

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Mathieu FARGES

Né(e) le 06/04/1994 à Limoges (87000)

A propos d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée au syndrome de Noonan : revue de la littérature et du réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Présentée et soutenue publiquement le **25/10/2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours.

Docteur Pascal MAGRO, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie.....	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste

EL AKIKI Carole.....Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie.....Orthophoniste

SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Patrice Diot, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

À Monsieur le Professeur Laurent Plantier, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et merci pour votre enseignement au long de mon internat.

À Monsieur le Docteur Pascal Magro, merci de m'avoir proposé ce sujet, merci pour ta patience, ton encadrement et ta disponibilité. Merci d'avoir su m'aiguiller quand j'étais perdu. Sans toi, ce projet n'aurait pas pu voir le jour. Merci aussi pour ton enseignement, et toutes les connaissances partagées (médicales ou non), les discussions tardives, ta gentillesse, ton humanité, et les fous rires de tension dans le bureau médical.

À Madame le Docteur Julie Mankikian, merci pour ton exigence, ta rigueur et ton énergie. J'ai aimé travailler avec toi et apprendre à tes côtés pendant ces années d'internat. Merci aussi et surtout, pour le soutien et la défense que tu apportes à tes internes au quotidien.

A ceux qui ont contribué à ce travail :

À Monsieur le Professeur David Montani, merci d'avoir initié et soutenu ce projet.

À Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam, merci pour vos nombreuses corrections, votre expertise et votre disponibilité malgré le décalage horaire. Merci aussi, pour toutes ces connaissances partagées et votre pédagogie.

À tout le service de Pneumologie du CHRU de Tours :

À l'équipe médicale du service, merci pour ces quatre années d'internat et la formation que vous m'avez apportée. Merci au Docteur Flament pour son engagement, sa disponibilité et l'ensemble des connaissances qu'il partage avec nous toujours de bon cœur (je crois). Au Dr Pichon, pour son enseignement en oncologie thoracique, et sa rigueur. Merci au Docteur Carmier pour sa disponibilité, et sa gentillesse. Au Docteur Legué, pour ta rigueur, ton calme et ta gentillesse, j'ai apprécié ce dernier semestre où nous avons souvent travaillé ensemble.

Merci à Timothée, tu auras été mon dernier chef de clinique, merci pour les moments passés à l'hôpital mais aussi en dehors, j'espère que tu t'épanouiras pleinement dans ta nouvelle vie de producteur de tomates dans le sud-est.

Merci à Axelle, pour ton soutien, ta disponibilité, ton humour et ton caractère. Travailler avec toi au quotidien est un plaisir, j'attends l'année prochaine avec impatience.

Merci à Pauline, pour cet esprit créatif qui illumine nos week-ends pneumos.

Merci aussi à toute l'équipe paramédicale, d'hospitalisation complète et d'hôpital de jour. Une mention spéciale aux premières à m'avoir accueilli, Manon, Emeline et Manuela. Mais également aux deux Elisabeth, à Audrey, Christelle, et Mathieu pour leur soutien lors de mon passage en hôpital de jour.

Aux services dans lesquels j'ai eu la chance de pouvoir me former :

Le service de pneumologie du CHR d'Orléans, merci au Docteur Morel de m'y avoir accueilli lors de mon premier semestre. Je remercie aussi le Docteur Campana qui m'y a fait tenir mon premier fibroscope.

Le service d'oncologie du CHR de Blois, merci au Docteur Arsène pour sa gentillesse et sa bienveillance.

Le service de radiothérapie du CHRU de Tours, merci aux Professeurs Calais et Barillot de m'y avoir accueilli. Merci aussi à Astrid, Sofia et Laurie pour votre bonne humeur en toute occasion.

Le service de Médecine Intensive et Réanimation du CHRU de Tours, merci à tout le personnel médical et paramédical pour leur enseignement et leur engagement au quotidien.

À mes co-internes :

À Mélanie, tu as été la première avec qui j'ai partagé cette aventure, j'ai apprécié ces semestres passés en ta compagnie, je te souhaite le meilleur pour la suite à Orléans.

À Corentin, j'ai adoré travailler avec toi, j'ai aussi aimé toutes les soirées passées ensemble, j'espère pouvoir te côtoyer encore longtemps et partager de nombreux moments dans nos tenues saillantes de triathlon.

À Marion, malgré tous tes efforts tu n'auras pas réussi à me convaincre de la supériorité bretonne, merci pour ta bonne humeur, et tous les moments partagés.

À Betsega, pour ton sourire et ton appétit insatiable, que dire de plus si ce n'est que j'ai hâte de passer l'année prochaine à tes côtés.

À Catherine, merci pour ces deux semestres passés en binôme, et merci pour m'avoir fait profiter de cette qualité vocale inégalable.

À Yan-Min, tu sais à quel point j'ai aimé travailler avec toi et je t'estime, j'espère que tout se déroulera pour le mieux pour toi par la suite.

À tous mes autres co-internes et futurs chefs, Marion, Marie, Paul, Noémie, Maxime, Ariane, Oksana, Wayl, Maximilien, Marie-Charlotte, Emma, Aboubakar, Louis, Nicolas et Cyriaque, merci pour votre présence tout au long de ces années.

À ma famille :

À mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour l'éducation que vous avez pu m'apporter. Je pense que vous avez pleinement rempli votre mission.

Mon frère, je suis admiratif du chemin que tu as accompli, « par toutatis ce garçon-là m'étonnera toujours ».

Mes grand-mères, mes oncles, tantes, cousins et cousines, vous avez tous contribué d'une manière ou d'une autre à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

À mes amis :

Clément, nous nous suivons depuis la maternelle, j'espère que ça durera encore longtemps. Félicitations à toi et Alice pour les deux heureux événements que vous attendez, j'ai hâte de pouvoir suivre tout ça de près.

Soufyane, l'autre fidèle parmi les fidèles, merci pour ton humour, toutes ces citations de films partagées, merci aussi d'être toujours disponible au petit matin pour échanger sur les soirées passées.

Mes colocataires, Baptiste, Philippe et Pierre, merci d'avoir étalé mes caleçons.

Les partenaires de soirées limougeauds, Charles, Arthur, Jean, Jean-Baptiste, Antoine, Sébastien, Félix, Père Comté, Louis, merci pour cet externat calme et reposant.

Ceux rencontrés pendant l'internat : Stanislas je te remercie pour tes conseils diététiques et la literie de qualité que tu auras su me dénicher pendant ce premier semestre à Orléans. Thomas, tes conseils capillaires resteront d'une grande aide. Pépito, merci d'être qui tu es, et de nous avoir accueillis comme il se doit en terre Orléanaise. Nicolas, merci de faire bénéficier tout l'hôpital de ce flegme désormais légendaire.

À mes amis d'enfance, Clément, Quentin, Stéphane, Benjamin et Jason.

À Claire, merci pour ton soutien ces derniers mois, j'espère parcourir un long chemin à tes côtés.

Table des matières :

Abréviations.....	12
Résumé	13
Introduction	14
Cas clinique	15
Résultats	16
Discussion.....	17
Conclusion.....	19
Bibliographie	20
Tableau... ..	22
Figures.....	23

Abréviations :

CBL : Casistas B-lineage Lymphoma

CIA : Communication interauriculaire

CIV : Communication interventriculaire

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

IC : Index cardiaque

KRAS : Kristen rat sarcoma viral oncogen homolog

ND : Non disponible

NO : Monoxyde d'azote

NRAS : Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogen homolog

NYHA : New York Heart Association

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

Pcap : Pression capillaire

PTPN11 : Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11

RAF-1 : Rapidly accelerated fibrosarcoma proto oncogen

RVP : Résistances vasculaires pulmonaires

SN : Syndrome de Noonan

SHP2 : Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2

SOS 1 : Son of sevenless

Résumé

Introduction :

Le syndrome de Noonan est une maladie autosomique dominante en lien dans la moitié des cas avec une mutation sur le gène PTPN11 codant pour la protéine SHP2, régulatrice de la voie des RAS/MAPKinases. Il peut se compliquer de pathologies cardiaques de type cardiomyopathie hypertrophique, sténoses valvulaires pulmonaires et cardiopathies congénitales. Des cas moins fréquents d'hypertension pulmonaire ont également été décrits dans la littérature.

Méthodes :

Nous avons recueilli l'ensemble des cas déclarés d'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Noonan dans le réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire et implémenté des cas décrits dans la littérature.

Résultats :

Nous avons colligé six cas au niveau national et sept dans la littérature internationale. L'âge médian au diagnostic de l'hypertension pulmonaire était de 5,5 ans [0,01 ; 21]. Le sex ratio était de 7/6. La dyspnée était de stade III NYHA [II ; III]. Une cardiopathie congénitale était présente dans 10 cas. En médiane, la PAPm mesurée sur le cathétérisme cardiaque droit était de 55 mmHg [27-80], la Pcap de 7 mmHg [4-11], les RVP à 11,2 mmHg [7,5-19]. Le scanner thoracique mettait en évidence des anomalies parenchymateuses à type de verre dépoli ou de syndrome alvéolaire dans 3 cas et des anomalies vasculaires à type de microanévrisme des petites artères pulmonaires dans 2 cas. L'analyse génétique isolait des mutations PTPN11 chez 6/9 patients, SHOC2E chez 1/9 patient, et RAF1 chez 2/9 patients. Des études anatomopathologiques étaient disponibles pour trois patients. Elles montraient des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire des artères de petits calibres, typique de l'hypertension artérielle pulmonaire proliférante avec hypertrophie de la média, épaississement de l'intima et lésions plexiformes. Un patient avait bénéficié d'un traitement vasodilatateur pulmonaire spécifique simple et 5 patients d'un traitement combiné, 3 patients n'avaient pas reçu de traitement. L'évolution était le plus souvent défavorable, conduisant à l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire dans 3 cas et au décès chez 7 des 10 patients traités.

Conclusions :

Notre étude montre les particularités de l'hypertension pulmonaire survenant au cours du syndrome de Noonan qui sont l'apparition à un âge précoce, une relative résistance aux traitements spécifiques, une évolution rapidement défavorable chez une majorité de patients. Ces particularités pourraient être en lien avec une vasculopathie spécifique des petites artères pulmonaires.

Introduction

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique autosomique dominante relativement fréquente puisqu'il concerne 1/2500 à 1/1000 naissances, associant de multiples défauts développementaux (cardiopathies congénitales, retard de croissance staturopondéral, dysmorphie), et une prédisposition aux tumeurs et aux syndromes myéloprolifératifs. Il appartient à un groupe de pathologies, les RASopathies, liées à des mutations germinales d'acteurs ou de régulateurs de la voie de signalisation RAS/MAPKinases, elles partagent l'hyperactivation de cette voie comme origine physiopathologique (1,2). Près de 50 % des patients présentant un SN ont une mutation sur le gène *PTPN11* (3). *PTPN11* code pour la tyrosine phosphatase SHP2 qui joue un rôle majeur dans la voie de signalisation de RAS (4,5). SHP2 est une tyrosine phosphatase qui régule des voies de signalisation (MAPK, PI3K), jouant ainsi des rôles pléiotropiques dans le développement, l'homéostasie et le métabolisme. L'exploration systématique des partenaires de SHP2 a permis d'identifier des mutations dans plusieurs autres gènes impliqués dans le SN : *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *NRAS*, *SHOC2* et *CBL*. Pratiquement, toutes les mutations rapportées sont des mutations faux-sens, conduisant à une suractivation et/ou un défaut de régulation de la voie RAS. Exceptionnellement, une duplication de la région contenant *PTPN11* a été rapportée chez des patients présentant un SN. A l'heure actuelle, les gènes identifiés expliquent environ 80% des cas de SN (2,6).

Le syndrome de Noonan peut être compliqué de pathologies cardio-vasculaires, 50 à 80 % des patients présentent une cardiopathie. Ceux sont soit des cardiopathies congénitales, soit des cardiomyopathies hypertrophiques (7). Concernant les cardiopathies congénitales, les plus fréquentes sont les sténoses valvulaires pulmonaires, les communications inter-atriales et inter-ventriculaires puis les sténoses de la valve mitrale, de la valve aortique, les canaux atrio-ventriculaires et les coarctations de l'aorte (8). Des anomalies vasculaires pulmonaires de type lymphangiectasies pulmonaires ont aussi été décrites au cours du syndrome de Noonan (9). L'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire a aussi été décrite en l'absence de cardiopathie congénitale ou lors d'une cardiopathie congénitale corrigée précocement ou non corrigée mais minime (7). Ceci laisse à penser que le SN pourrait constituer un cadre étiologique de l'hypertension pulmonaire du groupe 1 de la dernière classification de l'HTAP (10).

Nous avons réalisé le recueil des cas de patients présentant une hypertension pulmonaire associée à un SN du réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire et ceux rapportés dans la littérature afin de mieux caractériser l'hypertension pulmonaire associée à cette pathologie.

Cas clinique

Une patiente (patiente 1), présentait un SN lié à une mutation du gène PTPN11 associant une dysmorphie faciale, un retard mental modéré, un retard de croissance staturo-pondéral traité par une supplémentation en facteur de croissance, un trouble de la déglutition ayant nécessité une alimentation transitoire par gastrostomie puis un traitement par injection locale d'acide hyaluronique au niveau des cordes vocales, une thrombopathie en rapport avec un trouble de la sécrétion plaquettaire, une anémie par carence martiale. Elle avait également présenté à l'âge de 2 ans une méningite compliquée d'une surdité de perception profonde bilatérale ayant nécessité un appareillage de type implant cochléaire.

L'hypertension pulmonaire avait été diagnostiquée à l'âge de 2 ans par un premier cathétérisme cardiaque droit qui avait trouvé des pressions pulmonaires augmentées (PAP s/d-m à 50/18-30 mmHg respectivement). Aucune cardiopathie congénitale n'était alors diagnostiquée. Le suivi avait été échographique dans un premier temps. A l'âge de 16 ans et devant une aggravation de la dyspnée, un nouveau cathétérisme cardiaque droit trouvait une majoration des PAP s/d-m à 108/56-78 mmHg, les résistances vasculaires pulmonaires étaient augmentées à 14,9 UI Wood, l'index cardiaque à 4,1 L/min, le débit cardiaque à 4,95l/min, et la pression capillaire à 4 mmHg. Le périmètre de marche était à 424 mètres.

Le TDM thoracique retrouvait un aspect de dilatation serpentigineuse et microanevrismales des artères pulmonaires périphériques (figure 1 et 2), concordant avec l'angiographie pulmonaire qui ne retrouvait pas de sténose périphérique mais un aspect de microanévrismes artériels pulmonaires (figure 3). Les différents traitements introduits progressivement et comprenant le Bosentan seul puis en combinaison avec le Sildenafil, n'avaient pas permis d'apporter d'amélioration clinique ou hémodynamique. L'ajout d'Époprosténol n'avait pas apporté de bénéfice clinique ni d'amélioration des paramètres hémodynamiques avec au cathétérisme cardiaque des PAP s/d-m 142/58-95 mmHg, un Ic 3,59 l/min, des RVP 20,15 UW et une Pcap 3 mmHg. La patiente avait alors été inscrite sur liste de transplantation pulmonaire. Elle présentait donc une hypertension pulmonaire précapillaire sévère sans cardiopathie congénitale et ne répondant pas aux différents traitements vasodilatateurs spécifiques.

Résultats

Au total, nous avons colligé 13 cas de patients présentant un SN associé à une hypertension pulmonaire par le biais du réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire (n=6 avec le précédent cas) et par une revue de la littérature internationale (n = 7) (tableau 1).

Il y avait six femmes pour sept hommes. L'âge médian au diagnostic était de 5,5 ans [0,01 ; 21] et la dyspnée selon la classification NYHA était de stade 3 chez quatre patients, de stade 2 chez un patient. L'échocardiographie transthoracique retrouvait une CIA isolée chez cinq patients, une CIA associée à une CIV chez un patient, une sténose valvulaire pulmonaire chez un patient, la persistance du canal artériel chez deux patients, une bicuspidie aortique chez un patient, et l'absence de cardiopathie congénitale chez trois patients. La tomодensitométrie thoracique mettait en évidence des anomalies parenchymateuses à type de verre dépoli chez deux patients, et des anomalies vasculaires à type de dilatations télangiectasiques ou micro-anévrismales des petites artères pulmonaires chez deux patients. Neuf patients n'avaient pas bénéficié de scanner mais 5 de ces 9 patients avaient eu une angiographie pulmonaire qui montrait des sténoses des artères pulmonaires chez 2 d'entre eux et aucune anomalie chez 3 d'entre eux. Concernant l'analyse génétique, six patients présentaient une mutation sur le gène PTPN11, un sur le gène SHO2E et deux sur le gène RAF1. La génétique n'était pas renseignée pour les quatre autres patients. En valeurs médianes, la PAPm mesurée sur le cathétérisme cardiaque droit était de 55 mmHg [27-80], la Pcap de 4 mmHg [4-11], les RVP à 11,2 mmHg [7,5-19].

Des études anatomopathologiques étaient disponibles pour trois patients. Elles montraient des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire des artères de petits calibres, typique de l'hypertension artérielle pulmonaire proliférante avec hypertrophie de la média, épaississement de l'intima et lésions plexiformes.

Trois patients n'avaient pas reçu de traitement. Un patient avait été traité par angioplastie des artères pulmonaires, un par inhibiteur calcique, deux par NO inhalé. Concernant les vasodilatateurs spécifiques, quatre patients avaient bénéficié d'une monothérapie initiale, un patient d'une bithérapie d'emblée, deux patients d'une trithérapie séquentielle. Au total quatre patients avaient reçu un analogue de la prostacycline (un en monothérapie, un en bithérapie et deux en trithérapie). Le décès survenait chez 7 des 10 patients traités, dont trois sous analogue de la prostacycline, un en trithérapie et un en attente de transplantation pulmonaire. Une patiente avait bénéficié d'une transplantation pulmonaire.

Discussion

Les particularités de l'hypertension pulmonaire des patients atteints d'un syndrome de Noonan dans cette série sont l'apparition à un âge jeune, l'absence de cardiopathie congénitale significative expliquant l'hypertension pulmonaire, une relative résistance aux traitements spécifiques conduisant à une évolution rapidement défavorable chez une majorité de patients.

Les cas d'hypertension pulmonaire n'étaient pas expliqués par une cardiopathie dans la majorité des cas d'hypertensions pulmonaires. En effet, 3/13 patients ne présentaient aucune cardiopathie congénitale ; 5/6 des CIA ne semblaient pas en cause dans l'HTP soit parce qu'elles étaient décrites comme hémodynamiquement non significatives (n=3), soit en raison d'une correction spontanée (n=1) soit en raison de l'apparition d'une HTP à plus de 5 ans de la fermeture de la CIA réalisée à l'âge de 20 mois (n=1). Un patient qui présentait une bicuspidie aortique et des sténoses des artères pulmonaires avait des paramètres hémodynamiques qui s'étaient améliorés suite à la dilatation des artères pulmonaires sans correction de la bicuspidie aortique. Enfin, chez les deux patients qui présentaient une persistance du canal artériel, celle-ci était décrite comme minime chez l'un d'eux et s'était corrigée spontanément chez l'autre. Les données des cathétérismes cardiaques droits des patients n'objectivaient pas d'hypertension pulmonaire post capillaire avec une Pcap médiane à 4 mmHg [4-11]. Trois patients présentaient sur le plan anatomopathologique des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire associant un épaississement de la média et une prolifération de l'intima témoin d'une microvasculopathie pulmonaire proliférante. Nos cas semblent se rapprocher des cas d'hypertension pulmonaire qui ont été rapportés au cours d'autres RASopathies tels que la neurofibromatose de type I (11), le syndrome de Costello, le syndrome Leopard et le syndrome cardio-facio-cutané (7). Dans le modèle d'hypertension pulmonaire par exposition à la monocrotaline chez le rat, il a été constaté que l'inactivation de la protéine SHP2 entraînait une diminution des lésions de remodelage vasculaire et une amélioration des paramètres hémodynamiques (12). On peut émettre l'hypothèse que le remodelage vasculaire pourrait être favorisé par l'hyperactivation de la protéine SHP2 au cours des RASopathies et en particulier au cours du syndrome de Noonan.

Nous avons observé deux présentations phénotypiques d'hypertension pulmonaire non liés aux cardiopathies congénitales au cours du syndrome de Noonan.

Le premier phénotype était présent chez deux patients chez qui l'imagerie montrait des anomalies vasculaires pulmonaires distales à type de microanévrismes et de malformations pulmonaires télangiectasiques, inhabituelles au cours de l'hypertension pulmonaire proliférante du groupe 1. Ces anomalies anévrysmales pourraient être la conséquence d'anomalies de développement des petites artères pulmonaires. Secondairement, elles pourraient induire des lésions de remodelage vasculaire des vaisseaux de calibre inférieur à 500um par l'intermédiaire d'un hyperdébit dans les territoires non

atteints et/ou de l'ouverture de shunts anastomotiques. Chez les patients porteurs d'un syndrome de Noonan, l'hypertension pulmonaire présentait une faible réponse aux traitements vasodilatateurs et un mauvais pronostic. Ces constatations sont à rapprocher de celles décrites dans le cas d'une hypertension pulmonaire diagnostiquée chez un nourrisson porteur d'un syndrome de Costello (13). Cette hypertension pulmonaire ne répondait pas au traitement et l'analyse anatomopathologiques des artères pulmonaires retrouvaient des anomalies des fibres élastiques, minces, fragmentées et de disposition non uniforme, des zones d'épaississement des parois musculaires lisses, ainsi qu'une alternance de sténoses et de dilatations vasculaires associées à des dépôts de substance myxoïde. Les artères de gros calibres semblaient, intactes (13).

Deux patients avec hypertension pulmonaire et syndrome de Noonan de notre série présentaient un autre phénotype se caractérisant par la présence de sténoses étagées des artères pulmonaires tronculaires, lobaires et segmentaires. Dans un des deux cas, l'hypertension pulmonaire avait été améliorée par l'angioplastie au ballonnet et dans l'autre la procédure n'avait pas été appliquée du fait du caractère trop proximal des sténoses (14,15). Ces anomalies des artères proximales pourraient avoir les mêmes origines physiopathologiques que les sténoses des valves pulmonaires qui représentent la plus fréquente des cardiopathies congénitales retrouvées au cours du syndrome de Noonan (16). Ce phénotype est à rapprocher des sténoses lobaires et segmentaires des artères pulmonaires, décrites dans d'autres syndrome polymalformatifs comme le syndrome de William Beuren (17), ou le syndrome d'Alagille (18,19).

Dans le syndrome de Moya Moya en lien avec une mutation du gène RNF213, il est aussi décrit 2 présentations phénotypiques de l'hypertension pulmonaire, un en lien avec des lésions de remodelage vasculaire et l'autre avec des sténoses des artères pulmonaires lobaires et segmentaires analogues à celles décrites dans notre série (20,21).

Les principales limites de notre étude sont le faible nombre de patients recrutés en lien avec la faible prévalence de la pathologie, l'absence de donnée d'anatomopathologie permettant de réaliser une corrélation entre les anomalies anatomopathologiques décrites et les anomalies vasculaires pulmonaires constatées à l'imagerie.

Conclusion :

Nous constatons qu'au cours du syndrome de Noonan, l'hypertension pulmonaire n'est pas nécessairement liée à une cardiopathie congénitale, et qu'elle se caractérise par sa précocité au diagnostic et sa mortalité élevée. Des anomalies de développement de l'arbre artériel pulmonaire pourraient l'expliquer, mais des analyses anatomopathologiques sont nécessaires pour étayer cette hypothèse. Chez les patients présentant un syndrome de Noonan, un dépistage de l'hypertension pulmonaire, sa caractérisation par une imagerie vasculaire pulmonaire et sa prise en charge spécifique pourraient être recommandés.

Bibliographie

1. Mendez HMM, Opitz JM, Reynolds JF. Noonan syndrome: A review. *Am J Med Genet.* juill 1985;21(3):493-506.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *The Lancet.* janv 2013;381(9863):333-42.
3. Tartaglia M, Gelb BD. NOONAN SYNDROME AND RELATED DISORDERS: Genetics and Pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 1 sept 2005;6(1):45-68.
4. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 1 déc 2001;29(4):465-8.
5. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, Van Der Burgt I, et al. *PTPN11* Mutations in Noonan Syndrome: Molecular Spectrum, Genotype-Phenotype Correlation, and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Hum Genet.* juin 2002;70(6):1555-63.
6. Hilal N, Chen Z, Chen MH, Choudhury S. RASopathies and cardiac manifestations. *Front Cardiovasc Med.* 17 juill 2023;10:1176828.
7. Vyas KS, Noonan JA. Pulmonary Hypertension in the RASopathies. *J Cardio Vasc Med.* 2013;1.
8. Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The Spectrum of Cardiac Anomalies in Noonan Syndrome as a Result of Mutations in the *PTPN11* Gene. *Pediatrics.* 1 juin 2007;119(6):e1325-31.
9. Dendrinou GE, Zagarelou P, Sofronas A, Katsenos S. Primary pulmonary lymphangiectasia in Noonan syndrome: apropos of an extremely rare manifestation and a brief literature review. *Monaldi Arch Chest Dis [Internet].* 10 déc 2020 [cité 3 oct 2023];90(4). Disponible sur: <https://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1576>
10. Montani D, Jutant EM, Simonneau G, Humbert M. Nouvelles définitions et classification de l'hypertension pulmonaire. *Bull Académie Natl Médecine.* janv 2023;207(1):38-44.
11. Jutant EM, Jaïs X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F, et al. Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2020;202(6):843-52.
12. Cheng Y, Yu M, Xu J, He M, Wang H, Kong H, et al. Inhibition of Shp2 ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *BMC Pulm Med.* déc 2018;18(1):130.
13. Weaver KN, Wang D, Cnota J, Gardner N, Stabley D, Sol-Church K, et al. Early-Lethal Costello Syndrome Due to Rare *HRAS* Tandem Base Substitution (c.35_36GC>AA; p.G12E)–Associated Pulmonary Vascular Disease. *Pediatr Dev Pathol.* nov 2014;17(6):421-30.
14. Ko S, Komuro J, Katsumata Y, Shiraishi Y, Kawakami T, Yamada Y, et al. Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty.
15. Kadiyala M, Radhakrishnan K, Thangavelu V. Bilateral branch pulmonary artery stenosis and Mitral valve prolapse in a patient with Noonan syndrome: A case report. *Heart India.* 2014;2(1):22.

16. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders. *Prog Pediatr Cardiol.* juill 2005;20(2):177-85.
17. Zamani H, Babazadeh K, Fattahi S, Mokhtari-Esbuie F. Williams-Beuren's Syndrome: A Case Report. *Case Rep Med.* 2012;2012:1-4.
18. Monge MC, Mainwaring RD, Sheikh AY, Punni R, Reddy VM, Hanley FL. Surgical reconstruction of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams and Alagille syndromes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2013;145(2):476-81.
19. Lan IS, Yang W, Feinstein JA, Kreutzer J, Collins RT, Ma M, et al. Virtual Transcatheter Interventions for Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in Williams and Alagille Syndromes. *J Am Heart Assoc.* 15 mars 2022;11(6):e023532.
20. Kapusta L, Daniëls O, Renier W. Moya-Moya Syndrome and Primary Pulmonary Hypertension in Childhood. *Neuropediatrics.* août 1990;21(03):162-3.
21. Ou P, Dupont P, Bonnet D. Fibromuscular dysplasia as the substrate for systemic and pulmonary hypertension in the setting of Moya-Moya disease. *Cardiol Young.* oct 2006;16(5):495-7.
22. Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, Benitz W, Hudgins L. Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: Two fatal cases with a specific RAF1 mutation.
23. Tinker A, Uren N, SCHOFIELDt J. Severe pulmonary hypertension in Ullrich-Noonan syndrome.

Tableau

	Sexe	Age au diagnostic	Scanner	Echocardiographie	NYHA	Angiographie pulmonaire	PAPs-d-m/IC/RVP/Pcap	Traitements	Mutations	Anatomopathologie	Evolution
1 CJ	F	2 ans	microanevrismes pulmonaires	Pas de cardiopathie	III	Microanévrismes périphériques	108-56-78/4.1/14.9/4	BO + SI + EPO (monothérapie initiale)	PTPN11	ND	Liste TP
2 RS	M	7 ans	verre dépoli	CIA 9mm+ CIV corrigé	III	Normale	83-56-71/3.3/19/ND	BO+SI (bithérapie initiale)	PTPN11	ND	ND
3 VT	M	11 ans	malformations artérioveineuses télangiectasiques, verre dépoli	Pas de cardiopathie	II	ND	92-22-55/2,65/11,2/4	BO+SI+EPO (monothérapie initiale)	PTPN11	ND	Décès
4 GL	F	4 ans	Syndrome alvéolo interstitiel diffus	CIA non corrigée de type OS	ND	ND	63-40-50/ND/ND/ND	BO+SI (monothérapie initiale)	SHOC2E	ND	Décès
5 KhMO	M	14 ans	ND	SVP	ND	ND	78-28-46/3.86/10.1/ND	0	PTPN11	ND	ND
6 Prop	M	4 ans	ND	CIA illégitime type OS	III	Normale	60-27-40/ND/11.2/ND	0	PTPN11	ND	ND
7 Hopper (22)	M	50 j	ND	Persistance canal artériel	ND	Normale	78-33-55/4.4/7.5/10	SI+ TREPRO (monothérapie initiale)	RAF1	ND	Décès
8 Hopper (22)	M	5j	ND	Persistance canal artériel	ND	ND	ND	NO	RAF1	ND	Décès
9 Ko (14)	M	21 ans	ND	Bicuspidie aortique	III	sténose des artères pulmonaires proximales	ND-ND-27/ND/ND	Angioplastie	PTPN11	ND	ND
10 Kadilaya (15)	F	19 ans	ND	Pas de cardiopathie	ND	sténose des artères pulmonaires proximales	ND	Surveillance seule	ND	ND	ND
11 Tinker (23)	F	19 ans	ND	CIA	ND	Normale	140-50-80/3.51/ND/ND	Inhibiteur calcique	ND	Hypertrophie de la media, épaissement de intima et lésions plexiformes	Décès
12 Noonan (7)	F	20 mois	ND	CIA opérée à 20 mois	ND	ND	ND	EPOPROSTENOL, TP 10 ans	ND	Hypertrophie de la media, épaissement de intima et lésions plexiformes	Décès
13 Noonan (7)	F	ND	ND	CIA 4 X 9 mm	ND	ND	ND	Liste TP	ND	Hypertrophie de la media, épaissement de intima et lésions plexiformes	Décès

Tableau 1 : Recueil national des patients présentant un syndrome de Noonan associé à une HTP (cas 1 à 6) et revue de la littérature (cas 7 à 13)

Figures

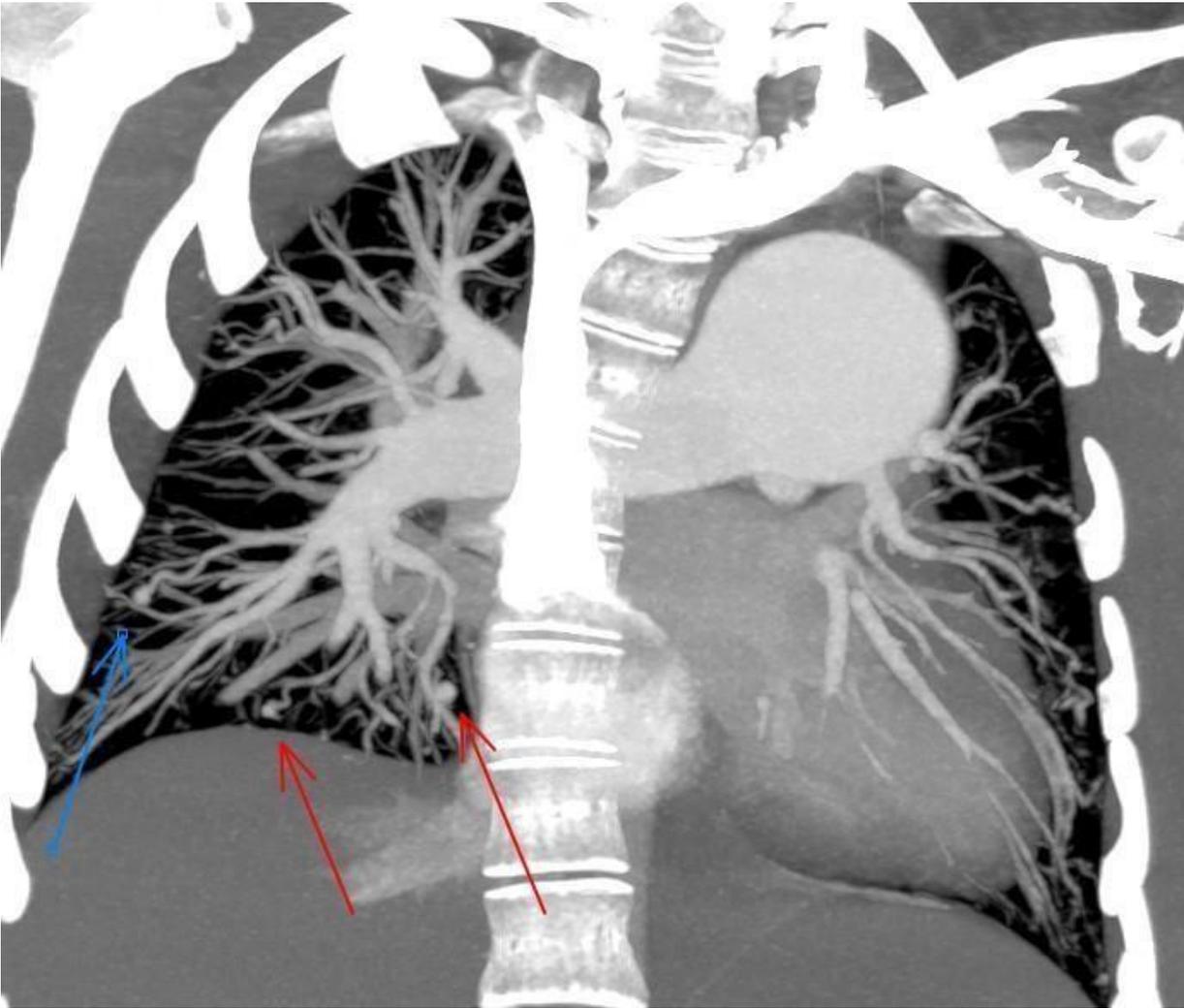


Figure 1 : angioscanner thoracique en coupe coronale d'une patiente atteinte de syndrome de Noonan montrant des dilatations anévrysmales des artères pulmonaires en distalité. Reconstruction en MIP

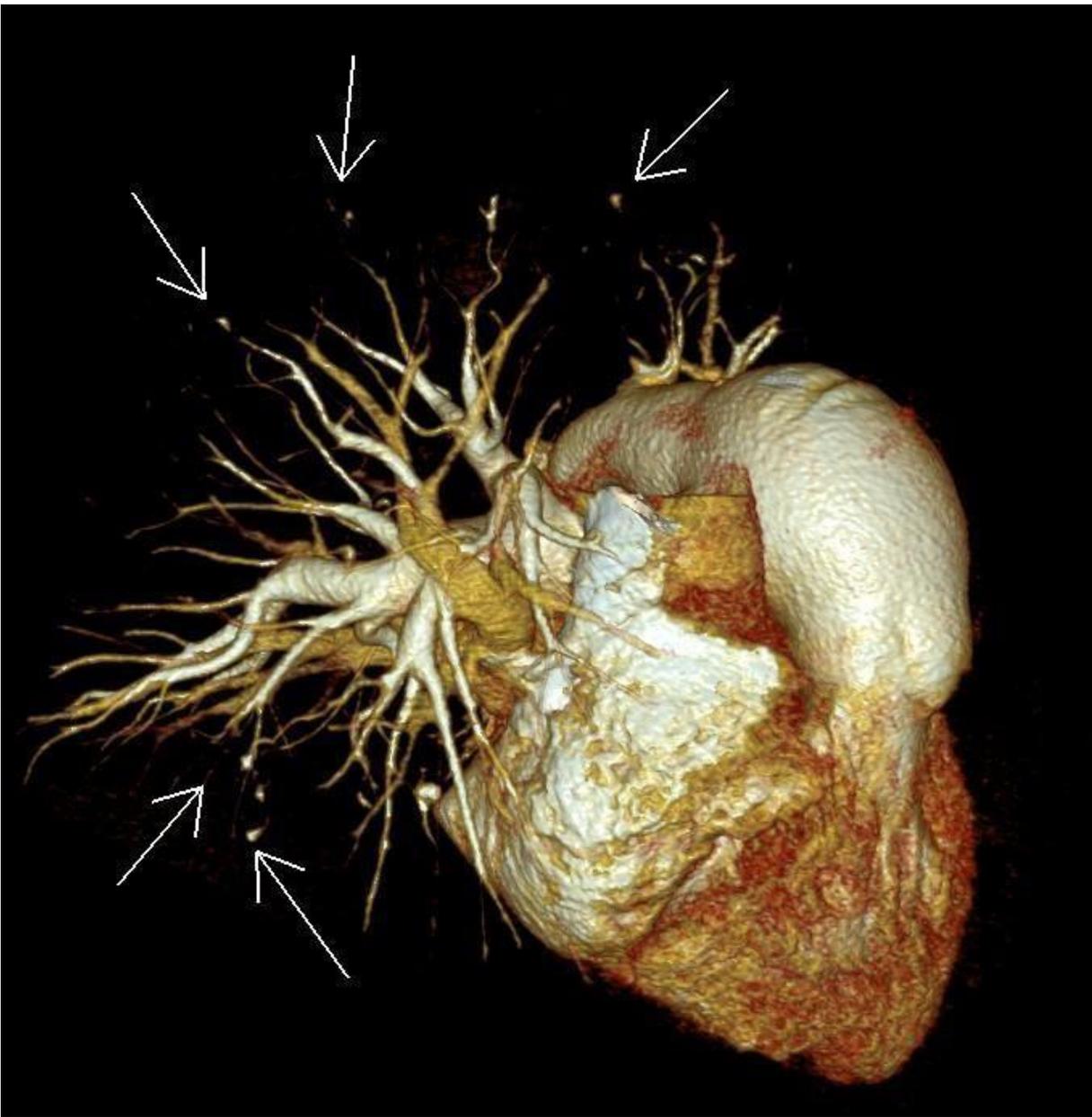


Figure 2 : angioscanner thoracique avec reconstruction cardiaque et de la vascularisation pulmonaire en VR 3 D d'une patiente atteinte de syndrome de Noonan. Les flèches montrent des dilatations anévrysmales des artères pulmonaires en distalité.



Figure 3 : Angiographie pulmonaire retrouvant des dilatations anévrysmales, en oblique antérieur gauche 5, inclinaison crâniale 10°

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized letter 'F' enclosed within a circle.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours Tours,
le**

Farges Mathieu

27 pages, 1 tableau, 3 figures

Introduction :

Le syndrome de Noonan est une maladie autosomique dominante en lien dans la moitié des cas avec une mutation sur le gène PTPN11 codant pour la protéine SHP2, régulatrice de la voie des RAS/MAPKinases. Il peut se compliquer de pathologies cardiaques de type cardiomyopathie hypertrophique, sténoses valvulaires pulmonaires et cardiopathies congénitales. Des cas moins fréquents d'hypertension pulmonaire ont également été décrits dans la littérature.

Méthodes :

Nous avons recueilli l'ensemble des cas déclarés d'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Noonan dans le réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire et implémenté des cas décrits dans la littérature.

Résultats :

Nous avons colligé six cas au niveau national et sept dans la littérature internationale. L'âge médian au diagnostic de l'hypertension pulmonaire était de 5,5 ans [0,01 ; 21]. Le sex ratio était de 7/6. La dyspnée était de stade III NYHA [II ; III]. Une cardiopathie congénitale était présente dans 10 cas. En médiane, la PAPm mesurée sur le cathétérisme cardiaque droit était de 55 mmHg [27-80], la Pcap de 7 mmHg [4-11], les RVP à 11,2 mmHg [7,5-19]. Le scanner thoracique mettait en évidence des anomalies parenchymateuses à type de verre dépoli ou de syndrome alvéolaire dans 3 cas et des anomalies vasculaires à type de microanévrisme des petites artères pulmonaires dans 2 cas. L'analyse génétique isolait des mutations PTPN11 chez 6/9 patients, SHOC2E chez 1/9 patient, et RAF1 chez 2/9 patients.

Des études anatomopathologiques étaient disponibles pour trois patients. Elles montraient des lésions de remodelage vasculaire pulmonaire des artères de petits calibres, typique de l'hypertension artérielle pulmonaire proliférante avec hypertrophie de la média, épaissement de l'intima et lésions plexiformes. Un patient avait bénéficié d'un traitement vasodilatateur pulmonaire spécifique simple et 5 patients d'un traitement combiné, 3 patients n'avaient pas reçu de traitement. L'évolution était le plus souvent défavorable, conduisant à l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire dans 3 cas et au décès chez 7 des 10 patients traités.

Conclusions :

Notre étude montre les particularités de l'hypertension pulmonaire survenant au cours du syndrome de Noonan qui sont l'apparition à un âge précoce, une relative résistance aux traitements spécifiques, une évolution rapidement défavorable chez une majorité de patients. Ces particularités pourraient être en lien avec une vasculopathie spécifique des petites artères pulmonaires.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse :	Docteur Pascal MAGRO
Membres du Jury :	Professeur Laurent PLANTIER
	Docteur Julie MANKIKIAN

Date de la soutenance : 25/10/2023