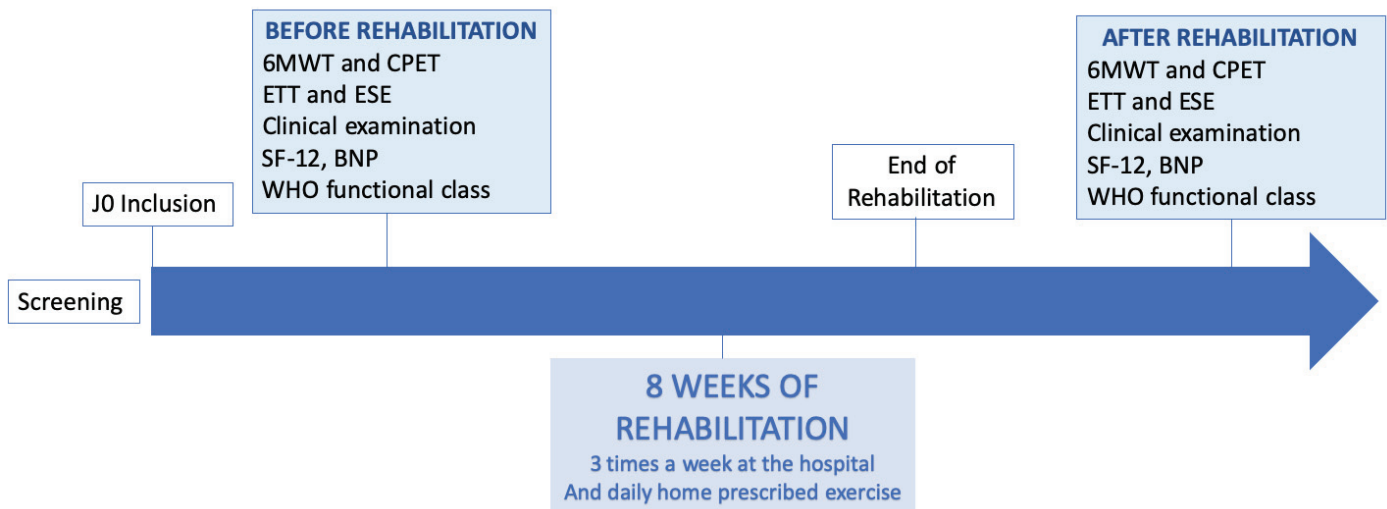


FIGURE 2: summary of the study

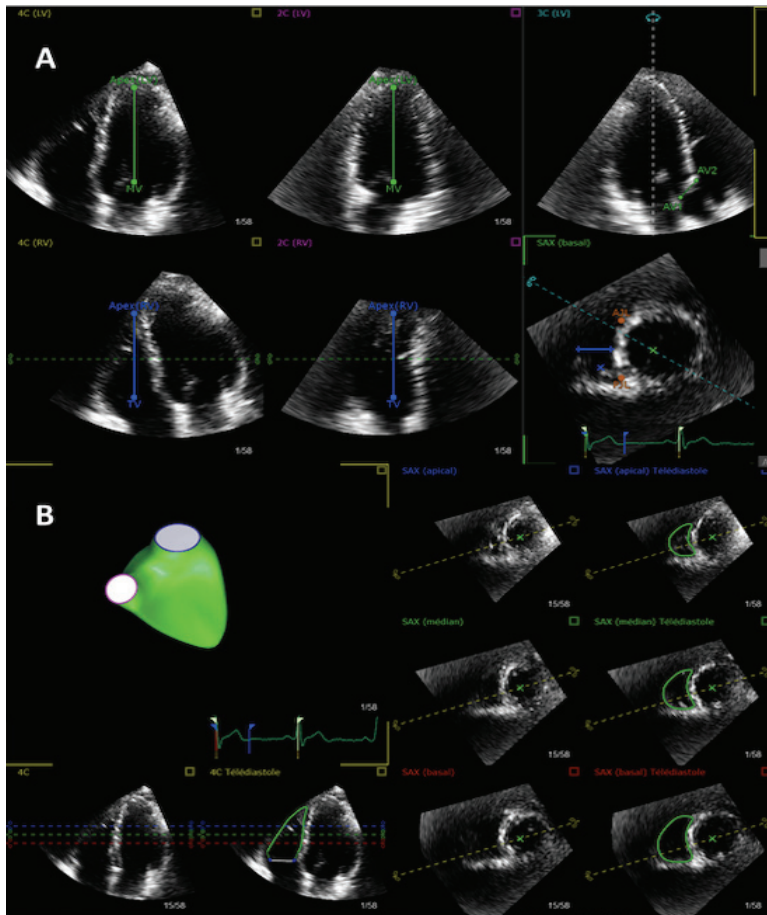


FIGURE 3: Tomtec software : illustration during acquisition of 3D volumes

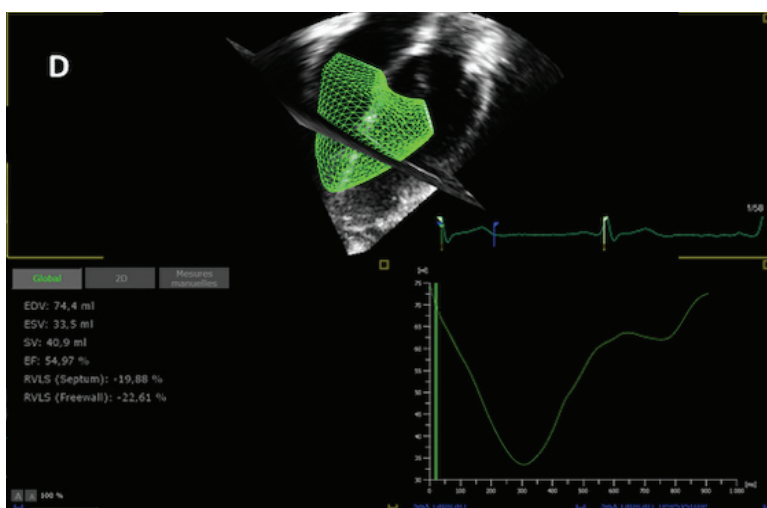
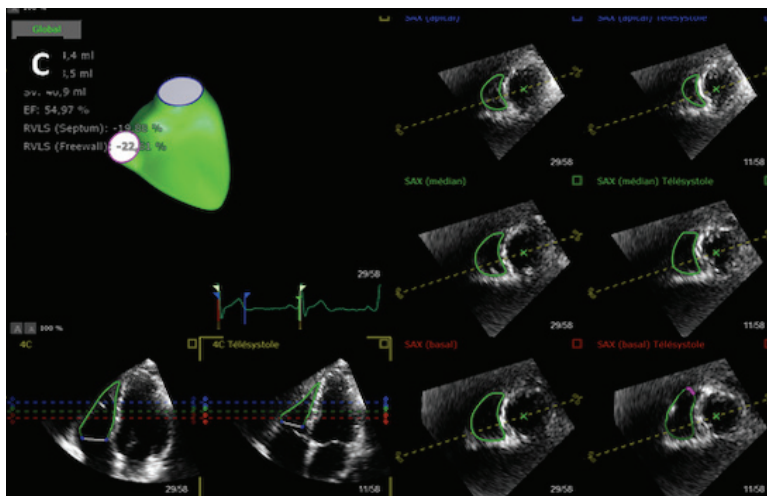
4 STEPS :

A : Determination of LV and RV points of interest

B : Adjustment (if needed) of the end-diastolic RV endocardial border

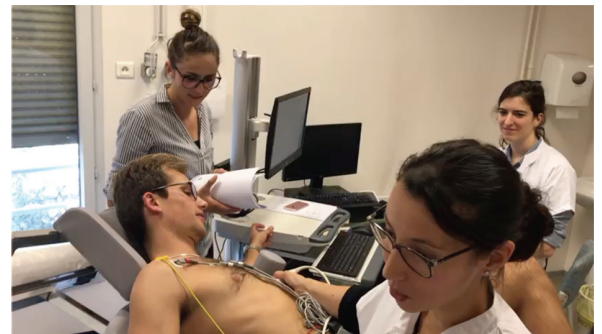
C : Adjustment (if needed) of the end-systolic RV endocardial border

D : Final result with the RV endocardial mesh, time-volume curve, RV volumes and ejection fraction



Exercise stress echocardiography (ESE)

Exercise Stress Echocardiography with continuous monitoring of the electrocardiogram was performed on a semi recumbent cycle ergometer with lateral left inclination on a tilt table ergometer (General Electric). Measurements of RV function were performed at rest and peak exercise to quantify the RV contractile reserve. The exercise protocol was a 10 Watt (W) minimum workload with a 10W increase in workload every minute.



PICTURE 1: tilt table ergometer (CHU Nice)

Cardiopulmonary exercise test (CPET)

The cardiopulmonary exercise test was performed on a cycle ergometer (General Electric) with a continuous monitoring of the electrocardiogram and blood pressure. It wasn't realized on the same day as the exercise stress echocardiography. CPET involves ventilatory measures during a gradually increase intensity exercise until limiting symptoms or exhaustion^{46,47,48}:

1. **VO₂** is the respiratory oxygen uptake (in mL/min) it reflects the volume of oxygen consumption,
2. **Maximum VO₂ (or peak VO₂)** is the maximum volume of oxygen during exercise (in mL/kg/min); it reflects the functional aerobic capacity, it's the highest rate of oxygen consumption during exercise. Peak VO₂ values must be above 85% of the predicted value⁴⁸.
3. **VCO₂**: carbon dioxide production (in ml/min),
4. **Respiratory quotient (RQ) or respiratory exchange ratio** which represents gas exchange ratio between carbon dioxide output/ oxygen uptake (VCO₂/VO₂). The value above 1 reflects a maximal exercise intensity.
5. **Ventilatory anaerobic threshold (AT) or VT1** is the VO₂ value measured in the **first ventilatory threshold**; it estimates the upper limit of exercise capacity which can be sustained over a prolonged period without increasing blood lactate. AT normal values are around 40 to 65% of Peak VO₂⁴⁸.
6. **Pulmonary ventilation (VE)** is the volume of air inhaled and exhaled during one minute (L/min). At rest the normal value is around 7 to 9 L/min⁴⁸.
7. **The ventilatory equivalent for oxygen (O₂) VE/VO₂** is the ratio between pulmonary ventilation and O₂ consumption. It represents the ventilatory needed to consume an amount of O₂ during exercise. This ratio increases when there is an inefficiently ventilation (normal range between 25 and 30).
8. **The ventilatory equivalent for carbon dioxide (CO₂) VE/VCO₂** is the ratio between pulmonary ventilation and CO₂ production. It represents the ventilatory needed to eliminate an amount of CO₂ produced during exercise by tissues (normal range <30).

The six-minute walk distance (6MWD)

This test is the mostly used to evaluate functional capacity in PAH patients. It measures the distance an individual is able to walk during six minute on a hard, flat surface. The goal is to walk as far as possible in six minutes. Outcomes measured^{49,50}:

1. Distance covered during 6 minutes in meters
2. Borg dyspnea scale at rest and at the end of the test (from 0 to 10; in which 10 is the worst)
3. Oxygen saturation at rest and the worst value during exercise (NADIR) measured with pulse oximetry (in %).

Short Form-12 Health survey (SF-12)

The 12-item Short Form Health Survey (SF-12) is a quality of life assessment.

It is a general health questionnaire that was first published in 1995 as part of the Medical Outcomes Study (MOS). The SF-12 was created using questions drawn from each of the 8 dimensions subscales (physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role emotional, and mental health) of the MOS 36 item Short Form Survey (SF-36). It is designed to have similar performance than the SF-36, while taking less time to complete.

The 8 subscales range from 0 to 100 (higher scores indicating better quality of life) and are summarized by 2 summation scales, the physical component scale (PCS-12) and the mental component scale (MCS-12).

The correct calculation of SF-12 scores (PCS-12 and MCS-12) requires the use of special algorithms, which are controlled by a private company.

The survey was submitted to each patients before and after rehabilitation and then we used a free online algorithm to assess those two components. The algorithm we used was Ortho ToolKit. The SF-12 version used was the SF-12 1.0.

Questionnaire de la qualité de vie (forme abrégée) SF-12

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

- des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules)?

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

- monter plusieurs étages par l'escalier ?

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- avez-vous été limité pour faire certaines choses ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont -elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org



FIGURE 4: SF-12 survey

Statistical Analysis

Data were summarized as mean \pm standard deviation for continuous variables and number of subjects (%) for categorical variables. The variables were tested by the paired data Student t-test for normally distributed variables. Otherwise, the Wilcoxon test was performed. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. These analyses were performed using MedCalc 17.5.5 (MedCalc Software, Mariakerke, BE). In all analyses, statistical significance was defined by a p-value <0.05 .

RESULTS

Between January 2018 and February 2019, 40 consecutive patients with PAH were screened for enrolment. Of those, 14 PAH patients were suitable for inclusion. Two patients were lost of follow up. Finally, 12 patients with PAH participated in REHAB-HTP.

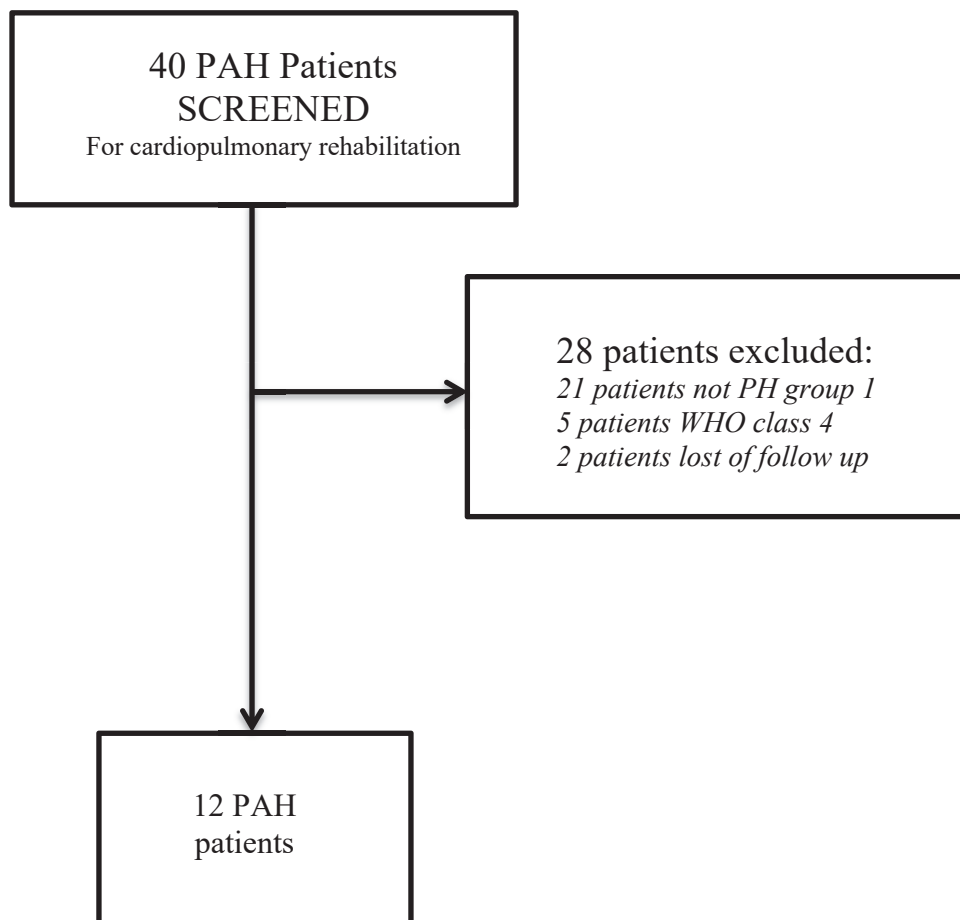


FIGURE 5: Flow chart

Population baseline characteristics:

Main characteristics of our cohort at baseline are summarized in Table 1

	PAH patients n=12
Age (years)	61.50±14.8
Female (%)	61.5%
Height (cm)	166.58±11.3
Weight (kg)	72.50±12.0
Body mass index (kg.m ⁻²)	26.14±4.0
Body surface area , (m ²)	1.79±0.2
Heart rate at rest (bpm)	81.25±13.7
Heart rate at peak (bpm)	127.25±15.6
Systolic Blood Pressure at rest (mmHg)	121.75±20.9
Systolic Blood Pressure at peak (mmHg)	173.58±32.9
Diastolic Blood Pressure at rest (mmHg)	69.00±7.9
Diastolic Blood Pressure at peak (mmHg)	89.50±24.1
Maximum Work load (Watt)	66.67±28.4
Brain Natriuretic Peptid (BNP) , (pg/mL)	114.67±111.7
Peak VO2 (mL.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	13.03±3.6
Severe tricuspid regurgitation n(%)	0/12 (0%)
WHO functional class , n(%)	
I	0 (0%)
II	4 (33.3%)
III	8 (66.7%)
IV	0 (0%)
6MWD (m)	393.17±99.2
Advanced PAH therapy n(%)	
Mono-therapy	2/12 (16.7%)
Bi-therapy	6/12 (50%)
Tri-therapy	4/12 (33.3%)
PAH etiology n(%)	
Idiopathic	6 (50%)
Connective tissue disease	4 (33.3%)
Portal hypertension	1 (8.3%)
Drug induced PAH	0 (0%)
HIV	1 (8.3%)

Peak = peak exercise test

TABLE 1: baseline characteristics (before rehabilitation)

Mean age of our studied population was 61.50 ± 14.8 years old. The female population was predominant (61.5%). Our patient's mean BMI was 26.14 ± 4.0 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$). All patients were previously treated with advanced PAH therapy and their medication remained unchanged during the study period. Patients were WHO functional class III ($n=8$, 66.7%) or class II ($n=4$, 33.3%). The average distance walked during the 6MWD was 393.17 ± 99.2 m. Mean BNP was 114.67 ± 111.7 pg/mL. Their mean Peak VO_2 was greatly impaired (13.03 ± 3.6 mL/kg/min) and mean workload achieved during the exercise test was 66.67 ± 28.4 watts. Before rehabilitation resting heart rate was 81.25 ± 13.7 bpm and peak heart rate during exercise was 127.25 ± 15.6 bpm. Mean systolic blood pressure at rest was 121.75 ± 20.9 , 173.58 ± 32.9 mmHg at peak exercise. No complication of the exercise test occurred in all our study participants.

Resting echocardiographic differences before and after rehabilitation

At rest RVs were globally dilated and there was a trend toward RV dilatation after rehabilitation using RV inlet diameter (46.10 ± 5.7 vs 43.83 ± 5.2 mm; $p=0.10$). The trend was in fact confirmed and found significant using RV end diastolic volume (**RV EDV**) (147.36 ± 37.7 ml vs 126.05 ± 26.5 ml before rehabilitation $p=0.02$). No difference in resting **systolic pulmonary artery pressure (sPAP)** was found after rehabilitation; 42.17 ± 16.0 mmHg vs 41.55 ± 9.5 ; $p=0.49$. A trend toward higher resting **pulmonary TVI** was observed after rehabilitation 19.16 ± 5.6 vs 17.63 ± 2.6 cm; $p=0.13$.

RV systolic function at rest was altered before rehabilitation as expected even if mean TAPSE was preserved (23.58 ± 3.6 mm). No significant change in TAPSE was observed after rehabilitation (vs 24.64 ± 3.0 mm; $p=0.18$). A trend toward and improvement in **S' wave** was observed (14.75 ± 2.6 cm/s vs 13.44 ± 2.0 cm/s; $p=0.06$). Isovolumic acceleration (**IVA**) was not significantly modified by the rehabilitation program (2.40 ± 1.0 vs 2.94 ± 0.9 $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$; $p=0.24$). A slight and non-significant increase in resting **RV free wall peak systolic strain** was observed: -16.08 ± 4.5 % vs -18.46 ± 3.4 after rehabilitation; $p=0.32$. Right ventricular ejection fraction (**RVEF**) at rest was impaired before rehabilitation ($38.40 \pm 11.0\%$) but did not increase significantly after ($42.09 \pm 7.1\%$; $p=0.14$).

Peak-exercise echocardiographic differences before and after rehabilitation

Peak RV diameter did not increase significantly after rehabilitation 52.10 ± 5.1 mm vs 50.50 ± 4.8 mm; $p=0.23$ whereas RV end diastolic volume (**RV EDV**) did: 195.09 ± 58.7 vs 158.18 ± 40.9 ml; $p=0.005$. At peak exercise, no difference in **systolic pulmonary pressure (sPAP)** was found after

rehabilitation; 84.83 ± 27.0 mmHg vs 83.90 ± 22.0 ; $p=0.40$. After rehabilitation, peak **Pulmonary TVI** did not increase ($p=0.80$).

Peak exercise **RV systolic function** was improved compared to resting echocardiography; **TAPSE** at peak was not significantly changed by rehabilitation 27.33 ± 4.53 vs 28.18 ± 4.5 ; although a trend toward better TAPSE at peak exercise was noted ($p=0.55$). Peak exercise **RV S' wave** and **IVA** weren't improved after rehabilitation respectively $p=0.82$ and $p=0.87$. **RV free wall peak systolic strain** was significantly improved after rehabilitation ($-26.55 \pm 7.2\%$ vs $-18.93 \pm 5.4\%$; $p=0.03$). Peak **RVEF** was preserved before rehabilitation ($49.48 \pm 8.7\%$) and increased significantly after ($57.55 \pm 8.3\%$ $p=0.03$).

RV contractile reserve parameters comparison after rehabilitation

In the following chapter Δ corresponds to the difference between peak exercise and rest for each parameter studied.

Δ sPAP did not significantly differ before and after rehabilitation; respectively 41.40 ± 22.5 mmHg and 42.67 ± 15.8 mmHg ($p=0.65$).

No statistical difference in **Δ TAPSE** was observed after rehabilitation (3.54 ± 4.1 mm vs 3.75 ± 3.8 mm; $p=0.89$). Similarly no difference in **Δ pulmonary TVI and Δ RVEF** (respectively $p=0.13$ and $p=0.32$) were found.

Ratios resting and peak **TAPSE/sPAP** weren't significantly different after rehabilitation (respectively $p=0.57$ and $p=0.66$). Also, no change of the difference of ratios **Δ (TAPSE/sPAP)** was observed after rehabilitation ($p=0.73$). Same results were observed for the ratios **RVEF/sPAP** at rest and at peak exercise and for the difference of ratios **Δ (RVEF/sPAP)**; respectively ($p=0.42$, $p=0.79$, $p=0.74$).

Δ RV free wall peak systolic strain was significantly raised after rehabilitation: $-8.08 \pm 4.8\%$ vs $-2.85 \pm 2.9\%$ ($p=0.02$); suggesting a better increase in deformation with exercise, after rehabilitation.

Peak strain/sPAP ratios both at rest and at peak weren't significantly different after rehabilitation (respectively $p=0.60$ and $p=0.27$). Similarly, no change in the difference of ratios **Δ (peak strain/sPAP)** was observed after rehabilitation ($p=0.45$).

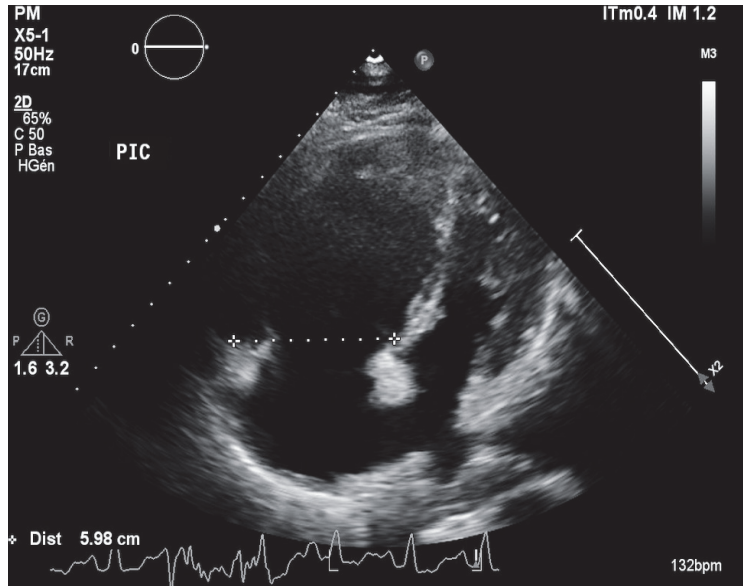
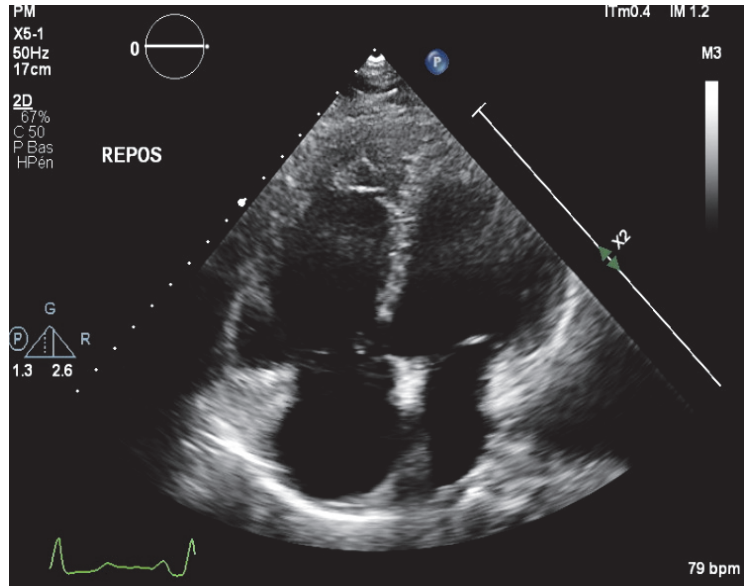
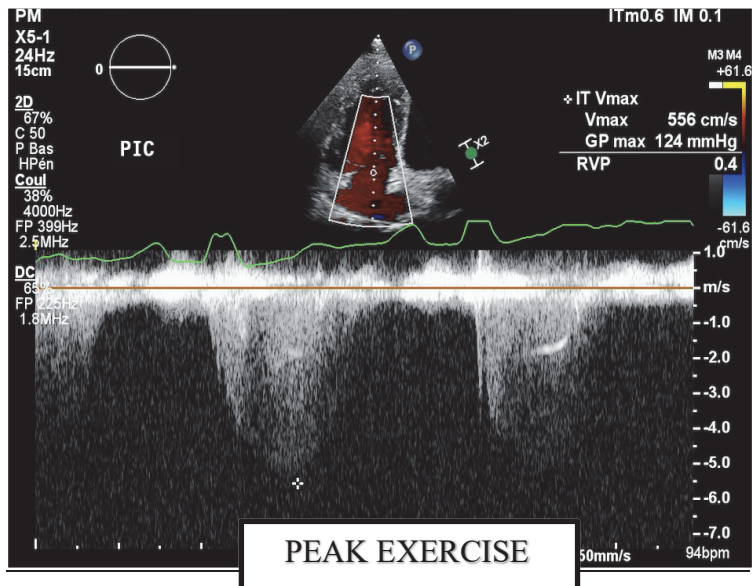
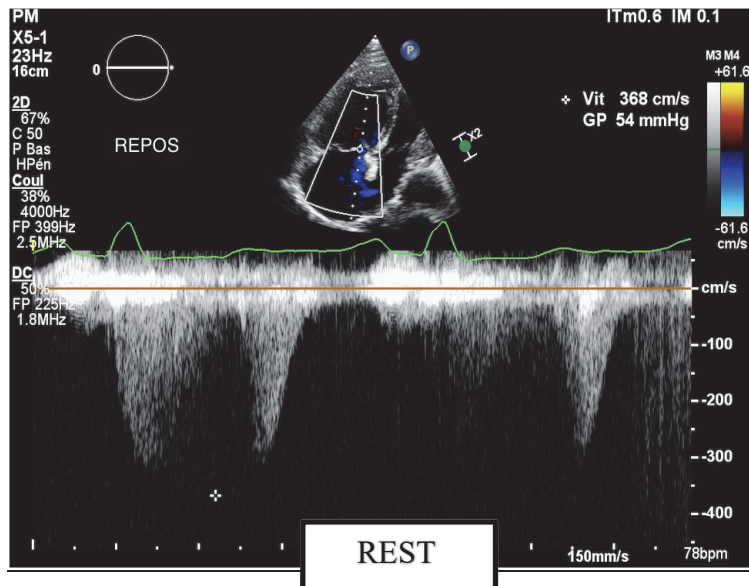


FIGURE 6: comparison between echocardiography at rest and peak exercise in a PAH patient: increase in sPAP and RV dilatation with exercise.

	Before Rehabilitation n=12	After Rehabilitation n=12	p value
2D ECHOCARDIOGRAPHY			
sPAP at rest (mmHg)	41.55±9.5	42.17±16.0	0.49
sPAP at peak (mmHg)	83.90±22.0	84.83±27.0	0.40
ΔsPAP (mmHg)	41.40±22.5	42.67±15.8	0.65
TAPSE at rest (mm)	23.58±3.6	24.64±3.0	0.18
TAPSE at peak (mm)	27.33±4.5	28.18±4.5	0.55
ΔTAPSE (mm)	3.75±3.8	3.54±4.1	0.89
TAPSE at rest/sPAP at rest (mm/mmHg) (1)	0.60±0.2	0.67±0.3	0.57
TAPSE at peak /sPAP at peak (mm/mmHg) (2)	0.35±0.1	0.37±0.1	0.66
Δ(TAPSE/sPAP) (mm/mmHg)	-0.23±0.2	-0.30±0.2	0.73
S' at rest (cm/s)	13.44±2.0	14.75±2.6	0.06
S' at peak (cm/s)	18.14±4.5	17.53±3.1	0.82
IVA at rest (m.s ²)	2.40±1.0	2.94±0.9	0.24
IVA at peak (m.s ²)	4.61±1.9	4.51±2.1	0.87
E/e' at rest	7.06±3.0	6.30±2.4	0.79
Peak strain at rest (%)	-16.08±4.5	-18.46±3.4	0.32
Peak strain at peak (%)	-18.93±5.4	-26.55±7.2	0.03
Δ peak strain (%)	-2.85±2.9	-8.08±4.8	0.02
Peak strain at rest/sPAP at rest	-0.43±0.1	-0.46±0.2	0.60
Peak strain at peak/sPAP at peak	-0.26±0.1	-0.32±0.1	0.27
Δ (peak Strain/sPAP)	0.17±0.1	0.13±0.1	0.45
RV Diameter at rest (mm)	43.83±5.2	46.10±5.7	0.10
RV Diameter at peak (mm)	50.50±4.8	52.10±5.1	0.23
RVOT (cm)	2.12±0.2		
Pulmonary TVI at rest (cm)	17.63±2.6	19.16±5.6	0.31
Pulmonary TVI at peak (cm)	22.29±3.1	21.90±6.1	0.80
Δpulmonary TVI (cm)	4.67±2.7	2.74±4.2	0.13
3D ECHOCARDIOGRAPHY			
RVEF at rest (%)	38.40±11.0	42.09±7.1	0.14
RVEF at peak (%)	49.48±8.7	57.55±8.3	0.03
ΔRVEF (%)	11.08±6.7	15.46±6.9	0.32
RVEF at rest/sPAP at rest	1.01±0.4	1.10±0.4	0.42
RVEF at peak/sPAP at peak	0.65±0.2	0.73±0.3	0.79
Δ(RVEF/sPAP)	-0.32±0.3	-0.37±0.3	0.74
RV EDV at rest (ml)	126.05±26.5	147.36±37.7	0.02
RV EDV at peak (ml)	158.18±40.9	195.09±58.7	0.005

sPAP = systolic pulmonary artery pressure, TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, S' = tissue doppler systolic excursion velocity of tricuspid annulus S', IVA = Isovolumic acceleration, RVOT = RV outflow tract, pulmonary TVI = time velocity integral, RVEF = RV Ejection Fraction, RV ESV = RV End Systolic Volume, RV EDV = RV End Diastolic Volume.

Table 2: 2D and 3D echocardiography parameters; comparison before and after rehabilitation

Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)

Before Rehabilitation

PAH patients' peak VO_2 was greatly impaired before rehabilitation: 13.03 ± 3.6 mL/kg/min. The mean workload was 66.67 ± 28.4 watts and the duration of the exercise was 6.06 ± 2.1 minutes. Ventilatory equivalents were also impaired at baseline; VE/VO_2 was 23.09 ± 8.8 (normal range 25-30) and VE/VCO_2 was 46.71 ± 14.8 (normal range <30). PAH patients' anaerobic threshold was also impaired: 11.56 ± 3.6 mL/kg/min.

After Rehabilitation

PAH patients both improved significantly their peak VO_2 14.63 ± 5.6 mL/kg/min ($+1.60$ mL/kg/min $p=0.005$) and their ventilatory anaerobic threshold 13.31 ± 4.8 mL/kg/min ($+1.75$ mL/kg/min $p=0.03$). No statistical differences were established for the ventilatory equivalents respectively 26.07 ± 9.2 ($p=0.10$) for the VE/VO_2 and 46.38 ± 17.5 ($p=0.87$) for VE/VCO_2 . Rehabilitation greatly improved the duration of exercise 7.72 ± 3.1 min ($p=0.006$) and the intensity 80.83 ± 35.8 watts ($+14.16$ W, $p=0.002$). No significant difference was observed in clinical parameters (systolic/diastolic blood pressure and heart rate).

	Before Rehabilitation n=12	After Rehabilitation n=12	p value
Peak VO_2 (ml/kg/min)	13.03 ± 3.6	14.63 ± 5.6	0.005
VT1 (Ventilatory anaerobic threshold) (ml/kg/min)	11.56 ± 3.6	13.31 ± 4.8	0.03
VE/VO_2	23.09 ± 8.8	26.07 ± 9.2	0.10
VE/VCO_2	46.71 ± 14.8	46.38 ± 17.5	0.87
QR	1.03 ± 0.1	0.99 ± 0.1	0.24
Power (Watts)	66.67 ± 28.4	80.83 ± 35.8	0.006
Duration (min)	6.04 ± 2.1	7.72 ± 3.1	0.002
Systolic Blood pressure (mmHg)	121.75 ± 20.9	119.83 ± 16.7	0.72
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.00 ± 7.9	70.00 ± 8.3	0.73
Heart rate (bpm)	81.25 ± 13.7	77.08 ± 14.0	0.09
EKG Abnormalities			
Present	4/12 (33.3%)	0/12 (0%)	
Absent	8/12 (66.7%)	12/12 (100%)	

TABLE 3: cardiopulmonary exercise test comparison before and after rehabilitation

6 minute walk distance (6MWD)

Before Rehabilitation

Mean Borg score before 6MWD was 1.13 ± 1.5 out of 10 and 6.00 ± 1.3 after. Resting oxygen saturation was $94.64 \pm 2.0\%$ and NADIR oxygen saturation was $89.00 \pm 5.6\%$. The mean covered distance during the test was 393.17 ± 99.2 meters.

After Rehabilitation

Mean Borg score before 6MWD was 1.32 ± 1.6 out of 10 and 5.5 ± 1.7 after. No statistical difference was found (respectively $p=0.10$ and $p=0.44$) for the effect of rehabilitation, despite a trend toward an improvement of Borg score after rehabilitation. Resting oxygen saturation was $94.80 \pm 2.4\%$ and NADIR oxygen saturation was $88.20 \pm 4.4\%$ indicating no significant change after rehabilitation ($p=0.85$ and $p=0.66$). Mean 6MWD distance was significantly improved after rehabilitation 425.75 ± 96.6 meters ($+32.58\text{m}$ $p=0.02$).

	Before Rehabilitation n=12	After Rehabilitation n=12	p value
6MWD			
Dyspnea beginning test (Borg n/10)	1.13 ± 1.5	1.32 ± 1.6	0.10
Dyspnea end test (Borg n/10)	6.00 ± 1.3	5.55 ± 1.7	0.28
Saturation at rest (%)	94.64 ± 2.0	94.80 ± 2.4	0.70
Nadir saturation (%)	89.00 ± 5.6	88.20 ± 4.4	0.66
Distance (m)	393.17 ± 99.2	425.75 ± 96.6	0.02

TABLE 4: 6 minute walk distance; comparison before and after rehabilitation

BNP and WHO functional class

The mean BNP in our population before rehabilitation was 114.67 ± 117.7 pg/mL, whereas it was 104.42 ± 79.3 after, $p=0.73$.

At baseline 66.7% patients were in WHO functional class III and 33.3% in class II. After rehabilitation, we noticed an improvement in WHO functional class ($p=0.009$). 7 patients (58.3%) experienced an improvement of their WHO functional class; 4 patients went from class III to class II, 2 patients from class II to class I and 1 patient from class III to I. 4 patients (33.3%) remained stable and 1 patient (8.3%) went from class II to class III.

SF-12 quality of life

Before Rehabilitation

At baseline, both components were impaired; the mental score component was 44.42 ± 11.8 and the physical score component was 49.08 ± 7.2 .

After Rehabilitation

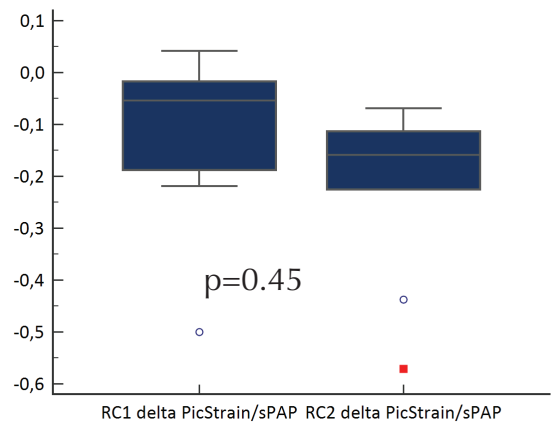
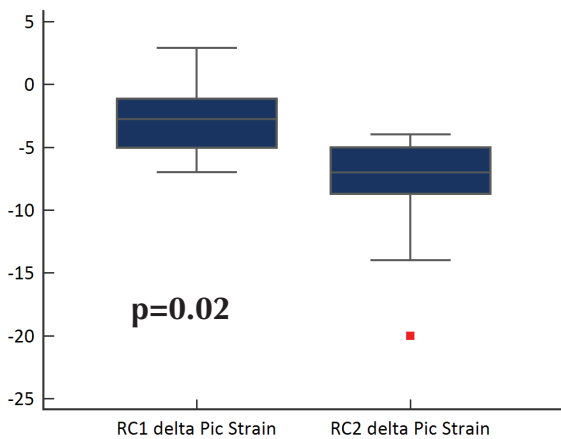
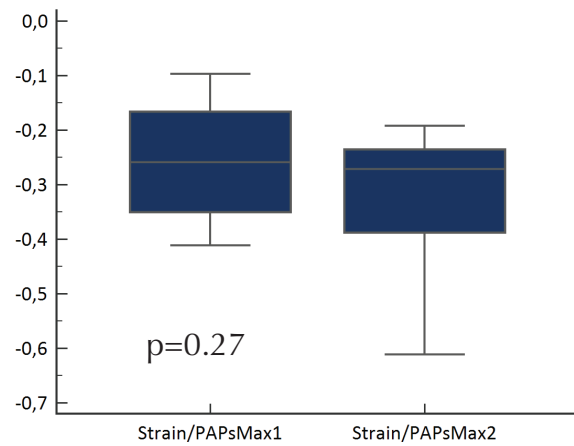
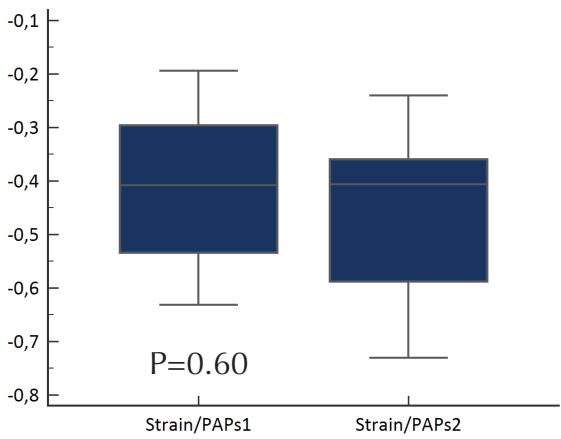
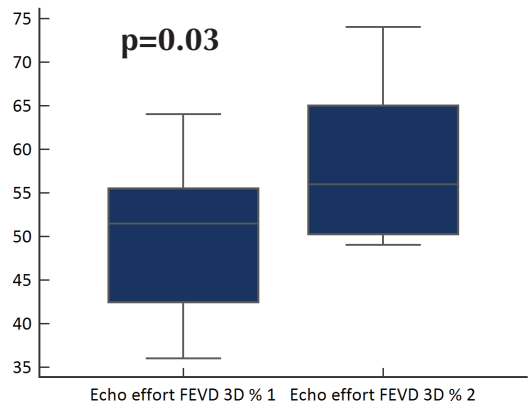
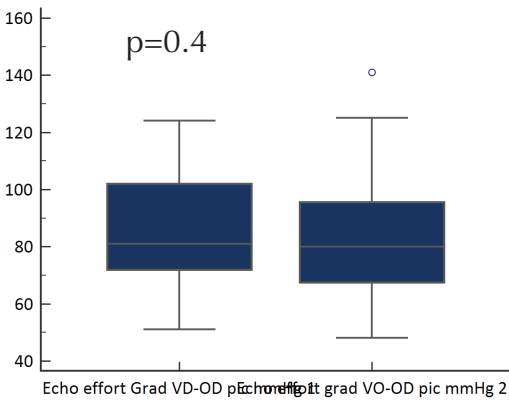
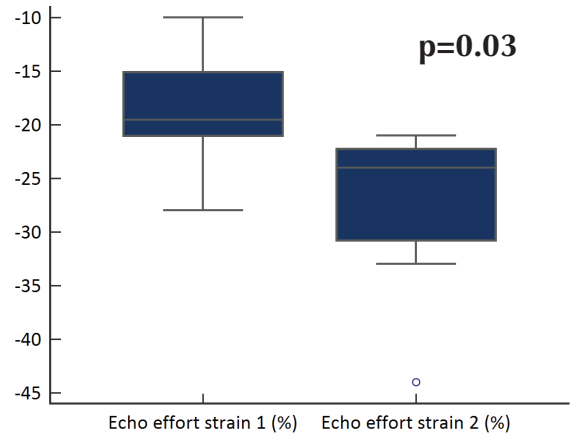
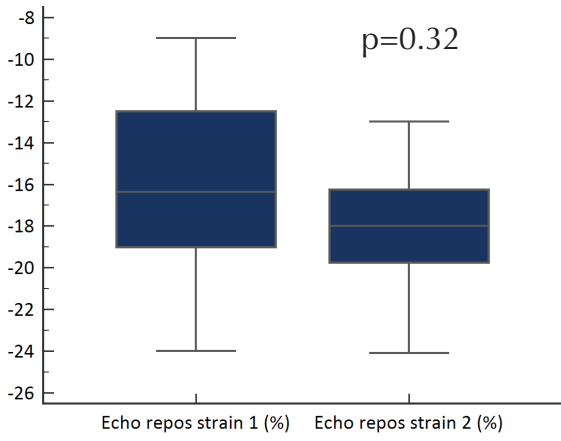
We found an improvement in both mental and physical components. Rehabilitation led to significant changes in physical health score ($p=0.006$) and a trend toward an improved mental score ($p=0.11$).

	Before Rehabilitation n=12	After Rehabilitation n=12	p value
Mental score	44.42 ± 11.8	49.08 ± 7.2	0.11
Physical score	38.22 ± 11.2	43.77 ± 8.3	0.006

TABLE 5: SF-12 quality of life; comparison before and after rehabilitation

Safety

All patients tolerated well the exercise during the rehabilitation program and didn't experience any severe complication. No progression of the disease during rehabilitation or immediately after was observed. During the study period, 1 patient experienced dizziness while exercising in relation with high blood pressure.



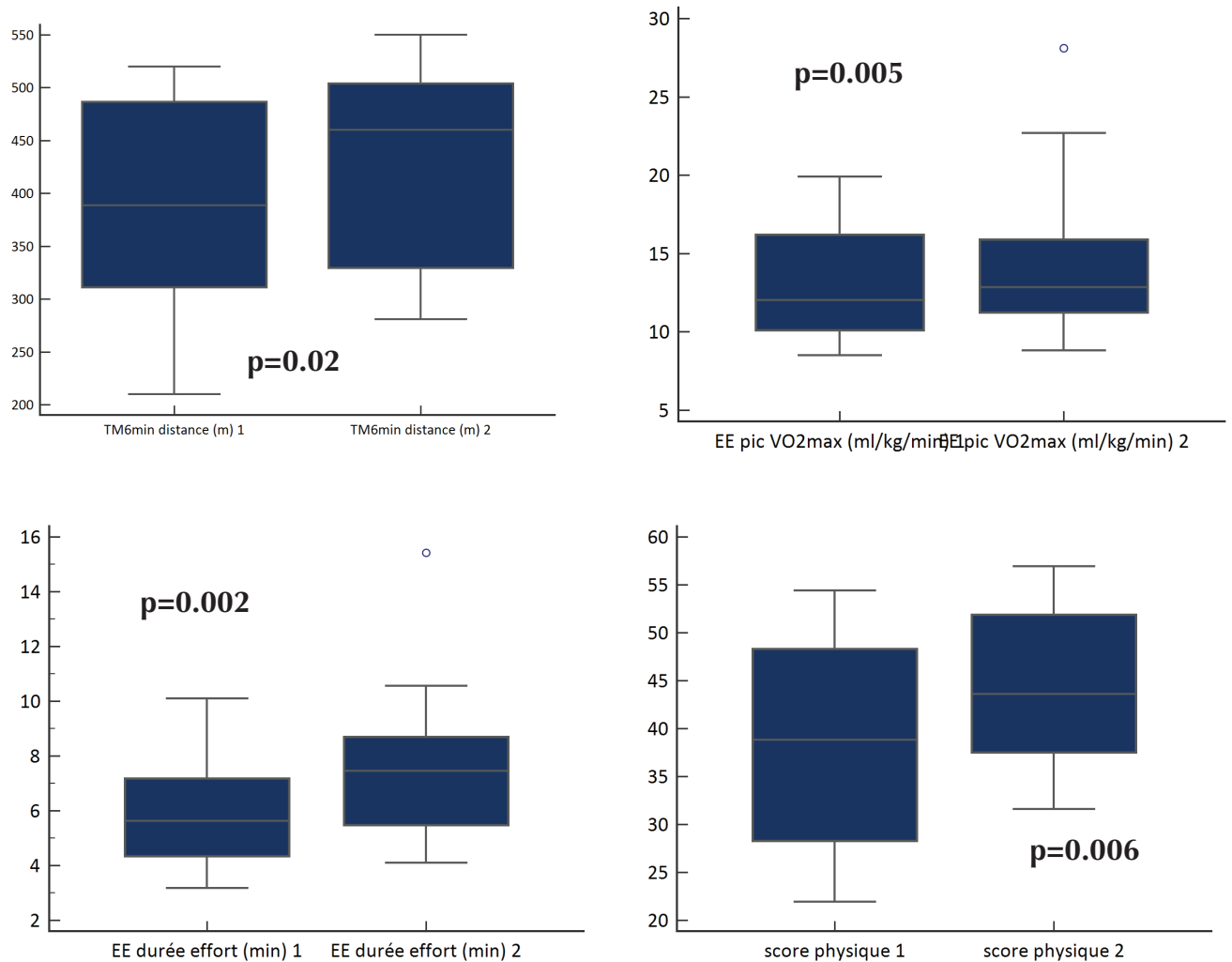


FIGURE 7: Box-plots comparing before and after rehabilitation.

Echocardiography at rest and peak exercise: peak systolic strain at rest and sPAP at peak weren't significantly different after rehabilitation (respectively $p=0.4$ and $p=0.32$). Peak systolic strain and 3D RVEF at peak exercise were statistically different after rehabilitation (both $p=0.03$). For the RV contractile reserve: ratios strain/sPAP both at peak and at rest and $\Delta(\text{strain/sPAP})$ weren't significant after rehabilitation ($p=0.27$ and $p=0.60$). Finally $\Delta\text{peak strain}$ was statistically significant after rehabilitation ($p=0.02$) which demonstrate an improvement in RV contractile reserve. PAH patients also improved their exercise capacity; 6MWD distance ($p=0.02$), their peak VO_2 ($p=0.005$), the duration of exercise ($p=0.002$) and their physical score ($p=0.006$).

DISCUSSION

This is the first study designed to assess changes in RV function and contractile reserve with rehabilitation in PAH patients. We found that cardio-pulmonary rehabilitation led to improvement in quality of life, WHO functional class, exercise capacity (exercise duration and intensity, 6MWD distance), peak VO₂, anaerobic threshold and improvement in RV function as assessed using resting RV strain and RV contractile reserve (Δ RV peak strain).

Method and duration of rehabilitation

Patients underwent 8-weeks of ambulatory exercise training: aerobic training in our rehabilitation center 3 times a week and daily prescribed exercises at home. Our protocol was lighter and shorter compared to previous studies. In the first control study, patients underwent 15 weeks of rehabilitation including an hospitalization for the first 3 weeks and performed more intense exercise (25 minutes of bike every day, 60 minutes-walk, 30 minutes of dumbbell 5 days a week and 30 minutes of respiratory work). Other studies mainly realized a 15 weeks rehabilitation^{26,27,28} or at least 12 weeks²⁵ and for the first weeks patients were all hospitalized. Improvement in exercise capacity in our population was less marked than in Mereles' study. Exercise training and capacity even in healthy subjects have a dose-effect relationship. Mereles *et al.* demonstrated that PAH patients who exercised more improved their exercise capacity²³. This protocol difference for rehabilitation was forced by our local organization and may explain at least partly the lack of difference in mental health quality of life and RV function parameters.

Echocardiography at rest and exercise stress echocardiography

Only few studies evaluated echocardiographic parameters after cardiopulmonary rehabilitation in PAH patients. For Bussotti *et al.* there were no significant difference in echocardiographic parameters measured⁵¹ after rehabilitation. For Fox *et al.* no difference in sPAP and cardiac output was observed⁵²; as in Babu *et al.* right heart function assessed by sPAP and TAPSE, did not show statistically ($p > 0.05$) or clinically significant change after exercise training⁵³.

The significant results about echocardiographic parameters in our study after rehabilitation were: free wall peak systolic strain at peak exercise which was increased after rehabilitation ($p=0.03$), RV contractile reserve ($p=0.02$), 3D RVEF at peak exercise ($p=0.03$) and RV EDV both at rest ($p=0.02$) and at peak exercise ($p=0.005$).

In our study we decided to evaluate a recent RV contractile reserve parameter, Δ RV peak Strain. It is the first study to evaluate RV contractile reserve after cardiopulmonary rehabilitation in PAH patients. We found an improvement in RV contractile reserve after rehabilitation that could at least partly explain the beneficial effects of cardiopulmonary rehabilitation in PAH patients.

Exercise capacity: 6 minute walk distance (6MWD) and cardiopulmonary exercise test (CPET)

6MWD is commonly used to assess functional capacity in PAH patients; for some it may predicts mortality^{30,54}. For Miyamoto *et al.* during 6MWD the covered distance is correlated to the peak VO_2 and is strongly associated with mortality; they also demonstrated PAH patients' survival is impaired when 6MWD distance is < 332 meters⁵⁴. The 6MWD has been used as an outcome measurement in therapeutic trials to assess PAH drugs: in ARIES 1 for ambrisentan the 6MWD increased by +51m (95% CI, 27 to 76; $p < 0.001$)⁵⁵; tadalafil also significantly improved the distance walked in 6 minutes in a dose-dependent manner at week 16 by +33 m ($n=79$; 95% CI, 15 to 50, $p < 0.001$)⁵⁶. After cardiopulmonary rehabilitation, Mereles *et al.* showed an improvement of $+96 \pm 61$ m ($p < 0.0001$)²³, Grünig *et al.*²⁸ $+78 \pm 49.5$ m ($p < 0.001$) and Weinstein *et al.*²⁹ $+55 \pm 44$ m ($p = 0.003$). In our study, PAH patients improved their 6MWD by +32.58m ($p = 0.02$); it is less than expected compared to other rehabilitation study but even with our small sample size of population we found an improvement. Thus, it seems that rehabilitation led to more improvement in 6MWD distance than drug therapy although no control study aimed to compare drug therapy to rehabilitation. Both therapy probably have a combined and synergic beneficial effect by improving the pulmonary artery resistance and compliance.

Cardiopulmonary exercise test is less used to evaluate exercise capacity in randomized trials both about drugs and rehabilitation compared to 6MWD. For Mereles *et al.* rehabilitation improved peak VO_2 , ventilatory anaerobic threshold, achieved workload at anaerobic threshold²³. Yuan *et al.* demonstrated in their meta-analysis that the effects of exercise training on exercise capacity improved the peak VO_2 ($+1.49$ mL/min/kg; $p < 0.0001$)⁵⁷ and on workload ($+14.88$ watt $p < 0.0001$). In Grünig's study PAH patients improved the workload by +15watts ($p < 0.001$) and their peak VO_2 by +2.1 ml/min/kg ($p < 0.001$). Our results were similar, PAH patients improved their peak VO_2 by +1.6 ml/min/kg ($p = 0.005$) and their workload by +14.16watts.

Quality of life and WHO functional class

At baseline, all patients had a significantly compromised quality of life and PAH patients included had a WHO functional class II or III. At the end of the study, all patients perceived an improvement of their symptoms. Main studies about cardiopulmonary rehabilitation in PAH patients demonstrated an improvement in quality of life, they all used the SF-36 short form survey^{23,25,28,30}. We found a significant improvement in the physical component but not in mental score. This difference may be explained by the fact that compared to other studies we didn't insist on the mental support and psychological approach during our rehabilitation program.

Rehabilitation in chronic heart failure

ESC guidelines from 2008⁵⁸ and 2016⁵⁹ recommend rehabilitation in chronic heart failure (Class I, level of evidence B). This was based on several studies, main outcomes were cardiac mortality and hospital readmission. It was difficult to compare with rehabilitation studies in PAH patients. For Taylor *et al.*⁶⁰ rehabilitation in chronic heart failure led to an improvement in 6MWD by +21m (IC 1.57 to 40.4, p=0.034). Belardinelli *et al.*⁶¹ compared patients suffering from heart failure they found an improvement in Peak VO₂ by +3.6 ml/kg/min (p<0.01) in patients included in the rehabilitation program. Those results didn't differ much from our study but due to the small population (PAH being a rare disease), we didn't evaluate outcomes of chronic heart failure studies which were cardiac mortality and hospital readmission.

Mechanisms

As mentioned previously in ESC guidelines, there are gaps in knowledge, especially to determine the mechanism explaining the beneficial effects of cardiopulmonary rehabilitation. This part remains unclear.

De Man *et al.*²⁵ explained the effect of rehabilitation mainly by an improvement in **peripheral muscle contractility** (improvement in quadriceps muscle strength and increase in number of capillaries per myocyte). This is also supported by the known loss of peripheral muscle mass and skeletal muscle dysfunction in PAH patients.

Other studies also demonstrated an improvement in respiratory muscle capacity. For Grünig *et al.*²⁸; the main effects of cardiopulmonary rehabilitation on PAH patients are: an improvement of endothelial dysfunction, gas exchange, ventilatory efficiency, ventricular contractility and muscular blood supply.

Studies on cardiopulmonary rehabilitation in PAH patients do not demonstrate improvement on RV function as assessed by TAPSE and peak exercise sPAP. However, RV function assessment in previous studies was limited to almost only those two parameters. No study evaluated RV strain and RV contractile reserve, the first supposed parameter impaired in PAH. Our study is the first one to evaluate the effect of cardiopulmonary rehabilitation on **RV contractile reserve** using Δ RV peak strain; thus RV myocardial function improvement could be another beneficial factor related to rehabilitation.

Limits of the study

Our study was a cross-over monocentric study. Our results are limited by the small sample size of our population. Given the small number of stable PAH patients, including in REHAB-HTP has been a challenge.

A selection bias has to be noticed, as our PAH patients did not represent the overall PAH population. We included PAH patients WHO functional class II or III and other authors included all PAH patients even WHO functional Class IV. We considered that a therapeutic adjustment using prostacyclin analogs was more adequate in those patients. To be included, PAH patients had to be stable for at least one month, be able and agree to perform the 8-weeks restrictive rehabilitation program, thus full-time worker were almost systematically excluded.

Our rehabilitation program was only ambulatory as compared to the main studies, thus being a potential bias. However, in the end, same findings were observed (as compared to other studies). Thus, ambulatory rehabilitation programs could be suggested to PAH patients.

The ESE was also a limitation to our study; it was more difficult to perform and interpret than dobutamine stress but we wanted to recreate more physiological conditions to mimic exercise. We also deliberately exclude dobutamine stress echocardiography to study PAH as it could lead to severe arrhythmias.

Regarding at home daily prescribed exercises, despite being systematically interrogated, we could not be sure that patients did their homework.

We included only stable PAH patients; all were treated by a targeted PAH therapy. The effect of rehabilitation could have been underestimated by that but, according to guidelines; rehabilitation has to be added to optimal drug therapy.

During our rehabilitation, our physiotherapist resigned. This was also a bias for the 6MWD because this test can be operator dependent.

CONCLUSION

To conclude; in this preliminary study, cardio-pulmonary rehabilitation led to improved quality of life and exercise capacity in PAH. The increased RV contractile reserve post-rehabilitation might explain, in association with the peripheral and respiratory muscular effects of exercise training, the clinical benefits of rehabilitation in PAH.

REFERENCES

1. La Gerche, A. & Claessen, G. Is Exercise Good for the Right Ventricle? Concepts for Health and Disease. *Can. J. Cardiol.* **31**, 502–508 (2015).
2. Jia, L.-L. *et al.* Exercise Training Attenuates Hypertension and Cardiac Hypertrophy by Modulating Neurotransmitters and Cytokines in Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *PLoS ONE* **9**, e85481 (2014).
3. Fernandes, T. *et al.* Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J. Hypertens.* **30**, 2133–2143 (2012).
4. Stewart, K. J. Role of exercise training on cardiovascular disease in persons who have type 2 diabetes and hypertension. *Cardiol. Clin.* **22**, 569–586 (2004).
5. Leggio, M. *et al.* Effects of exercise training on systo–diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: an echocardiographic study with tissue velocity and strain imaging evaluation. *Hypertens. Res.* **37**, 649–654 (2014).
6. Ishikawa, K., Ohta, T., Zhang, J., Hashimoto, S. & Tanaka, H. Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* **84**, 192–196 (1999).
7. Brouwers, B., Hesselink, M. K. C., Schrauwen, P. & Schrauwen-Hinderling, V. B. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia* **59**, 2068–2079 (2016).
8. Bergman, B. C. *et al.* Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **276**, E106–E117 (1999).
9. Stewart, K. J. Exercise Training and the Cardiovascular Consequences of Type 2 Diabetes and Hypertension: Plausible Mechanisms for Improving Cardiovascular Health. *JAMA* **288**, 1622 (2002).
10. Blumenthal, J. A., Sherwood, A. & Babyak, M. A. Effects of Exercise and Stress Management Training on Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Ischemic Heart Disease. A Randomized Controlled Trial. *ACC Curr. J. Rev.* **14**, 2–3 (2005).
11. Chia, E.-M. *et al.* Changes in Right Ventricular Function with Exercise in Healthy Subjects: Optimal Parameters and Effects of Gender and Age. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 1441-1451.e1 (2015).
12. Herve, P. *et al.* Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **46**, 728–737 (2015).
13. van der Bruggen, C. E. E., Tedford, R. J., Handoko, M. L., van der Velden, J. & de Man, F. S. RV pressure overload: from hypertrophy to failure. *Cardiovasc. Res.* **113**, 1423–1432 (2017).
14. Rehman, M. B. *et al.* Power of resting echocardiographic measurements to classify pulmonary hypertension patients according to European society of cardiology exercise testing risk stratification cut-offs. *Int. J. Cardiol.* **257**, 291–297 (2018).
15. Simonneau, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801913 (2019).
16. Vonk Noordegraaf, A. *et al.* Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801900 (2019).
17. Forfia, P. R. *et al.* Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 1034–1041 (2006).
18. Fine, N. M. *et al.* Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **6**, 711–721 (2013).
19. Mocerri, P. *et al.* Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging* **19**, 450–458 (2018).
20. Ulrich, S. *et al.* Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur. Heart J.* **38**, 1159–1168 (2017).
21. Benjamin, N., Marra, A. M., Eichstaedt, C. & Grünig, E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail. Clin.* **14**, 425–430 (2018).
22. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 58
23. Mereles, D. *et al.* Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation* **114**, 1482–1489 (2006).
24. Authors/Task Force Members *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International

- Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* **30**, 2493–2537 (2009).
25. de Man, F. S. *et al.* Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **34**, 669–675 (2009).
 26. Grünig, E. *et al.* Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Respiration* **81**, 394–401 (2011).
 27. Grünig, E. *et al.* Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R148 (2012).
 28. Grünig, E. *et al.* Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **40**, 84–92 (2012).
 29. Weinstein, A. A. *et al.* Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* **107**, 778–784 (2013).
 30. Chan, L. *et al.* Benefits of Intensive Treadmill Exercise Training on Cardiorespiratory Function and Quality of Life in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest* **143**, 333–343 (2013).
 31. Grünig, E. *et al.* General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* **272**, 30–36 (2018).
 32. Hoeper, M. M. *et al.* Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, D42–D50 (2013).
 33. Rudski, L. G. *et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23**, 685–713 (2010).
 34. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging* **16**, 233–271 (2015).
 35. Mocerri, P. *et al.* Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **107**, 261–271 (2014).
 36. Puwanant, S. *et al.* Ventricular Geometry, Strain, and Rotational Mechanics in Pulmonary Hypertension. *Circulation* **121**, 259–266 (2010).
 37. Nagata, Y. *et al.* Intervendor Variability of Two-Dimensional Strain Using Vendor-Specific and Vendor-Independent Software. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 630–641 (2015).
 38. Mocerri, P. *et al.* Speckle-tracking imaging in patients with Eisenmenger syndrome. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **109**, 104–112 (2016).
 39. Pirat, B., McCulloch, M. L. & Zoghbi, W. A. Evaluation of Global and Regional Right Ventricular Systolic Function in Patients With Pulmonary Hypertension Using a Novel Speckle Tracking Method. *Am. J. Cardiol.* **98**, 699–704 (2006).
 40. van Kessel, M. *et al.* Prognostic value of right ventricular free wall strain in pulmonary hypertension patients with pseudo-normalized tricuspid annular plane systolic excursion values. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **32**, 905–912 (2016).
 41. Fukuda, Y. *et al.* Utility of Right Ventricular Free Wall Speckle-Tracking Strain for Evaluation of Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 1101–1108 (2011).
 42. Grapsa, J. *et al.* Morphologic and Functional Remodeling of the Right Ventricle in Pulmonary Hypertension by Real Time Three Dimensional Echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **109**, 906–913 (2012).
 43. Addetia, K. *et al.* Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging* **17**, 564–575 (2016).
 44. Maffessanti, F. *et al.* Age-, Body Size-, and Sex-Specific Reference Values for Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Three-Dimensional Echocardiography: A Multicenter Echocardiographic Study in 507 Healthy Volunteers. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **6**, 700–710 (2013).
 45. Medvedofsky, D. *et al.* Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 1222–1231 (2015).
 46. Shete, A. N. A Study of VO₂ Max and Body Fat Percentage in Female Athletes. *J. Clin. Diagn. Res.* (2014). doi:10.7860/JCDR/2014/10896.5329
 47. Smirmaul, B. P. C., Bertucci, D. R. & Teixeira, I. P. Is the VO₂max that we measure really maximal? *Front. Physiol.* **4**, (2013).

48. Herdy, A. H. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. 15
49. Souza, R. *et al.* Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. *PLOS ONE* **13**, e0193226 (2018).
50. Woo, J., Yau, F., Leung, J. & Chan, R. Peak oxygen uptake, six-minute walk distance, six-meter walk speed, and pulse pressure as predictors of seven year all-cause and cardiovascular mortality in community-living older adults. *Exp. Gerontol.* **124**, 110645 (2019).
51. Bussotti, M. *et al.* Effects of an Outpatient Service Rehabilitation Programme in Patients Affected by Pulmonary Arterial Hypertension: An Observational Study. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* **17**, 3–10 (2017).
52. Fox, B. D. *et al.* Ambulatory Rehabilitation Improves Exercise Capacity in Patients With Pulmonary Hypertension. *J. Card. Fail.* **17**, 196–200 (2011).
53. Babu, A. S. *et al.* Effects of home-based exercise training on functional outcomes and quality of life in patients with pulmonary hypertension: A randomized clinical trial. *Indian Heart J.* **71**, 161–165 (2019).
54. Miyamoto, S. *et al.* Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 487–492 (2000).
55. Galiè, N. *et al.* Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* **117**, 3010–3019 (2008).
56. Galiè, N. *et al.* Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **119**, 2894–2903 (2009).
57. Yuan, P. *et al.* Exercise training for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **178**, 142–146 (2015).
58. Dickstein, K. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008†: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborati. *Eur. J. Heart Fail.* **10**, 933–989 (2008).
59. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **37**, 2129–2200 (2016).
60. Taylor, R. S. *et al.* Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, 1430–1443 (2019).
61. Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G. & Purcaro, A. 10-Year Exercise Training in Chronic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1521–1528 (2012).