

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **La Dysplasie Fibromusculaire**

Analyse des caractéristiques des patients atteints de dysplasie fibromusculaire inclus dans la cohorte BEL-FMD

Auteur : Edouard Dekkers  
Promoteur : Pr. Alexandre Persu  
Présidente du Jury : Pr. Pascale Cornette  
Membres du Jury : Pr. Parla Astarci, Dr. Valentine Gillion  
Année académique 2019-2020  
Master en médecine à finalité spécialisée

## RÉSUMÉ

- Introduction

La Dysplasie Fibromusculaire (DFM) est une artériopathie non-athérosclérotique et non-inflammatoire qui atteint surtout les femmes, et provoque des sténoses, anévrismes, dissections ou tortuosités artérielles. On la subdivise en DFM focale (sténose unique) ou multifocale (“colliers de perles”). Sa prévalence est estimée à 4-5% des femmes. Souvent asymptomatique, elle peut entraîner céphalées et hypertension, mais aussi infarctus du myocarde, AVC, et hémorragies intracrâniennes. Elle touche surtout les artères rénales et cervicales (carotides et vertébrales). Sa physiopathologie reste méconnue. Son traitement, avant tout symptomatique, peut nécessiter une angioplastie transluminale. Elle semble associée aux Dissections Spontanées des Artères Coronaires (SCAD), qui provoquent des infarctus, principalement chez la femme jeune.

Suite à la publication de plusieurs registres de patients DFM, et aux progrès de la recherche, un consensus international est publié début 2019. En conséquence, d’autres pays, dont la Belgique, décident d’analyser les données de leurs propres cohortes de patients, ici BEL-FMD, pour comprendre davantage la DFM.

- Matériel et Méthodes

La cohorte BEL-FMD a été analysée en suivant les mêmes critères que les principales autres études (registres américain et européen). Elle comporte 243 patients, 198 avec une DFM, et 45 avec un SCAD. Ceux-ci proviennent de 8 centres hospitaliers universitaires belges ; ce mémoire en propose une étude transversale. Les analyses ont été classées en 8 groupes, 2 pour l’analyse globale des patients avec DFM et SCAD, et 6 qui comparent différents sous-groupes de patients. Tous les résultats ont été obtenus via les logiciels R et Excel.

- Résultats et Discussion

Citons 3 résultats frappants : On trouve 6 fois plus de dissections extra-coronaires chez les hommes (18,52%) que les femmes (2,9%) ( $p=0,05$ ), mais rien de tel pour les SCAD. Ces deux processus auraient-ils une base physiopathologique différente ? Aussi les patients avec un ou plusieurs anévrisme(s) développent plus fréquemment une atteinte multifocale (93,7% vs 81,5%,  $p=0,03$ ), et multi-vaisseaux (49,2% vs 31,1% ( $p=0,01$ )) que les autres, et le lien apparaît à chaque fois entre ces trois paramètres. Un facteur biologique, tel que la lysophosphatidylcholine, pourrait-il expliquer cette association, et être à l’origine d’une version plus “étendue” ? Enfin, un résultat retrouvé dans la littérature : la DFM focale est découverte plus tôt ( $40,9 \pm 12,5$  ans vs  $56,6 \pm 12,6$  ( $p < 0,001$ )), et est associée à plus d’hypertension que la multifocale (72,4 % vs 38,5 % ( $p < 0,001$ )). La physiopathologie de ces deux formes est-elle la même ? Dans l’ensemble, la majorité de nos résultats confirment ceux du consensus, notamment pour les formes focales / multifocales, le lien entre hommes et dissections. En outre, ce mémoire ouvre de nombreuses pistes de recherche, et rappelle l’importance du dépistage ciblé de la DFM, notamment chez la population jeune et hypertendue.

## SUMMARY

- Introduction

Fibromuscular Dysplasia (FMD) is a non-atherosclerotic and non-inflammatory arteriopathy that affects mostly women, and may result in stenotic lesions, aneurysms, dissections or arterial tortuosities. It is classified as focal FMD (one single stenosis) or multifocal (“string-of-beads” aspect). FMD may affect 4-5% of women. Often asymptomatic, it can manifest as headache or hypertension, but also myocardial infarction, stroke, and intracranial hemorrhage. It affects mainly the renal, carotid and vertebral arteries. Its treatment is symptomatic, but may require transluminal angioplasty. Its pathophysiology remains obscure. There is evidence in favor of an association with Spontaneous Dissections of Coronary Arteries (SCAD), an under-diagnosed cause of infarction, particularly in young women. After the publication of several FMD patient registries, an international consensus has appeared in January 2019. In the wake of these initiatives, other countries, including Belgium, decided to analyze the data of their own patient cohorts, known as BEL-FMD, to advance research on DFM.

- Materials and Methods

The BEL-FMD cohort was analyzed according to the same criteria as the main other studies, namely the American and European registries. It includes 243 patients, 198 with FMD, and 45 with SCAD. These patients come from 8 Belgian university hospitals. This memory proposes a transversal study. The analyzes were classified into 8 groups, 2 for overall analysis of patients with DFM and SCAD, and 6 which compare different patient subtypes. All results were obtained via R and Excel software.

- Results and Discussion

Let us cite 3 results : there are 6 times more extra-coronary dissections in men (18.52%) than women (2.9%) ( $p=0,05$ ) ; however, no such difference is observed for SCADs. Do these two processes have a different pathophysiological basis ? Also, we note that patients with an aneurysm more often develop multifocal (93.7% vs 81.5%,  $p=0,03$ ), and multi-vessel FMD (49.2% vs 31.1%,  $p=0,01$ ) than the others, and one link seems to appear everytime between these three parameters. Could a biological factor, such as lysophosphatidylcholine, explain this association, and be at the origin of a more widespread version of the disease ? Finally, a result in agreement with the literature : focal FMD is discovered earlier ( $40.9 \pm 12,5$  years vs  $56.6 \pm 12,6$  ( $p < 0,001$ )), is associated with more hypertension (72.4% vs 38.5% ( $p < 0,001$ )), than multifocal FMD. Is the pathophysiology of these two forms the same ? Overall, most of our results confirm those of the international consensus, for example differences between focal and multifocal FMD, and the link between men and dissections... Moreover, this memory opens up many avenues of research, and shows the importance of targeted screening for DFM especially in the young and hypertensive population.

## I. INTRODUCTION

### A. Définitions

La dysplasie fibromusculaire (DFM) est une maladie idiopathique, segmentaire, non-athéromateuse et non-inflammatoire de la paroi musculaire des artères, caractérisée par une prolifération cellulaire anormale, et entraînant des sténoses, anévrismes, occlusions ou dissections des artères de moyen ou petit calibre<sup>12</sup>. Elle est classée par angiographie en deux sous-types, multifocale (succession de sténoses et anévrismes) et focale (une seule sténose) ; elle comprend aussi les dissections artérielles, les anévrismes et les tortuosités. La forme multifocale correspond à l'image typique des artères en "collier de perles". La DFM atteint le plus souvent les artères rénales, les carotides extra-crâniennes et les artères vertébrales, mais a été décrite dans presque tous les lits vasculaires (artères viscérales, coronaires ou des membres). L'atteinte de plusieurs vaisseaux est fréquente (50-60%). Cette atteinte peut être symptomatique ou non, avoir un impact sur l'hémodynamique (cause d'hypertension artérielle (HTA)) ou non ; elle peut enfin se manifester par des complications sévères qui dépendent de la localisation des lésions (dissection artérielle, hémorragie mésentérique, AVC, infarctus rénal...).

Le diagnostic de DFM nécessite d'exclure d'autres pathologies vasculaires, plus fréquentes, comme l'athéromatose, les spasmes artériels, ou encore des maladies inflammatoires dont il sera discuté plus tard.

La DFM était initialement considérée comme rare, localisée, et à l'origine d'hypertension rénovasculaire chez des jeunes femmes ; les recherches des 25 dernières années en ont totalement changé la conception. La DFM est bien plus fréquente qu'imaginé auparavant, surtout pour les formes asymptomatiques, sa moyenne d'âge excède les 50 ans, et elle dispose d'un caractère quasi systémique, car plus de la moitié des patients (jusqu'à 66,3%)<sup>2</sup> sont touchés dans deux lits vasculaires ou davantage (DFM multi-vaisseaux). Enfin, la maladie serait familiale dans 5% des cas tout au plus<sup>12</sup>.

La prévalence de la dysplasie fibromusculaire dans la population générale est cependant mal connue, du fait des nombreux cas asymptomatiques, ou seulement traités pour hypertension ; elle avoisinerait les 3-4% de la population générale, selon une étude sur les donneurs de rein<sup>6</sup>, et 5,8% chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire<sup>12</sup>. Le dernier consensus international (2019) conclut même que la prévalence est inconnue, car trop de cas sont asymptomatiques.

Entre 80 et 90 % des patients atteints sont des femmes. On retrouve une lésion artérielle rénale chez 75 % des patients atteints de DFM<sup>2,4</sup>. Le cas typique du patient avec DFM rénale est donc une femme d'âge moyen, blanche, avec hypertension et, dans 90% des cas, une atteinte multifocale<sup>12</sup>. L'hypertension est dès lors la présentation la plus fréquente de la DFM rénale. Mais le pronostic peut être sombre, allant de l'HTA sévère, à des infarctus ischémiques ou hémorragiques, voire, rarement, à des insuffisances rénales terminales.

Les hommes, plus rarement atteints, développent en général une forme plus agressive, plus souvent de

type " focale", avec une prévalence double d'anévrismes et de dissections artérielles. Ils sont surtout touchés au niveau rénal et viscéral.

La présentation angiographique détermine la symptomatologie, mais aussi le profil évolutif, avec davantage de guérisons de l'HTA en cas d'atteinte focale. Le traitement de choix, après la thérapie médicamenteuse, est l'angioplastie transluminale. Ainsi, la prise en charge chirurgicale des DFM est devenue beaucoup plus rare, et réservée aux cas compliqués. En conséquence, les critères anatomopathologiques ne sont plus utilisés, ni applicables en l'absence de tissu disponible.

## B. Historique et anatomopathologie

La DFM a été décrite pour la première fois par Leadbetter et Burkland en 1938 ; le diagnostic était anatomopathologique. Elle est liée à une prolifération des cellules musculaires lisses et à une fibrose tissulaire. Cette maladie avait été subdivisée selon des critères anatomopathologiques et angiographiques en plusieurs catégories :

- *DFM intimale* (10 %) : Distribution irrégulière de cellules mésenchymateuses dans le tissu conjonctif sous-endothélial, avec fragmentation de la limitante élastique interne.
- *DFM médiale* (80-90 %) : Dépôts homogènes de tissu élastique, avec alternance de sténoses multiples et de segments dilatés (anévrismaux). Préservation de la limitante élastique interne. Aspect angiographique en "collier de perles".
- *DFM adventitielle* (< 5 %) : Hypertrophie du tissu conjonctif au niveau de la jonction média-adventice.

## C. Éléments permettant d'évoquer le diagnostic de dysplasie fibromusculaire

Les signes ou symptômes qui caractérisent la DFM sont aspécifiques, multiples et variés ; selon les recommandations du dernier consensus, il est nécessaire de réaliser en leur présence une évaluation radiologique des artères rénales et/ou cervico-cérébrales.

Ce qui doit alerter, et mener au dépistage de DFM rénale, ce sont l'HTA importante avant 30 ans, spécialement chez les femmes, résistante (c'est-à-dire persistant malgré la prise de 3 antihypertenseurs, dont un diurétique), maligne ou de grade 3 (> 180/110 mmHg) ; en outre, il faut y songer devant un petit rein unilatéral (sans anomalie urologique connue), un souffle abdominal hors contexte d'athérosclérose, une suspicion d'infarctus ou de dissection du rein, ou encore une DFM connue dans un autre territoire.

Quant aux artères cérébrovasculaires (carotides et vertébrales), les céphalées, les migraines sévères ou chroniques, les acouphènes pulsatiles, les vertiges et étourdissements, les souffles cervicaux, les déficits neurologiques focaux (e.g. Syndrome de Claude-Bernard-Horner, avec énoptalmie, ptose et myosis ipsilatéraux)

ou la survenue d'une complication vasculaire (AVC, AIT, dissection ou anévrisme artériel, hémorragie méningée ou amaurose) sont autant d'indices d'une plausible DFM locale. Par exemple, dans le registre américain, les présentations initiales de la DFM étaient dans 52,4 % des cas des céphalées, et pour 27,5 %, des acouphènes, signes hautement aspécifiques... 5,6 % des patients étaient même asymptomatiques<sup>4</sup>.

#### D. Classification et facteurs pronostiques des dysplasies fibromusculaires

Les lésions artérielles de DFM doivent être classées selon leur apparence angiographique en *DFM focale* ou *DFM multifocale*. La forme focale (une simple sténose) peut apparaître n'importe où dans l'artère, alors que la forme multifocale, alternant les zones de sténoses et d'anévrismes (en "collier de perles"), apparaît, elle, dans les portions moyenne et distale des artères (Figure 1).

Cependant la DFM se manifeste aussi sous forme d'anévrismes, dissections et tortuosités artérielles. La tortuosité, spécifique à la carotide interne, a été décrite comme une entité à part dans les portions moyenne à distale de l'artère, et est causée par une élongation du vaisseau. En "courbe en S", elle a été identifiée par écho-Doppler chez 32% des patients atteints de DFM (rénale, carotidienne ou vertébrale), soit 10 fois plus que dans la population générale<sup>21</sup>. Elle a aussi été trouvée dans d'autres lits vasculaires, dont les coronaires. Il a été démontré qu'il existe une incidence plus élevée de dissection spontanée des artères coronaires (SCAD) chez les patients présentant un haut score de tortuosité coronaire<sup>31</sup>.

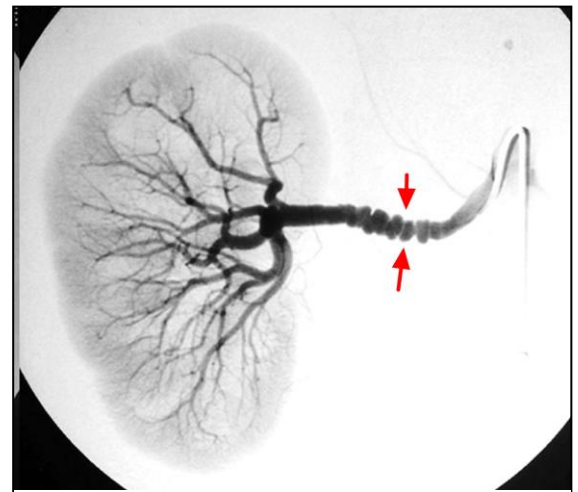


Figure 1 : DFM Multifocale Rénale

La présentation clinique et le pronostic diffèrent selon l'atteinte focale ou multifocale. Déjà dans une étude de 2012 (Savard et al.)<sup>14</sup>, on voit qu'en cas d'atteinte focale (Figure 2), les patients sont plus jeunes au

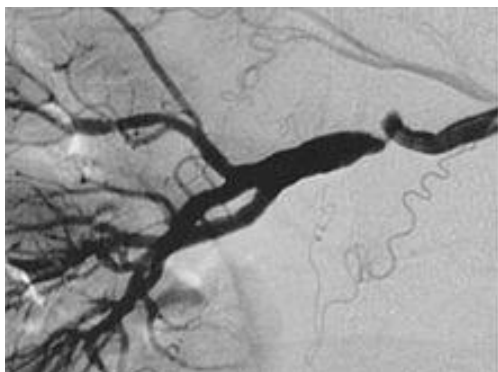


Figure 2 : DFM Focale Rénale

moment du diagnostic (30 vs 49 ans), avec une HTA plus sévère (+10 mmHg) ; ils ont plus souvent reçu un geste de revascularisation (que ceux du groupe multifocal) (90 % vs 35 %) et en ont tiré un plus grand bénéfice (diminution majeure de la tension artérielle systolique (TAs) et du nombre d'anti-HTA). Après revascularisation, l'HTA n'a plus nécessité de traitement complémentaire chez 54 % des patients avec atteinte focale, contre 26 % des patients avec atteinte multifocale. Toutefois, le meilleur taux de guérison de l'HTA dans les atteintes focales est probablement aussi lié à plusieurs phénomènes (plus

jeunes, histoire moins longue d'HTA, etc.).

Si cette classification focale / multifocale semble pragmatique et efficace à l'ère de l'angioplastie, elle sera peut-être appelée à évoluer, en atteste un case-report d'une patiente de 34 ans présentant deux aspects angiographiques de la maladie<sup>28</sup>. Nous y reviendrons plus loin...

#### E. Confirmation du diagnostic de dysplasie fibromusculaire

Pour établir le diagnostic de DFM, il faut au minimum une lésion artérielle, focale ou multifocale. La présence seule d'anévrisme, de dissection ou de tortuosité ne suffit pas à poser le diagnostic. Par ailleurs, si le diagnostic est établi, l'existence d'anévrisme, de dissection ou de tortuosité dans un autre lit vasculaire suffit pour considérer la DFM comme une *atteinte multi-vaisseaux* (« simple vaisseau » si ces lésions occupent le même lit vasculaire).

##### ➤ Atteinte Rénale :

En cas de suspicion de DFM rénale, le CT-Angioscanner (CTA) est la méthode diagnostique de choix. L'alternative est l'IRM avec injection de produit de contraste (MRA), notamment en cas d'insuffisance rénale ou d'allergie à l'iode. Le CTA présente une meilleure résolution spatiale, notamment pour les lésions distales, et révèle mieux les calcifications. La MRA semble plus sensible pour détecter les lésions en "collier de perles" que les sténoses focales. Tous deux permettent de visualiser précisément les dissections, les anévrismes et les infarctus rénaux qui compliquent les dissections.

L'échographie-Doppler peut être utilisée en première ligne, mais seulement pour la DFM rénale, et uniquement dans les centres experts dans l'usage du Doppler pour la DFM. Elle permet de détecter une augmentation de vitesse ou des turbulences du flux sanguin, spécialement dans les portions moyennes et distales de l'artère atteinte, mais aussi un aspect tortueux du vaisseau. Elle offre la possibilité de mesurer l'index de résistance des vaisseaux rénaux, outil pronostique au bon contrôle de l'HTA. En revanche, le Doppler ne permet pas de quantifier le degré des sténoses des atteintes multifocales. Et il perd en sensibilité pour l'analyse des branches terminales de l'artère, ou pour détecter les anévrismes du parenchyme rénal.

Le gold-standard reste l'angiographie au cathéter (voir Figures 1 & 2) : C'est l'examen le plus sensible pour visualiser l'artère rénale et ses branches. Elle permet en outre, par la mesure des pressions, d'évaluer le caractère hémodynamiquement significatif d'une lésion, ce dont sont incapables les MRA et CTA. Cela dit, l'angiographie ne sera pratiquée que lorsqu'elle change la prise en charge du patient, en particulier quand on envisage une revascularisation. Le produit de contraste est en effet toxique pour les reins.

##### ➤ Atteinte Cérébrovasculaire :

Les études les plus récentes estiment la DFM cérébrovasculaire comme aussi fréquente que la DFM rénale<sup>2,4</sup>. Le manque de spécificité des symptômes constitue un vrai challenge : en effet, 25% de la population

générale féminine rapportent des plaintes de type migraine au cours de leur vie... De plus, la principale présentation de DFM intracrânienne est l'anévrisme non-rompu (12,9% des femmes en présentent dans le US DFM Registry). Aussi, quel que soit la localisation initiale, les patients avec une DFM doivent être dépistés d'anévrismes intracrâniens, par CTA ou MRA. Un examen négatif devra être répété après quelques années. Rappelons qu'il est recommandé de rechercher une atteinte rénale chez tous patients avec une lésion cervico-carotidienne, surtout en présence d'hypertension artérielle.

Pour les DFM cérébrovasculaires, le CTA ou la MRA sont utilisées en première ligne, selon les ressources locales et l'expérience du centre, sans que la littérature ne recommande un examen en particulier. Rarement, l'écho-Doppler est utilisé pour examiner les carotides, quand le centre dispose d'une expertise de son usage pour la DFM (pas en première ligne) ; mais il ne suffit pas pour examiner la carotide interne distale, les artères vertébrales et intracrâniennes. Il pourra toutefois être utile au suivi des patients avec DFM des carotides.

Ici aussi, le gold standard reste le cathétérisme, utilisé dans les cas complexes nécessitant une intervention (traitement d'anévrisme ou de pseudo-anévrisme, de dissection ou de symptômes neurologiques unilatéraux persistant malgré un traitement médical dans un contexte de sténose).

➤ Les autres localisations :

Les artères viscérales touchées sont le tronc cœliaque, les artères splénique et hépatique, les mésentériques supérieure et inférieure. Leur atteinte concerne environ 18%<sup>2,4,12</sup> des patients, et, lorsqu'elle est symptomatique, se manifeste par une douleur abdominale post-prandiale, une ischémie mésentérique, des anévrismes et dissections, ou des souffles abdominaux.

Les atteintes de DFM des membres supérieurs représentent 15,9% des patients (US DFM Registry). Elles touchent le plus souvent l'artère brachiale, de manière multifocale et bilatérale. Les symptômes possibles sont de l'ischémie (doigts et mains), des embolies, de la claudication, des paresthésies, ou encore un syndrome de Raynaud. On retiendra toutefois que les atteintes des membres sont fréquemment asymptomatiques.

Les atteintes de DFM des extrémités inférieures sont le plus souvent multifocales et bilatérales, et incluent ordinairement les iliaques externes. Elles représentent entre 7,6% (ARCADIA-POL) et 14,7% (ARCADIA) des patients. On y trouve parfois des anévrismes ou dissections. Les symptômes évocateurs sont une claudication, et rarement des ischémies des orteils ou des pieds.

Pour conclure, quel que soit le site initial de l'atteinte vasculaire, les patients atteints de DFM doivent se faire examiner tous les vaisseaux, du cerveau au pelvis, pour chercher d'autres sites de DFM, d'éventuels anévrismes occultes (e.g. intracrâniens) et des dissections. Au moins une fois, idéalement par CTA ou MRA, mais l'écho-Doppler peut être utilisé, dans les mêmes conditions que pour les artères rénales et cérébrovasculaires.

➤ Dissection spontanée des artères coronaires (SCAD)<sup>12, 15, 16, 17, 19 20</sup> :

La dissection spontanée des artères coronaires (SCAD) est une cause rare d'infarctus aigu du myocarde, touchant principalement les femmes (>90%), dans 10% des cas lors de la grossesse. Les SCADs représentent 10-25% des infarctus du myocarde chez les femmes de moins de 50 ans, et 50% en post-partum. Ici, la cause n'est pas un embolie, mais la compression de la vraie lumière par une fausse, créée dans la paroi (Figure 3). Les patientes ayant présenté un SCAD ont fréquemment des atteintes de DFM multifocale des vaisseaux extra-coronaires (40-80%). La question est de savoir si la DFM et le SCAD sont des manifestations de la même maladie, et si la survenue d'une dissection coronaire spontanée résulte de l'existence

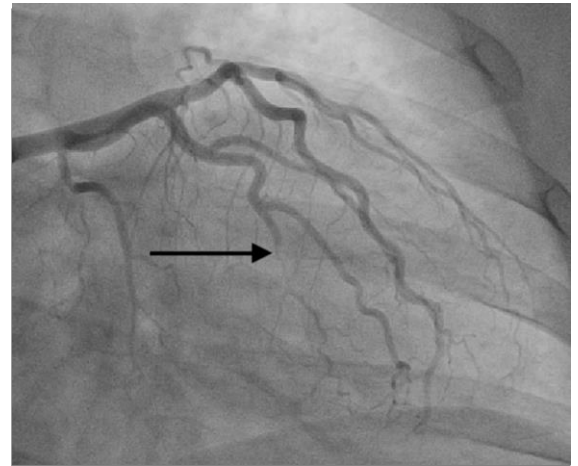


Figure 3 : SCAD

d'une DFM coronaire sous-jacente, même en l'absence de lésions de DFM dans d'autres lits vasculaires.

Quoiqu'il en soit, pour les patients ayant subi un SCAD, une évaluation de tous les vaisseaux, du cerveau au pelvis, est préconisée, par les mêmes examens, pour rechercher d'autres anomalies des artères, en particulier une DFM.

➤ **Diagnostiques différentiels :**

En termes de maladies des artères, et non de présentation symptomatique, le principal diagnostic différentiel de la DFM est la maladie athéromateuse. Cependant, en cas d'athérome, les lésions rénales touchent essentiellement la portion proximale de l'artère et surviennent chez des patients plus âgés, présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires.

Les maladies pouvant être confondues avec les DFM multifocales sont peu nombreuses, essentiellement la médiolyse systémique artérielle, les spasmes artériels (notamment chez les consommateurs d'ergotamine), les "standing waves", ondes provenant de la mise en place de cathéter, ou encore les artefacts d'imagerie.

Celles qui constituent le diagnostic différentiel de la DFM focale sont l'athérosclérose, les vascularites des gros et moyens vaisseaux (Takayasu), d'autres maladies primitives du tissu conjonctif (Marfan, Ehlers-Danlos, neurofibromatose de type 1) et les syndromes de Williams et d'Alagille.

Dans l'ensemble, pour la forme multifocale, l'aspect typique en "collier de perles" est presque pathognomonique, et pour la forme focale, hormis quelques raretés, le diagnostic différentiel principal est une forme localisée d'athéromatose.

➤ **Pistes diagnostiques :**

L'échotracking permet d'évaluer la paroi artérielle et peut mettre en évidence un aspect en "triple signal" propre à la DFM<sup>32</sup> : Les artères normales ont une échostructure en double ligne, la première représentant l'interface sang-intima, et la seconde, l'interface media-adventice. On trouve par contre 3 lignes dans les artères avec DFM, ce triple signal est 7 fois plus fréquent qu'à la normale. Il peut donc apparaître dans la population

générale, parfois chez des patients obèses et âgés, voire en cas de simple HTA... A l'avenir, avec le développement de l'échographie haute définition, le triple signal pourrait être utilisé à titre diagnostique.

Pareillement, il n'existe pour le moment pas de test génétique spécifique de la DFM. Dans l'attente de découvertes génétiques, les proches d'un patient avec DFM qui présentent des symptômes ou des signes évoquant la maladie doivent seulement recourir à un examen clinique et une évaluation par imagerie des vaisseaux potentiellement atteints.

#### F. Physiopathologie des dysplasies fibromusculaires

Les causes de la DFM demeurent globalement inconnues. Le tabagisme a été évoqué, comme les hormones féminines ; cependant, aucune influence de la contraception orale ni de la grossesse n'a été rapportée. Une récente étude histologique<sup>33</sup> suggère une expression plus intense des récepteurs à la progestérone dans le noyau des cellules musculaires lisses des artères atteintes, comparé aux cas contrôles. On a aussi retrouvé des taux de sécrétion augmentés de TGF- $\beta$ 1 et TGF- $\beta$ 2<sup>12,29</sup> chez les patients atteints.

Le tabac a été identifié comme un facteur pathogène de la DFM : Les patients atteints de DFM qui présentent une histoire de tabagisme, active ou antérieure, ont été diagnostiqués de leurs hypertension et DFM plus tôt ; ils sont susceptibles de développer une forme plus agressive de la maladie (HTA plus précoce, plus forte nécessité d'intervention rénale, asymétrie rénale et anévrismes plus fréquents (US FMD Registry)). Cependant, fumer n'est pas un facteur prérequis pour développer une DFM<sup>4,12</sup>.

Une susceptibilité génétique est probable, car 1,3 à 7,3% des patients ont un proche atteint de DFM. L'identification récente d'un *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) sur le locus du gène *phosphatase et régulateur de l'actine 1 (PHACTR1)*<sup>34</sup>, qui présente un odds-ratio de 1,4 pour la DFM, a apporté la première évidence de base génétique et d'héritabilité pour la maladie. Il influence l'activité de transcription de l'endothéline 1, et augmente l'expression de fibroblastes; il augmente le risque d'hypertension, de migraines et de dissections, mais confère une protection contre l'athérosclérose. Par ailleurs, cette découverte fait pour la première fois le lien entre la DFM et d'autres pathologies neurovasculaires et cardiovasculaires. Cependant, le faible nombre de documents généalogiques bien caractérisés, la pénétrance incomplète (environ 0,5), et le sous-diagnostic de DFM ont mis à mal les études familiales traditionnelles.

#### G. Prise en charge thérapeutique des dysplasies fibromusculaires

##### ➤ Règles Hygiéno-diététiques et thérapie médicamenteuse

Le traitement de la DFM repose avant tout sur l'arrêt du tabac, et une thérapie par anti-plaquettes (e.g. Aspirine 75-100 mg / jour), pour tous les patients.

Pour l'HTA, on proposera des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II, voire des  $\beta$ -bloquants. Ceux-ci soulagent bien les migraines, en plus des règles hygiéno-diététiques. On évitera les agents vasoconstricteurs (triptans, ergotamine).

#### ➤ Traitements interventionnels

En cas de DFM rénale, seuls les patients symptomatiques seront revascularisés (HTA récente, résistante au traitement, ou encore altération de la fonction rénale). Une angioplastie au cathéter est prévue en cas de gradient de pression entre l'aorte et l'artère rénale supérieur à 10%. Le gold-standard est l'angioplastie seule, (le stent est à éviter), et la chirurgie est n'est utile qu'aux cas complexes. Les atteintes focales répondent mieux à l'angioplastie que les atteintes multifocales. Après l'angioplastie, on prescrit de l'aspirine 75-100 mg par jour au long terme, et parfois un anti-plaquettes pendant 4-6 semaines.

Pour les dissections, la prise en charge est la même, une anticoagulation de 3-6 mois, suivie d'antiagrégants plaquettaires au long terme, avec, rarement, une revascularisation (avec stent).

Les patients avec un anévrisme rénal ou viscéral doivent être suivis, leur hypertension contrôlée, et le tabac, arrêté. Si la taille est > 2 cm, on prépare une intervention (sauf en cas de grossesse, où l'on intervient même en-dessous de 2 cm) : elle sera de type embolisation, stenting, voire chirurgicale.

Pour les DFM carotidiennes, il ne faut traiter que les lésions symptomatiques (ischémies hémisphérique ou rétinienne malgré les antiagrégants).

Pour les dissections artérielles cervicales, un traitement par anticoagulant ou anti-plaquettes suffit en général, parfois complété par une thrombolyse IV ou une thrombectomie mécanique. Souvent, la thérapie antiplaquettaire est prolongée au long terme. Le stent n'est réservé qu'aux cas d'ischémie persistante malgré un traitement médical, d'occlusion ou de sténose sévère.

Pour ce qui est des anévrismes intracrâniens non-rompus (qu'il faut dépister), la prise en charge dépend du risque de rupture, de l'espérance de vie, du risque de complications du traitement, et du niveau d'anxiété provoqué par cet anévrisme chez patient. On traite les patients symptomatiques, ou asymptomatiques avec un anévrisme > 5 mm (chez les moins de 60 ans), ou > 10 mm (chez les moins de 70 ans). Ce sera une embolisation endovasculaire, ou un clip chirurgical.

#### ➤ Suivi

Les patients avec DFM doivent bénéficier d'un suivi chaque année : il comprend un examen clinique, une évaluation de la fonction rénale (dosage de la créatinine, de l'urée et du potassium plasmatiques), et une imagerie (au choix du centre hospitalier). Adapté à chaque patient, il inclut le monitoring des anévrismes et dissections, et le suivi des revascularisations et les imageries locales.

Ajoutons qu'une attention particulière sera accordée aux grossesses sous DFM, qui doivent être précédées d'un bilan vasculaire complet, et étroitement suivies.

## H. FMD-Belgium et autres initiatives internationales

En 2014, et indépendamment, sont écrits les premiers consensus sur la DFM en Europe et aux Etats-Unis. Ces documents concourent à éveiller les consciences sur la maladie, à maximiser son dépistage, et à harmoniser sa prise en charge. Mais de nombreuses découvertes scientifiques y succèdent, comme la découverte de locus et de biomarqueurs responsables, ou un meilleur discernement des différents phénotypes de la DFM, et ces traités de 2014 se retrouvent vite partiellement dépassés. Aussi, quoique similaires pour l'essentiel, ils variaient légèrement en termes de classifications, de prise en charge médicale ou encore de modalités d'imagerie.

Pour pallier à ces différences, la European Society of Hypertension (ESH) et la Society for Vascular Medicine (SVM) américaine prennent l'initiative d'un nouveau *consensus international*, fondé sur les rapports américains et européens, ainsi que sur les symposia tenus à Cleveland (Ohio, USA), et Bruxelles (Février 2018). Ce dernier, paru en Janvier 2019, présente les nouvelles découvertes, résume les initiatives de recherche internationale et regroupe les avis d'experts pour proposer une approche globale sur les causes, l'approche diagnostique et la prise en charge de la DFM.

La "Belgian Fibromuscular Dysplasia Initiative" coordonnée par les professeurs Persu (UCL) et Van der Niepen (VUB), est une initiative nationale visant à focaliser l'attention et en apprendre davantage sur la maladie, ainsi qu'à développer la recherche. Depuis sa fondation en 2015, plusieurs meetings ont été réalisés, mêlant des experts nationaux et étrangers, en collaboration avec l'association de patients FMD-Be ([www.fmd-be.be](http://www.fmd-be.be)). L'organisation est à la source du registre BEL-FMD, une cohorte belge de patients atteints de DFM ou SCAD, associée à une biobanque ADN/ARN. Cette cohorte est en lien avec le projet européen sur la DFM.

C'est le registre BEL-FMD qui sera au cœur de ce mémoire : une cohorte de 243 patients, 198 analysés pour une DFM, et 45 qui ont présenté un SCAD. L'analyse de leurs caractéristiques propres, et les comparaisons de multiples groupes, selon l'atteinte focale / multifocale, simple vaisseau / multi-vaisseaux, homme / femme, avec ou sans anévrisme, avec ou sans dissection, seront au cœur de ce MRC. Le fil rouge suivi pour ce travail est donc la recherche de différences entre ces multiples groupes, qu'elles soient des manifestations concordant avec les découvertes préalablement faites sur la maladie, ou des nouveautés propres à la cohorte belge. A chaque fois, une vingtaine de paramètres seront utilisés pour comparer chaque groupe, mais ceci sera détaillé dans la partie "Matériel et Méthodes". Dans un second temps, nous évaluerons nos résultats en les comparant à ceux d'autres études de référence parues sur le sujet, tels que le registre américain (n = 1885) et européen (n = 609), mais aussi d'autres, du monde entier. Ce travail a donc comme objectif un élargissement du savoir global sur la DFM, dans l'esprit du dernier consensus.

## II. MATERIEL & METHODES

Ce mémoire propose une étude transversale des patients du registre BEL-FMD. Celui-ci est composé de 243 patients : 198 enrôlés pour leur DFM, et 45 pour un SCAD. Tous proviennent de 8 centres hospitaliers universitaires belges.

Parmi les 243, 85 patients viennent des hôpitaux de l'Université Catholique de Louvain (67 DFM & 18 SCAD), 42 de la Vrije Universiteit Brussel (uniquement DFM), 29 de l'Université Libre de Bruxelles (uniquement DFM), 25 de l'Université d'Anvers (10 DFM & 15 SCAD), 24 de l'Université de Gand (19 DFM & 5 SCAD), 24 de l'Université de Liège (21 DFM & 3 SCAD), 12 de la Katholieke Universiteit Leuven (8 DFM & 4 SCAD), et 2 du GZA d'Anvers (uniquement DFM). Notons que l'UCLouvain a reçu des patients en provenance du Grand Hôpital de Charleroi, du Centre Hospitalier Ambroise Paré de Mons, et du CHIREC.

Les analyses effectuées chez ces patients ont été regroupées en 8 ensembles, chacun traitant d'une problématique propre. Les deux premiers analysent les caractéristiques générales des 198 patients avec DFM pour l'un, et celles des 45 patients avec SCAD pour l'autre. Le troisième rapporte la comparaison des paramètres des deux premiers tableaux, à savoir la confrontation DFM versus SCAD. Les cinq suivants sont des comparaisons entre les multiples patients DFM, avec atteinte focale versus multifocale (n°4), avec atteinte simple vaisseau ou multi-vaisseaux (n°5), les hommes versus les femmes (n°6), les patients avec et sans anévrisme (n°7), et ceux avec ou sans dissection artérielle (n°8). Rappelons que la DFM focale est définie comme la présence d'une seule courte sténose sur un vaisseau, et la DFM multifocale comme l'alternance de sténoses et de dilatations, réalisant l'aspect typique en collier de perles, ou pile d'assiettes ; de même, la DFM multi-vaisseaux est définie comme soit l'atteinte de DFM de lits vasculaires différents ou plus, soit l'atteinte de DFM d'au minimum un vaisseau, à laquelle s'ajoute un ou plusieurs anévrisme(s) ou dissection(s) dans un autre domaine.

Pour les deux premiers tableaux, reprenant les caractéristiques propres des patients avec DFM ou SCAD, les paramètres évalués sont nombreux : l'âge au diagnostic, le ratio hommes / femmes, la proportion de Caucasiens, les tensions artérielles systolique et diastolique moyennes, la prévalence d'hypertension, l'âge au diagnostic d'hypertension, le nombre médian de médicaments antihypertenseurs, le pourcentage de fumeurs, le BMI et la filtration glomérulaire estimée par la formule CKD-EPI. S'y ajoutent la présentation initiale de la maladie, avec en pourcentage, ceux chez qui la maladie s'est manifestée sous forme d'hypertension, de présentation neurologique, comme un AVC, un AIT, une hémorragie subarachnoïdienne, un syndrome de Claude-Bernard-Horner, ou d'autres symptômes, incluant les céphalées, les acouphènes et les découvertes fortuites. De plus, on analyse les pourcentages de lésions multifocales, d'athérosclérose coexistante et de lésions multi-vaisseaux. Viennent ensuite les proportions d'atteinte des différentes artères trouvées en fonction des artères examinées par imagerie (lits vasculaires rénaux, cérébrovasculaires, viscéraux et membres inférieurs). Enfin ont été relevés le pourcentage de patients avec au minimum un anévrisme, au minimum une dissection, au minimum un traitement de revascularisation, et ceux qui ont une histoire familiale de DFM.

Pour les tableaux comparatifs, sont analysés suivant la même structure : l'âge au diagnostic de DFM, la répartition des sexes, la prévalence et l'âge au diagnostic de l'hypertension, le nombre médian de médicaments antihypertenseurs, le taux de fumeurs actuels, la filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI, ainsi que la prévalence de céphalées, d'acouphènes, d'AVC, d'AIT, d'hémorragie sous arachnoïdienne, d'atteintes multifocale et multi-vaisseaux, et de lésions athérosclérotiques coexistantes. Enfin sont rapportés la proportion de patients avec au minimum un anévrisme, au minimum une dissection, au minimum un traitement par revascularisation et ceux qui ont une histoire familiale de DFM.

Tous les résultats ont été obtenus sur base des logiciels Excel Online et R, notamment pour le calcul des p-valeurs. Ces dernières, en fonction du type qualitatif / quantitatif de la variable de réponse, ont été calculées selon la méthode des tests de Chi<sup>2</sup> (Chi-carré), du test exact de Fisher quand les données étaient en nombre insuffisant (variables qualitatives), ou du test de Student (variables quantitatives). La p-valeur retenue pour désigner un résultat statistiquement significatif est < 0,05. Les articles utilisés pour l'écriture des différents chapitres, dont la discussion, proviennent de Pubmed pour la plupart, et ont été obtenus gratuitement via les Bibliothèques de l'UCLouvain, et la fonction Find It @UCL.

La réalisation du travail a reçu l'aval du comité d'éthique de l'UCL, quant à l'utilisation des données de patients.

### III. RÉSULTATS

- Caractéristiques générales des patients DFM

L'âge moyen au diagnostic des 198 patients du registre BEL-FMD atteints de DFM est de 54,3 ans (écart-type (DS) de 13,7 ans). 19,7% des patients ont été diagnostiqués après 65 ans. Les femmes représentent 86,4% de la population, qui est Caucasienne à 92,4%.

La tension artérielle moyenne systolique (TAMs) est de 138,3 mmHg (DS = 22,4 mmHg), et la diastolique moyenne (TAMd) est de 82,4 mmHg (DS = 13,2 mmHg). Ainsi, la proportion de patients avec hypertension est de 43,4%. Chez eux, tous sexes confondus, le diagnostic d'hypertension a été posé en moyenne à l'âge de 40,8 ans (DS de 14 ans). Ils prennent pour la plupart 1 seul traitement antihypertenseur (médiane = 1; IQR = 2).

Parmi les 198 patients, 13,6% sont des fumeurs actifs. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen est de 24,9 kg/m<sup>2</sup> (DS de 4,9). Concernant la fonction rénale, la clairance de créatinine moyenne calculée avec la méthode CKD-EPI (eGFR) est de 83,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (DS = 20,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

La DFM s'est initialement présentée sous diverses formes, à savoir l'hypertension dans 46% des cas, un trouble neurologique dans 36%, comme un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (9%), une hémorragie sous-arachnoïdienne (9%), un Accident Ischémique Transitoire (AIT) (2,5%), un syndrome de Claude-Bernard-Horner (1%), ou d'autres symptômes neurologiques (18%).

Au sein des 198 individus, 85,4% présentent une DFM multifocale, et 36,4% une atteinte multi-vaisseaux. 14,6% d'entre eux souffrent également de lésions athéromateuses.

Les artères rénales de 76,2% des patients ont été examinées, et 79,5% présentaient une atteinte de DFM de ce lit vasculaire. Les artères cérébrovasculaires de 82,8% des patients ont été examinées, et 73,8% y présentaient une atteinte DFM. Les artères viscérales de 65,7% des patients ont été examinées, et 21,5% y présentaient une atteinte DFM. Enfin, les artères des membres inférieurs de 19,7% des patients ont été examinées, et 56,4% y présentaient une atteinte DFM.

Un ou plusieurs anévrisme(s) a été découvert chez 31,8% des patients, et une ou plusieurs dissection(s) chez 5,1%. 43,9% d'entre eux ont bénéficié d'au minimum un traitement de revascularisation. Enfin, une histoire familiale de DFM a été mise en évidence chez 5,1% des patients.

Le *tableau 1* (page suivante) reprend tous ces résultats de façon plus précise et détaillée...

<b>Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients avec DFM</b>	<b>N=198</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	54,3 (± 13,7)
Âgés de plus de 65 ans au diagnostic (%)	19,7
Femmes (%)	86,4
Caucasiens (%)	92,4
TA Systolique [mmHg (moyenne ± SD)]	138,3 (± 22,4)
TA Diastolique [mmHg (moyenne ± SD)]	84,2 (± 13,2)
Hypertension (%)	43,4
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	40,8 (± 14)
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	1, 2
Fumeurs actuels (%)	13,6
BMI (moyenne ± SD)	24,9 ± 4,9
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	83,2 ± 20,3
Présentation de la DFM :	
Hypertension (%)	45,5
Présentation neurologique : (%)	35,8
• AVC (%)	• 9,1
• AIT (%)	• 2,5
• Hémorragie sous arachnoïdienne (%)	• 8,6
• Syndrome de Claude Bernard-Horner (%)	• 1
• Autres symptômes neurologiques (%)	• 18,2
Autres présentations :	
• Céphalées (%)	• 1,5
• Acouphènes (%)	• 2
• Découverte fortuite (%)	• 3,5
DFM Multifocale (%)	85,4
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	14,6
DFM Multi-vaisseaux (%)	36,4
Nombre de patients (%) chez qui des lésions ont été trouvées / nombre de patients (%) examinés pour chaque lit vasculaire :	
• Artères rénales :	79,5 / 76,2
• Artères cérébrovasculaires :	73,8 / 82,8
• Artères viscérales :	21,5 / 65,7
• Artères des membres inférieurs :	56,4 / 19,7
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	31,8
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	5,1
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	43,9
Histoire familiale de DFM (%)	5,1

- **Caractéristiques générales des patients atteints de SCAD**

Concernant les 45 patients ayant présenté un SCAD, l'âge moyen au diagnostic était de 50,2 ans (DS = 9,2 ans). Seuls 4,4% des patients étaient âgés de plus de 65 ans au moment du diagnostic. Les femmes représentent 86,6% de l'échantillon. 24 (53,3%) présentent une atteinte de DFM extra-coronaire, multifocale dans 83,3% des cas. L'atteinte multi-vaisseaux représente 45,8% des cas.

28,9% de ces patients présentent une DFM rénale, qui est multifocale dans 100 % des cas. 33,3% de ces patients présentent une DFM cérébrovasculaire, multifocale dans 80 % des cas. 6,7% de ces patients présentent

une DFM des membres inférieurs, multifocale dans 66,7 % des cas. 17,8% de ces patients présentent une DFM des artères viscérales, multifocale dans 87,5 % des cas.

Le tableau 2 ci-dessous reprend les résultats généraux sur les SCAD, de façon plus détaillée.

<b>Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients avec SCAD</b>	<b>N = 45</b>
Age au diagnostic de SCAD ( <i>années ± SD</i> )	50,2 ± 9,2
Âgés de plus de 65 ans au diagnostic [% (n)]	4,4 (2)
Femmes [% (n)]	86,6 (39)
Patients avec DFM [% (n)]	53,3 (24)
DFM Multifocale [% (n)]	83,3 (20/24)
DFM Multi-vaisseaux [% (n)]	45,8 (11/24)
DFM Rénale [% (n)]	28,9 (13/45)
• Positive/Examinés [% (n)]	44,8 (13/29)
• DFM Focale [% (n)]	0 (0/13)
• DFM Multifocale [% (n)]	100 (13/13)
• Anévrisme [% (n)]	15,4 (2/13)
• Dissection [% (n)]	7,7 (1/13)
DFM Cérébrovasculaire [% (n)]	33,3 (15/45)
• Positive/Examinés [% (n)]	57,7 (15/26)
• DFM Focale [% (n)]	20 (3/15)
• DFM Multifocale [% (n)]	80 (12/15)
• Anévrisme [% (n)]	6,7 (1/15)
• Dissection [% (n)]	6,7 (1/15)
DFM des membres inférieurs [% (n)]	6,7 (3/45)
• Positive/Examinés [% (n)]	37,5 (3/8)
• DFM Focale [% (n)]	33,3 (1/3)
• DFM Multifocale [% (n)]	66,7 (2/3)
• Anévrisme [% (n)]	0 (0/3)
• Dissection [% (n)]	0 (0/3)
DFM Viscérale [% (n)]	17,8 (8/45)
• Positive/Examinés [% (n)]	29,6 (8/27)
• DFM Focale [% (n)]	12,5 (1/8)
• DFM Multifocale [% (n)]	87,5 (7/8)
• Anévrisme [% (n)]	37,5 (3/8)
• Dissection [% (n)]	0 (0/8)
Nombre de lits vasculaires concernés par la DFM ( <i>Médiane [IQR]</i> )	1 [1-2]
Présence de dissection autre que SCAD [% (n)]	4,4 (2)
Présence d'anévrisme [% (n)]	6,7 (3)

La DFM touche majoritairement un seul vaisseau (médiane = 1, IQR = 1). 4,4% des patients (2) présentent une dissection dans un lit vasculaire extra-coronaire ; 6,7% des patients (3) présentent un anévrisme, quel que soit le lit vasculaire.

- Principales différences entre les patients DFM et les SCAD

L'âge moyen au diagnostic est statistiquement différent entre les patients DFM (54,3 ans) et ceux avec un SCAD (50,2 ans) (p-valeur < 0,01). Même chose pour la proportion de patients âgés de plus de 65 ans au diagnostic (DFM : 19,7% ; SCAD : 4,4%), et la p-valeur est de 0,04.

Autre résultat : 43,4% du groupe DFM ont eu un diagnostic d'HTA, contre seulement 13,3% du groupe SCAD, ce qui est statistiquement significatif (p-valeur < 0,001). La différence dans la proportion de fumeurs des deux côtés est apparemment visible, mais n'atteint pas le seuil de validité statistique (13,6% chez les DFM vs 22,2% chez les SCAD, p-valeur 0,16).

Il existe par contre une différence statistiquement significative, mais légère, dans la filtration glomérulaire moyenne calculée selon la formule CKD-EPI, entre les groupes DFM (83,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et SCAD (89,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (p-valeur = 0,04).

Il reste une dernière divergence entre les deux groupes, qui est celle du taux d'anévrismes : 31,8% chez les patients du groupe DFM, et de 6,7% chez les porteurs de SCAD (p-valeur < 0,001).

<b>Tableau 3 : Principales différences entre DFM / SCAD</b>	<b>FMD (n= 198)</b>	<b>SCAD (n=45)</b>	<b>p-valeur</b>
Age au diagnostic [années (moyenne ± SD)]	54,3 (± 13,7)	50,2 (± 9,2)	<b>0,01</b>
Âgés de plus de 65 ans au diagnostic (%)	19,7	4,4	<b>0,04</b>
Femmes (%)	86,4	86,6	1
Hypertension (%)	43,4	13,3	<b>&lt;0,001</b>
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	40,8 (± 14)	43,7 (± 11,4)	0,57
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	1, 2	1, 2	/
Fumeurs actuels (%)	13,6	22,2	0,16
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	83,2 ± 20,3	89,6 ± 18,3	<b>0,04</b>
Céphalées (%)	1,5	2,2	0,56
Acouphènes (%)	2	0	1
AVC (%)	9,1	2,2	0,21
AIT (%)	2,5	0	0,58
Hémorragie sous arachnoïdienne (%)	8,6	0	0,48
DFM Multifocale (%)	85,4	83,3	0,73
DFM Multi-vaisseaux (%)	36,4	45,8	0,28
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	12,1	17,8	0,32
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	31,8	6,7	<b>&lt;0,001</b>
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	5,1	4,4	1
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	43,9	37,8	0,5
Histoire familiale de DFM (%)	5,1	4,4	1

En ce qui concerne la coexistence de lésions athérosclérotiques (DFM 12,1% vs SCAD 17,8%), il existe une apparente différence, mais invalide selon la p-valeur. Même chose pour ce qui est des revascularisations (DFM

43,9% vs SCAD 37,8%), la p-valeur vaut 0,5, et rend donc l'écart invalide.

Dans les domaines cités ici, les différences sont visiblement minimes et statistiquement inexistantes : la distribution des sexes, l'âge au diagnostic d'HTA, le nombre médian d'anti-HTA utilisés, atteintes focales / multifocales et simple vaisseau / multi-vaisseaux, l'histoire familiale, les dissections extra-coronaires (voir *tableau 3*).

- Principales différences entre les patients avec une DFM multifocale et focale.

Pour commencer, nous observons une différence statistiquement significative dans l'âge moyen au diagnostic entre ces deux groupes (p-valeur <0,001) : il est de 56,6 ans pour les atteintes multifocales, et 40,9 ans pour les focales. Par contre, bien qu'on semble observer une différence en termes de répartition des sexes (groupe multifocal : 88,2% de femmes & groupe focal 75,9%), il n'en est rien en termes de p-valeur.

On retrouve aussi une différence dans le taux de patients hypertendus, 38,5% pour les atteintes multifocales et 72,4% pour les atteintes focales (p-valeur <0,001). L'âge moyen au diagnostic de l'HTA est aussi statistiquement différent, 43 ans pour les atteintes multifocales, et 33,8 ans pour les focales (p-valeur de 0,005).

La fonction rénale moyenne des deux ensembles montre une forte tendance à la différence (eGFR du groupe multifocal à 82,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> & focal à 94,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Elle est néanmoins insuffisante pour être significative (p-valeur = 0,08).

En termes d'atteinte simple / multi-vaisseaux, on note aussi une différence statistiquement significative, puisqu'elle est de 39,6% pour les types multifocaux, et de 17,2% chez le focaux (p-valeur = 0,03).

On retient aussi une disparité dans le taux d'atteintes anévrismales, qui est de 34,9% dans le groupe multifocal, et de 13,8% dans le groupe focal (p-valeur = 0,02).

Enfin, on note un dernier résultat : il concerne le nombre d'interventions de revascularisation, puisque seulement 40,8% des patients avec atteinte multifocale en ont bénéficié, contre 62,1% pour les atteintes focales (p-valeur = 0,03).

Notons qu'il semblait apparaître une différence en termes de taux de dissections (5,9% dans le groupe "multifocal", contre 0% dans le groupe "focal"), ainsi que pour la coexistence de lésions athérosclérotiques, mais elles ne sont pas valides.

Se référer au *tableau 4* qui suit pour plus de données sur les résultats statistiquement non-significatifs.

<b>Tableau 4 : Principales différences entre les DFM Multifocales vs Focales</b>	<b>Multifocale (n=169)</b>	<b>Focale (n=29)</b>	<b>P-valeur</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	56,6 ± 12,6	40,9 ± 12,5	<b>&lt;0,001</b>
Femmes (%)	88,2	75,9	0,08
Hypertension (%)	38,5	72,4	<b>&lt;0,001</b>
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	43 ± 13,3	33,8 ± 11,5	<b>0,005</b>
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	1; 2	1; 3	/
Fumeurs actuels (%)	13,6	13,8	0,96
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	82,3 ± 19,4	94,5 ± 21,4	0,08
Céphalées (%)	1,8	3,5	0,55
Acouphènes (%)	2,4	0	0,4
AVC (%)	8,9	10,3	0,6
AIT (%)	3	0	0,39
Hémorragie sous-arachnoïdienne (%)	9,5	3,5	0,66
DFM Multifocale (%)	100	0	/
DFM Multi-vaisseaux (%)	39,6	17,2	<b>0,03</b>
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	16	6,9	0,26
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	34,9	13,8	<b>0,02</b>
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	5,9	0	0,36
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	40,8	62,1	<b>0,03</b>
Histoire familiale de DFM (%)	5,33	3,45	1

- Principales différences entre les patients avec DFM multi-vaisseaux et simple vaisseau.

Il existe une différence statistiquement significative dans la répartition des sexes, le groupe « simple vaisseau » comptant 90,5% de femmes, alors que les atteintes multi-vaisseaux n'en touchent que 79,2% (p-valeur = 0,04).

On note aussi une différence statistiquement significative dans la fonction rénale moyenne des deux groupes, qui est de 90,3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> pour les atteintes simple vaisseau, contre 79,9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> pour les multi-vaisseaux (p-valeur de 0,03).

Aussi, la différence entre le taux d'atteintes multifocales est à retenir : 81% d'atteintes multifocales chez les « simple vaisseau », contre 93,1% chez les multi-vaisseaux (p-valeur de 0,02). Les taux d'anévrismes et de dissection entre les deux groupes présentent eux aussi des différences statistiquement significatives, avec 25,6% d'anévrismes chez les "simple vaisseau", contre 42,5% chez les multi-vaisseaux (p-valeur = 0,02), et 1,6% de dissection chez les "simple vaisseau", contre 11,1% chez les multi-vaisseaux (p-valeur = 0,005).

On ne retrouve pas de différence significative pour l'âge au diagnostic de DFM, le pourcentage d'hypertendus, l'âge au diagnostic d'HTA, ni le nombre de fumeurs (voir *tableau 5*).

<b>Tableau 5 : Principales différences entre les DFM simple vaisseau et multi-vaisseaux</b>	<b>Simple Vaisseau (n=126)</b>	<b>Multi-Vaisseaux (n=72)</b>	<b>P-valeur</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	53,1 ± 13,5	56,3 ± 14	0,12
Femmes (%)	90,5	79,2	<b>0,04</b>
Hypertension (%)	42,9	44,4	0,94
Age au diagnostic d'HTA [années (moyenne ± SD)]	39,6 ± 12,7	42,7 ± 14,5	0,33
Nombre de médicaments anti-HTA [médiane, IQR]	1; 2	1,5; 2	/
Fumeurs actuels (%)	11,9	16,7	0,34
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	90,3 ± 30,6	79,9 ± 30,1	<b>0,03</b>
Céphalées (%)	2,4	1,4	1
Acouphènes (%)	2,4	1,4	1
AVC (%)	10,3	6,9	0,61
AIT (%)	3,2	1,4	0,65
Hémorragie sous-arachnoïdienne (%)	8,7	8,3	1
DFM Multifocale (%)	81	93,1	<b>0,02</b>
DFM Multi-vaisseaux (%)	0	100	/
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	14,3	15,3	0,83
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	25,6	42,5	<b>0,02</b>
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	1,6	11,1	<b>0,005</b>
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	44,4	43,1	0,88
Histoire familiale de DFM (%)	5,6	4,2	0,75

- Principales différences entre les femmes et hommes atteints de DFM

Il n'existe ici qu'une seule différence statistiquement significative, majeure : elle concerne la prévalence de dissections, qui est de 2,9% chez les femmes, et de 18,52% chez les hommes (p-valeur 0,005), soit 6 fois plus élevée chez les hommes.

Aussi, les hommes prennent moitié moins de médicaments anti-HTA comparé aux femmes.

Il semble que la proportion de fumeurs soit plus importante chez les hommes (22,2%), comparé aux femmes (12,3%), mais ceci n'est pas différent statistiquement (p-valeur : 0,22). Même chose en ce qui concerne les hémorragies sous-arachnoïdiennes, qui semblent plus fréquentes chez les femmes...

La DFM semble apparaître sous forme multifocale plus souvent chez les femmes (87,1%) que chez les hommes (74,1%), mais ce résultat reste ici invalide (p-valeur 0,08). Et à l'inverse, les hommes sont plus souvent porteurs d'une forme multi-vaisseaux (48,2%) que les femmes (33,9%), mais ici aussi, la différence n'est pas suffisante (p-valeur : 0,19).

Rien n'est à retenir en termes d'âge au diagnostic, d'hypertension, ou d'âge au diagnostic d'HTA, ni en termes de fonction rénale (voir *Tableau 6*)

<b>Tableau 6 : Principales différences entre les Femmes et Hommes avec DFM</b>	<b>Femmes (n=171)</b>	<b>Hommes (n=27)</b>	<b>P-valeur</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	54,7 ± 13,9	51,6 ± 12,6	0,27
Femmes (%)	100	0	/
Hypertension (%)	43,3	44,4	1
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	40,4 ± 12,9	43,2 ± 16,7	0,58
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	1; 2	0,5; 1,75	/
Fumeurs actuels (%)	12,3	22,2	0,22
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	82,8 ± 20,6	86,8 ± 17,7	0,23
Céphalées (%)	2,34	0	1
Acouphènes (%)	2,34	0	1
AVC (%)	8,8	11,1	0,71
AIT (%)	2,3	3,7	0,5
Hémorragie sous arachnoïdienne (%)	9,4	3,7	0,48
DFM Multifocale (%)	87,1	74,1	0,08
DFM Multi-vaisseaux (%)	33,9	48,2	0,19
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	15,2	11,1	0,77
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	32,2	29,6	0,79
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	2,9	18,52	<b>0,005</b>
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	44,4	37	0,53
Histoire familiale de DFM (%)	4,1	11,1	0,14

- Principales différences entre les patients DFM avec et sans anévrisme.

Il existe une différence statistiquement significative dans l'âge au diagnostic de DFM entre les patients présentant un anévrisme et les autres : la moyenne est de 56,9 ans (± 11,3 ans) chez les porteurs d'anévrisme(s), et de 53 ans (± 14,6 ans) chez ceux qui n'en ont pas (p-valeur = 0,04).

Nous observons aussi une telle différence dans la proportion de patients hypertendus, 31,7% parmi les porteurs d'anévrisme(s), contre 48,9% dans l'autre groupe (p-valeur = 0,02).

On note une très forte dissimilitude entre ces deux groupes quant aux hémorragies sous-arachnoïdiennes, qui touchent 19% des patients avec anévrisme(s), contre seulement 3,7% des autres (p-valeur < 0,001).

Aussi, on observe que la DFM est multifocale dans 93,7% des cas du groupe "anévrisme", contre seulement 81,5% des patients du groupe "sans anévrisme" (p-valeur = 0,03). Autre différence notable, l'atteinte multi-vaisseaux représente 49,2% des cas dans le groupe "anévrisme", mais uniquement 31,1% de l'ensemble "sans anévrisme" (p-valeur = 0,01). Le *tableau 7* qui suit reprend ces résultats, ainsi que les données dont nous ne parlerons pas par écrit.

<b>Tableau 7 : Principales différences entre les patients avec ou sans anévrisme</b>	<b>Avec anévrisme (n=63)</b>	<b>Sans Anévrisme (n=135)</b>	<b>p-valeur</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	56,9 ± 11,3	53 ± 14,6	<b>0,04</b>
Femmes (%)	87,3	85,9	0,79
Hypertension (%)	31,7	48,9	<b>0,02</b>
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	44,3 ± 12,6	39,6 ± 13,5	0,16
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	1; 0-2	1; 0-2	/
Fumeurs actuels (%)	15,9	12,6	0,68
BMI (moyenne ± SD)	24,6 ± 3,8	24,9 ± 5,3	0,53
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	82,4 ± 20,5	81,5 ± 20,6	0,79
Céphalées (%)	0	2,9	0,3
Acouphènes (%)	1,6	2,2	1
AVC (%)	4,8	11,1	0,18
AIT (%)	0	3,7	0,18
Hémorragie sous-arachnoïdienne (%)	19	3,7	<b>&lt;0,001</b>
DFM Multifocale (%)	93,7	81,5	<b>0,03</b>
DFM Multi-vaisseaux (%)	49,2	31,1	<b>0,01</b>
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	12,7	15,6	0,67
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	100	0	/
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	6,3	4,4	0,72
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	55,6	37	<b>0,02</b>
Histoire familiale de DFM (%)	1,6	6,7	0,17

Enfin, on trouve une dernière disparité, en termes de revascularisation : 55,6% des patients avec au minimum un anévrisme a bénéficié d'un geste thérapeutique, contre seulement 37% des autres patients (p-valeur = 0,02).

Pas de différence notable quant à la répartition des sexes, pour l'âge au diagnostic d'HTA, la prise d'anti-HTA, l'histoire familiale (bien qu'une différence soit apparente) ni les lésions athérosclérotiques coexistantes, ou encore les dissections.

- Principales différences entre les patients DFM avec et sans dissection

On trouve une différence statistiquement significative dans la répartition des sexes entre les patients avec dissection (50% de femmes) et le reste (88,3% de femmes), la p-valeur étant de 0,003.

Malgré une apparente disparité, nous ne trouvons pas de différence notable dans la proportion d'hypertendus (30% dans le groupe avec dissection, 44,1% dans le groupe sans), ni l'âge au diagnostic d'HTA.

On note que les patients avec dissection ne prennent majoritairement aucun antihypertenseur, alors que

les patients sans en prennent en majorité un seul.

Les atteintes multi-vaisseaux concernent 80% des patients avec dissection, et seulement 34% des autres ; la p-valeur vaut ici 0,005. Le *tableau 8* ci-dessous reprend les principaux résultats détaillés ici, ainsi que les valeurs sans importance...

<b>Tableau 8 : Principales différences entre les patients avec ou sans dissection</b>	<b>Avec Dissection (n=10)</b>	<b>Sans Dissection (n=188)</b>	<b>P-valeur</b>
Age au diagnostic de DFM [années (moyenne ± SD)]	51,3 ± 7,69	54,44 ± 13,97	0,26
Femmes (%)	50	88,3	<b>0,003</b>
Hypertension (%)	30	44,1	0,52
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	49,3 ± 8,1	40,4 ± 13,5	0,19
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	0; 1,75	1; 2	/
Fumeurs actuels (%)	20	13,3	0,63
BMI (moyenne ± SD)	23,2 ± 4,4	25 ± 4,9	0,25
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	84,8 ± 13,6	83,3 ± 20,6	0,75
Céphalées (%)	0	2,1	1
Acouphènes (%)	0	2,1	1
AVC (%)	20	8,5	0,22
AIT (%)	0	2,7	1
Hémorragie sous-arachnoïdienne (%)	0	9	1
DFM Multifocale (%)	100	84,6	0,21
DFM Multi-vaisseaux (%)	80	34	<b>0,005</b>
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	10	14,9	1
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	40	31,4	0,82
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	100	0	/
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	10	45,7	<b>0,04</b>
Histoire familiale de DFM (%)	10	4,8	0,41

Enfin, 45,7% des patients sans dissection ont bénéficié d'une intervention de revascularisation, mais seulement 10% de ceux atteints de dissection artérielle (p-valeur = 0,04).

Il n'y a pas de différence notable concernant l'âge au diagnostic de DFM, l'histoire familiale de DFM, la coexistence de lésions athérosclérotiques, ni la (multi-)focalité.

#### IV. DISCUSSION

Dans cette section, nous discuterons les résultats obtenus après analyse de la cohorte multicentrique BEL-FMD, tout en les comparant aux principales données de la littérature scientifique. Essentiellement, nous nous baserons sur les registres européen et américain (Etats-Unis).

- Caractéristiques générales des patients avec DFM

Pour discuter de ces résultats, nous utiliserons comme références les principaux résultats des registres américain et européen, regroupés avec ceux de la cohorte BEL-FMD dans le tableau suivant :

<b>Tableau comparatif des caractéristiques générales des patients avec DFM, selon 3 études</b>	<b>BEL-FMD (n=198)</b>	<b>US Registry (n=1885)<sup>12</sup></b>	<b>European Registry (609)<sup>12</sup></b>
Age au diagnostic [années (moyenne ± SD)]	54,3 (± 13,7)	53,3 (± 12,8)	45,8 (±15,8)
Femmes (%)	86,4 %	94,7 %	83,3%
Caucasiens (%)	92,4%	91,3%	81,8%
TA Systolique [mmHg (moyenne ± SD)]	138,3 (± 22,4)	131,5 (± 19,7)	138,3 (±23)
TA Diastolique [mmHg (moyenne ± SD)]	84,2 (± 13,2)	74,7 (± 12)	83,7 (± 14,3)
Hypertension (%)	<b>43,4 %</b>	67,3 %	73,7 %
Age au diagnostic d'hypertension [années (moyenne ± SD)]	40,8 (± 14)	44,8 (± 14)	36,5 (± 14,8)
Nombre de médicaments antihypertenseurs [médiane, IQR]	<b>1, 2</b>	2, 1-3	2, 1-3
Fumeurs actuels (%)	13,6 %	10,6 %	21 %
BMI (moyenne ± SD)	24,9 (± 4,9)	25,9 (±6)	24,6 (±4,9)
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73m <sup>2</sup> (moyenne ± SD)]	83,2 (± 20,3)	83,6 (± 20,3)	91,2 (± 37,5)
DFM Multifocale (%)	<b>85,4 %</b>	76 %	71,9 %
Lésions athérosclérotiques coexistantes (%)	<b>14,6 %</b>	/	21%
DFM Multi-vaisseaux (%)	36,4 %	55,1%	31,2%
Nombre de patients (%) chez qui des lésions ont été trouvées / nombre de patients (%) examinés (par lit) :			
• Artères rénales :	79,5% / 76,2%	66,1% / 86,4%	91,9% / 91%
• Artères cérébrovasculaires :	73,8% / 82,8%	80,4% / 89,2 %	58,6% / 60,8%
• Artères viscérales :	21,5% / 65,7%	15,1% / 59,3%	20,9% / 72,4%
• Artères des membres inférieurs :	56,4% / 19,7%	45% / 21,3%	25% / 30,9%
Au moins 1 anévrisme dans un lit vasculaire (%)	<b>31,8 %</b>	22,7 %	20 %
Au moins 1 dissection dans un lit vasculaire (%)	5,1 %	28,1%	3,4 %
Au moins 1 lit vasculaire traité par revascularisation (%)	43,9 %	36,6 %	55,5 %
Histoire familiale de DFM (%)	5,1 %	5,4 %	2,8 %

L'âge moyen au diagnostic (54,3 ans ± 13,7) est similaire à celui du registre américain, mais un peu plus élevé que dans les autres pays européens (45,8 ans ± 15,8)<sup>12</sup>.

La proportion de femmes (86,4%), est dans les normes internationales, étant de 94,7% aux Etats-Unis et 83,3% en Europe, ce qui est en accord avec l'épidémiologie de la maladie, touchant majoritairement les femmes.

La population caucasienne (92,4% des patients avec DFM) correspond aux valeurs américaines (91.3%), et

est un peu plus élevée que le taux européen (81.8%) : ceci s'explique par la présence de 7,2% d'Asiatiques et 6,6% d'Hispaniques dans le registre européen<sup>12</sup>.

Notons déjà que certaines différences avaient déjà été remarquées entre les registres américain et franco-belge "ARCADIA" (aussi en termes d'âge au diagnostic, ou de fonction rénale) ; selon un communiqué du Pr. Persu, "ces différences tendent à s'estomper depuis la création du récent registre européen" (21/02/2018)<sup>12</sup>. Leur explication réside dans les divergences entre les critères de sélection et le screening de ces registres<sup>2;4</sup> : une centralisation des cohortes avec la mise en place de protocoles communs devrait minimiser de telles disparités. Nous pouvons donc avancer que ces résultats sont globalement similaires, et que les nôtres rejoignent ceux de l'épidémiologie globale sur la DFM ; ils participent aux nouvelles définitions développées dans le consensus. Par exemple, nous observons que la DFM touche majoritairement les femmes blanches d'âge moyen, et non les jeunes femmes de moins de 30 ans, comme enseigné auparavant.

L'hypertension (HTA) touche 43,4% des patients du registre BEL-FMD, contre 67,3% aux Etats-Unis, et 73,7% pour le dossier européen, donc nettement moins dans la cohorte belge. Ceci semble constituer une différence majeure. Et pourtant, dans le dossier américain, on note des valeurs tensionnelles moyennes plus basses, tant pour la systolique (131.5 mmHg), que la diastolique (74.7 mmHg). Dans le répertoire européen par contre, les valeurs tensionnelles sont similaires aux nôtres.

Il devrait exister une différence dans la définition d'hypertension dans le cadre de la DFM pour expliquer un tel paradoxe : elle est, pour les registres ARCADIA et BEL-FMD, une HTA connue et/ou la prise de traitement anti-HTA. Ceci reste flou, et difficilement interprétable au vu des différences entre ces études. L'âge au diagnostic d'HTA (40,8 ans  $\pm$  14), par contre, est similaire à celui des registres américain (44.8 ans  $\pm$  14), et européen (36.5 ans  $\pm$  14.8).

Notons qu'il existe un intervalle moyen de 13,5 ans entre les diagnostics d'HTA et de DFM dans le registre BEL-FMD, de 8,5 ans dans le registre américain, et de 9,3 ans dans le registre européen. On pourrait donc imaginer que cette hypertension, qui a tendance à se manifester par des valeurs tensionnelles plus haute chez les européens, est prise en charge de façon plus agressive, mieux traitée, et ne mène que plus tardivement à un diagnostic de DFM. Concernant le plus faible taux d'hypertension, une justification secondaire serait la moindre abondance de lésions athérosclérotiques dans le registre belge (14,6%) face au registre européen (21%). Néanmoins, nous n'avons pas la possibilité de tester statistiquement ces hypothèses...

Une autre différence avec ces deux études est le nombre médian d'antihypertenseurs pris par la population souffrant de DFM : il est de 2 (IQR = 2) pour les registres américain et européen, et d'un seul, avec le même écart, ici en Belgique. Ceci est sans doute à mettre en lien avec la moindre proportion de patients hypertendus dans notre cohorte...

La fonction rénale moyenne calculée selon l'équation CKD-EPI est presque la même que pour le groupe

américain, mais moins bonne que la valeur moyenne européenne (91.2 mL/kg/1,73m<sup>2</sup> ± 37.5). Ce résultat ne semble pas lié aux atteintes de DFM, car, sur base du même tableau comparatif, on observe que les atteintes rénales sont bien plus nombreuses dans le registre européen (lésions trouvées chez les 91,9% des 91% examinés), que dans le registre BEL-FMD (lésions trouvées chez les 79,5% des 76,2% examinés), ainsi que dans l'américain. On s'attendrait donc à retrouver une fonction rénale moins bonne dans le registre européen.

La DFM est bien plus souvent multifocale dans l'étude BEL-FMD (85,4%) que dans les registres américains (76%) et européens (71,9). Tout d'abord, gardons en tête que la forme focale (moins présente dans l'étude BEL-FMD) est un diagnostic d'exclusion, et compte de nombreux diagnostics différentiels (athérosclérose, vasculites...); ainsi, certaines lésions focales peuvent ne pas avoir été diagnostiquées "DFM", ce qui augmente en conséquence la proportion "multifocale". Toutefois, cette disparité pourrait jouer un rôle dans la moindre prévalence d'hypertension, les formes focales étant, selon les études, plus fortement associées à des valeurs tensionnelles plus hautes<sup>14</sup>.

Si l'on compare les nombres d'atteintes en fonction des vaisseaux, on voit que les patients du registre BEL-FMD ont subi moins d'examens des artères rénales (76,2% vs 86,4% et 91%). Mais, comparé à la totalité des patients examinés, la prévalence d'atteinte rénale est dans la moyenne : elle est supérieure aux valeurs américaines (66,1%), mais inférieure aux européennes (91,9%). Si l'on calcule alors le pourcentage de patients avec atteinte rénale, sur la totalité des patients du registre, on trouve des chiffres similaires entre le dossier américain (57,1%) et belge (60,6%), mais des chiffres européens nettement supérieurs (83,7%). Plus d'atteinte rénale, c'est plus de risque d'hypertension rénovasculaire ; ceci peut aussi expliquer pourquoi l'hypertension est la plus fréquente dans le registre européen (73,3% vs 43,4% dans BEL-FMD).

Les atteintes cérébrovasculaires ont été davantage recherchées dans le registre américain, avec des résultats supérieurs (80,4% de lésions sur 89,2% de patients examinés, soit 71,7% des patients totaux), comparé au dossier BEL-FMD (73,8% de lésions pour 82,8% de patients examinés, soit 61% du total). Par contre, on en retrouve nettement moins dans le registre européen (58,6% sur 60,8%, soit seulement 35,6% du total). Et ces différences se reflètent dans les manifestations de la maladie : 8,6% des patients belges ont eu une hémorragie sous-arachnoïdienne, contre seulement 3,5% du registre européen ; 10,1% des patients américains, et 9,1% des patients belges ont eu un AVC dans les suites de la DFM, et seulement 7,7% dans le registre européen<sup>12</sup>. Nous reviendrons ci-après sur la haute fréquence des manifestations neurologiques de la DFM dans le dossier américain...

Les atteintes viscérales ou des membres inférieurs varient peu entre les trois différents registres.

Autre différence, on dénombre plus d'anévrismes dans le registre BEL-FMD que dans les autres études. La littérature rapporte une prévalence majeure d'anévrismes chez les patients fumeurs ; or ceux-ci, quoiqu'un peu plus nombreux dans le registre BEL-FMD que dans l'américain, le sont bien moins comparé à l'européen. Nous

avons quand même fait le calcul pour chercher une corrélation entre tabac et anévrisme : elle n'existe pas ici (17 fumeurs parmi les 135 patients sans anévrisme, 10 parmi les 63 avec anévrismes,  $p=0.53$ ). Mais il est possible que ce résultat, reconnu dans le dernier consensus, ne se retrouve pas chez nous du fait de la petite taille de l'échantillon. Et concernant la prévalence plus importante d'anévrismes, nous n'avons pas encore d'explication claire, car les données ne montrent pas davantage d'exploration par imagerie des différents lits vasculaires pour la cohorte EBL-FMD.

Le taux de dissections, bien que du même ordre de grandeur que dans le registre européen, est nettement moins élevé que dans le registre américain. Selon ce dernier<sup>18</sup>, les dissections surviennent dans 84,4% des cas dans les territoires cérébrovasculaires (Carotides 63,7%, Artères vertébrales 20,7%). De plus, si celles-ci peuvent se manifester sous forme d'événements aigus tels que des AVC ou AIT, une présentation des plus fréquentes est la migraine, ou des douleurs de la face et du cou. Aussi, l'Académie Américaine de Neurologie plaide pour davantage d'exams des artères cérébrovasculaires chez les patients se plaignant de céphalées : résultat, on observe que 89,2% des patients du registre américain ont suivi de tels examens, contre seulement 82,8% des belges et 60,8% des européens. Il y a fort à parier que les prévalences inférieures de dissections dans les registres belge et européen soient liées à moins d'exams de dépistages de ces vaisseaux, et que les dissections se manifestant sous forme neurologiques en Europe mènent moins souvent à un diagnostic de DFM.

En résumé, en comparaison aux deux autres registres, nous pouvons dire deux choses : d'abord, on retrouve moins de patients hypertendus, moins de traitements antihypertenseurs, moins d'atteintes focales, moins de lésions athérosclérotiques, et plus d'anévrismes. Mais surtout, nous pouvons avancer que globalement, les résultats rejoignent ceux de la littérature sur la DFM. Il n'existe pas de différence majeure inexplicée ; celles que nous citons ci-dessus reflètent davantage les différences de conception des études que des disparités majeures entre populations. Il est important de remarquer que la taille de l'échantillon belge est beaucoup moins importante que les deux autres, puisqu'il ne fait qu'un tiers de l'européen, et seulement 10% de la taille de l'américain. Aussi, certaines variations, comme les atteintes multifocales ou les anévrismes, peuvent simplement être le fruit de biais de sélection. Il en est de même pour certaines associations non retrouvées ici telle qu'entre anévrisme et tabac. Enfin, les différences dans la conception de ces registres, en l'absence de protocole standardisé pour la sélection et le dépistage, invitent à la prudence quant aux conclusions hâtives ; citons l'exemple des dissections et des examens radiologiques des artères de la tête et du cou.

- Caractéristiques générales des patients avec SCAD

Comme pour les données générales de la littérature, les SCADs touchent une population majoritairement féminine (>90% dans différents articles, 86,6% dans le registre BEL-FMD)<sup>12,15, 20, 23, 25</sup>. L'âge au diagnostic (50,2 ans  $\pm$  9,2) est similaire aux valeurs trouvées dans la littérature, variant selon les études de 46.8 ans  $\pm$  10.2<sup>20</sup>, à des valeurs plus proches, comme 51.5 ans  $\pm$  8.7<sup>24</sup>. Il n'y a donc pas de différence majeure sur ce point.

Parmi les patients avec SCAD enrôlés dans le registre BEL-FMD, 53,3% sont atteints de DFM. Il est intéressant de savoir que tous les patients qui ont un SCAD n'ont pas tous forcément un diagnostic positif de DFM : ainsi, dans l'étude McNair et al. (2019)<sup>20</sup>, seuls 63% des patients avec SCAD ressortaient avec un diagnostic de DFM, ou encore 75,6% dans l'étude Hassan et al (2019)<sup>24</sup>. A ce sujet, il existe un débat, pour savoir si la DFM et le SCAD sont la même maladie (le SCAD étant alors une simple dissection du lit vasculaire coronarien), ou si ce sont deux entités séparées, avec une association statistique entre les SCAD et DFM. La question n'a pas encore été définitivement tranchée, mais notons que de récentes découvertes, comme le locus rs9349379 qui régule l'expression de l'endothéline-1, apportent un dénominateur commun aux deux maladies, et renforcent l'idée que SCAD et DFM sont deux expressions différentes d'une même maladie<sup>19</sup>.

Parmi les 24 patients avec SCAD et DFM, la maladie est multifocale dans 83,3% des cas, ce qui semble être un résultat unique : en effet, études et consensus rapportent une DFM quasi exclusivement multifocale dans les cas atteints de SCAD. Mais il faut savoir que pour la plupart de ces études, la DFM n'est prise en compte que sous forme multifocale ; une simple sténose focale n'est pas considérée comme une DFM<sup>16,20</sup>. Nous faisons donc face ici à un biais de sélection. Notons toutefois, que pour les DFM rénales, nous avons trouvé 100% de forme multifocale, mais "seulement" 87,5% pour les artères viscérales, 80% pour les lits cérébrovasculaires, et 66,7% pour les artères des membres inférieurs (où seul 1 patient sur les 3 présente une atteinte focale...) ; ceci montre que la forme multifocale semble bien la plus fréquente.

Les atteintes de DFM sont dans 45,8% des cas multi-vaisseaux. Là aussi, le résultat diffère au premier abord de ce qu'on trouve habituellement : dans l'étude McNair et al. par exemple, ce sont plus de 80% des atteintes qui sont multi-vaisseaux. Pour insister, la médiane du nombre de vaisseaux atteints par la DFM dans l'étude BEL-FMD est de 1, mais de 2 dans celle citée ci-dessus. Mais il faut savoir que tous les patients avec SCAD enrôlés dans la cohorte BEL-FMD n'ont pas tous été dépistés dans chaque lit vasculaire : sur les 45 patients, seulement 29 ont été examinés pour les lits vasculaires rénaux, 27 pour les viscéraux, 26 pour les cérébrovasculaires, et 8 pour les membres inférieurs. Alors que dans l'étude McNair, 98% des patients ont été screenés pour la DFM, et 78% de façon complète. Ceci pourrait expliquer cette différence, qui serait alors biaisée.

Par rapport aux lits vasculaires touchés, nous allons comparer nos résultats à ceux de cette même étude, et d'une autre, de Saw et al. (2017)<sup>27</sup> : Nous avons trouvé une DFM rénale chez 44,8% des patients examinés, contre 50% dans McNair, et 67,8% dans l'étude de Saw. Une DFM cérébrovasculaire a été retrouvée chez 57,7% des patients, contre 38% chez McNair, et 48,8% chez Saw. Pour les membres inférieurs, la prévalence de lésions de DFM est de 37,5%, contre 55,6% chez Saw. Nous pouvons donc globalement avancer que l'atteinte DFM, en plus du SCAD, se manifeste à peu près dans les mêmes lits vasculaires qu'en absence de SCAD.

Enfin, on retrouve une dissection (extra-coronaire) chez 4,4% des patients atteints de SCAD, ce qui est conforme avec la littérature, l'étude McNair et al. en retrouvant parmi 5% des patients (dans les mêmes proportions, avec ou sans DFM). Pour rappels, dans la cohorte BEL-FMD, ce taux est de 5,1%.

Par contre, on ne trouve un anévrisme que chez 6,7% des patients, contre 23% chez McNair, chiffre étonnamment élevé, peut-être en raison du dépistage exhaustif réalisé suivant le protocole de son enquête. En effet, les valeurs variaient plutôt entre 4% et 14%, selon les études<sup>20,24,26,27</sup>. Ici encore, la prévalence des anévrismes varie fortement, du fait des différences de dépistage par imagerie. Mais précisons que chez McNair, ces anévrismes touchent 32% des patients avec DFM, contre 7% seulement parmi ceux qui n'ont qu'un SCAD, et seraient donc bien directement des manifestations de DFM.

Pour conclure, comme pour la DFM, les résultats semblent relativement conformes à la littérature.

- Différences entre les patients DFM et SCAD

On observe une réelle différence d'âge au diagnostic entre les patients avec une DFM et ceux avec SCAD : il est en effet posé 4 ans plus tôt chez les patients avec SCAD. L'explication pourrait être la suivante : le SCAD se manifeste très brutalement, chez des femmes (surtout) d'âge moyen de 50,2 ans, et le diagnostic est immédiatement posé (suivi d'investigations à la recherche de DFM). A l'inverse, les symptômes de la DFM étant pour la plupart aspécifiques, la recherche d'une pathologie sous-jacente comme la DFM ne sera souvent effectuée que plus tard, avec un diagnostic posé à 54,3 ans en moyenne. Ceci se confirme avec l'infime part (4,4%) de SCAD survenant après 65 ans, alors que la DFM est encore diagnostiquée après cet âge dans presque 20% des cas.

Ce qui est intéressant à noter ici, c'est qu'ordinairement, le SCAD touche dans > 90% des cas des femmes, or ici, la répartition des sexes est presque exactement la même que dans le groupe DFM (86,6% de femmes). Il y a donc davantage d'hommes avec SCAD dans le registre BEL-FMD que dans les données générales de la littérature. Ici, l'explication que nous pouvons avancer est qu'une dissection coronaire chez un homme évoque assez peu un SCAD ou DFM, mais sera souvent vue comme idiopathique ou conséquence d'une autre pathologie (athérosclérose...). Ainsi de nombreux hommes ont dû manquer leur diagnostic de SCAD, mais peut-être moins en Belgique.

La différence majeure est celle du taux d'hypertension entre ces deux groupes, plus de trois fois plus fréquente chez les patients dans la catégorie DFM (pour rappel, 13,3% chez les SCAD, et 43,4% chez les patients DFM). Pour renforcer cette notion, le diagnostic d'hypertension a été posé en moyenne 3 ans plus tard chez les patients du groupe SCAD, ce qui exclut un biais lié à l'âge... C'est un résultat étonnant, car les taux d'HTA tournent autour de 30-40% chez les patients avec SCAD, selon les études (33% chez McNair et al., 44,9% chez Hassan et al.<sup>24</sup>). Mais, dans l'étude de McNair et al. en 2019, on trouve 44% d'hypertendus chez les patients SCAD avec DFM, contre 27% pour ceux sans DFM, ce qui semble aller dans le sens de la différence visible ici : moins d'HTA chez les patients SCAD. Rappelons que, dans notre étude, seuls 28,9% des patients avec SCAD ont été diagnostiqués d'une DFM rénale, et donc à risque d'HTA rénovasculaire, contre 60,6% des patients DFM.

D'ailleurs, la fonction rénale (selon l'équation CKD-EPI) est meilleure de plus de 6 "points" dans le groupe SCAD que dans la section DFM. Pour ceci, nous n'avons pas de résultat équivalent dans la littérature, mais il est possible que les patients avec DFM (sans SCAD) soient davantage atteints au niveau rénal, ce qui peut expliquer

plus d'HTA. Néanmoins, cette différence, quoique significative sur le plan statistique, est peu importante, et ne pourrait pas expliquer à elle seule les inégalités d'HTA.

Nous n'observons pas de différence majeure entre l'atteinte focale / multifocale, et simple vaisseau / multi-vaisseaux entre les deux groupes : dans la cohorte BEL-FMD, nous trouvons une atteinte multi-vaisseaux de 45,8% parmi les patients SCAD, de 36,4% parmi les patients DFM, et, dans 3 études sur des patients avec SCAD et DFM, entre 29–70%. Pour ce qui est des études sur les patients avec seulement la DFM, les chiffres varient entre 55,1% (US registry) et 31,2% (European Registry) d'atteintes multi-vaisseaux. Autrement dit, la variance est grande, mais nos valeurs sont dans la fourchette attendue.

Dernier résultat, on observe beaucoup plus d'anévrismes parmi le groupe DFM que dans le groupe SCAD (presque cinq fois plus). Il faut d'abord savoir que la prévalence d'anévrismes est particulièrement élevée dans notre étude comparée aux autres. Mais c'est néanmoins une tendance qui s'observe dans l'étude McNair, puisque les anévrismes, trouvés chez 23% des cas avec SCAD, sont en réalité 32% parmi les patients avec DFM, contre 7% seulement chez les SCAD sans DFM. Ceci confirme la place des anévrismes comme composante majeure du phénotype de la DFM.

- Différences entre les patients avec DFM focale / multifocale

Il existe une nette différence dans l'âge au diagnostic de DFM, qui est détectée en moyenne 15 ans plus tard chez les patients avec la forme multifocale. Une hypothèse est que la forme focale est nettement plus symptomatique, et mène ainsi à un diagnostic plus précoce. Ceci est conforme aux données de l'étude américaine d'Olin et al.<sup>4,12</sup>, selon laquelle la DFM focale est même souvent découverte avant 30 ans, avec des valeurs de tension artérielle bien supérieures à celles observées dans la forme multifocale. On retrouve une telle différence d'âge dans une étude française de 2012 (Savard et al.)<sup>14</sup> comparant les patients avec une forme focale / multifocale de DFM : l'âge moyen au diagnostic est de 30 ans pour la DFM focale, et de 49 ans pour la DFM multifocale. Notons toutefois que dans le registre BEL-FMD, si l'écart est du même ordre de grandeur, les âges au diagnostic pour les deux groupes sont plus élevés (focal :  $40,9 \pm 12,5$  ans ; multifocal :  $56,6 \pm 12,6$  ans).

De même, en comparant ces deux groupes, on note une différence frappante dans le taux d'hypertension : la forme focale est associée une prévalence d'HTA quasi double comparé à la forme multifocale. Ceci concorde avec les données globales sur la maladie, notamment dans l'étude citée plus haut de Savard et al. (2012), ou le dernier consensus sur la DFM (2019). Ajoutons que cette hypertension est généralement découverte 10 ans plus tôt chez les patients avec la forme focale. Ceci est en accord avec les données de la même étude française, selon laquelle l'hypertension a été diagnostiquée en moyenne 14 ans plus tôt chez les patients avec forme focale (26 ans), que dans les formes multifocales (40 ans). D'après cette étude, on pourrait trouver une explication dans le fait que la forme focale touche davantage les artères rénales, et est donc une cause fréquente d'HTA rénovasculaire ; de plus, l'asymétrie rénale est plus fréquente chez les patients avec la forme focale.

La DFM multifocale prend deux fois plus fréquemment une forme multi-vaisseaux que la forme focale. On

retrouve cette tendance dans l'étude Savard et al. (2012), ainsi que l'étude ARCADIA<sup>2</sup>, mais ceci n'est pas explicitement décrit dans le dernier consensus.

La prévalence d'anévrismes est trois fois supérieure dans le groupe avec DFM multifocale ; c'est un point sur lequel nous reviendrons en comparant les groupes avec et sans anévrismes.

Enfin, on trouve dans le registre BEL-FMD que les formes focales ont bénéficié d'un geste de revascularisation ou plus dans plus de 60% des cas, contre seulement 40% des patients atteints de formes multifocales. Ici aussi, nous disposons d'une information de la littérature médicale : une étude de Savard et al. explique que la DFM focale présente un meilleur taux de guérison après angioplastie que la forme multifocale. Et de plus, le dernier consensus affirme que la probabilité d'être guéri de l'HTA est plus élevée en cas d'âge plus jeune au diagnostic (15 ans plus tôt pour la DFM focale) et lors du traitement, et à une durée plus courte d'hypertension. Il est donc logique, si les formes focales sont diagnostiquées plus jeunes, et présentent des taux d'hypertension majeurs, qu'elles soient davantage traitées que les formes multifocales.

En conclusion, il semble que la forme focale se manifeste plus tôt, notamment via l'hypertension, qu'elle bénéficie plus fréquemment d'une intervention de revascularisation thérapeutique, et qu'elle est plus souvent localisée à un seul vaisseau. Notons aussi que, selon le dernier consensus, il existe une différence dans le pourcentage de femmes au sein des deux catégories, élément que nous ne retrouvons de justesse pas ici (p-valeur de 0,08) : Il y a habituellement plus d'hommes dans le groupe "focal".

Cependant, la distinction focale / multifocale, à la base de la classification de la DFM, sera peut-être amenée à être revue : La publication récente d'un case-report par Kadian-Dodov et al.<sup>28</sup> montre chez une jeune patiente de 34 ans la présence de DFM multifocale sur l'artère rénale gauche, et d'une forme focale sur la droite. Ce type de cas est extrêmement rare. Or, si la DFM focale et la DFM multifocale sont la même maladie, on s'attendrait à observer ce type de cas plus fréquemment, autant que les associations de lésions de DFM focale ou multifocale avec des anévrismes, des dissections, ou des tortuosités... Face à cette rareté, nous sommes en droit de nous demander si ces deux formes ne sont pas plutôt deux maladies différentes ? L'avenir nous offrira-t-il un marqueur génétique ou biologique pour les différencier ?

- Principales différences entre les formes simple vaisseau et multi-vaisseaux.

Pour cette section, nous utiliserons surtout les données de l'étude franco-belge ARCADIA<sup>2</sup> (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia) pour comparer nos résultats.

Dans la cohorte BEL-FMD, on observe une différence dans la proportion des sexes au sein des deux groupes, les femmes étant plus nombreuses au sein du groupe simple vaisseau que multi-vaisseaux. C'est une particularité de ce registre, car cette différence n'est pas observée au sein de l'étude ARCADIA (84% de femmes dans chaque groupe), et ne revient pas dans le consensus. Toutefois devant ce taux plus élevé d'hommes au sein du groupe multi-vaisseaux, il faut garder en tête que la DFM est moins recherchée chez les individus masculins par rapport aux femmes ; ou alors seulement si les symptômes sont très importants. Il est donc assez probable

que ce résultat provienne d'un biais d'exploration, les formes plus agressives et plus étendues de la maladie étant davantage découvertes que les atteintes simple vaisseau...

La fonction rénale moyenne du groupe simple vaisseau, définie selon l'équation CKD-EPI est meilleure de plus de 10 "points" comparé au groupe multi-vaisseaux. Cette différence se retrouve aussi dans l'étude ARCADIA. Une explication possible est qu'un patient avec un seul lit vasculaire touché a moins de chance de l'être au niveau rénal ; de plus, si l'unique domaine atteint est le lit rénal, on observe dans ARCADIA que l'atteinte rénale bilatérale est presque moitié moins fréquente dans le groupe "mono-vaisseau" avec atteinte rénale (37.4%) comparé au groupe multi-vaisseaux avec atteinte rénale (59.7%). Le patient peut donc compenser plus facilement l'insuffisance induite avec le rein controlatéral. Par opposition, un patient avec une DFM multi-vaisseaux est d'autant plus à risque de présenter une DFM rénale, bilatérale de surcroît, que le nombre d'atteintes est élevé. Ceci dit, cette situation n'est absolument pas systématique : une atteinte bilatérale d'un lit vasculaire n'est pas définie comme une atteinte multi-vaisseaux.

Nous voyons aussi que la DFM multi-vaisseaux compte plus de formes multifocales que la forme simple vaisseaux. Comme discuté plus haut, cette constatation apparaît aussi dans l'étude ARCADIA.

Enfin, la forme multi-vaisseaux compte plus d'anévrismes (42,5%) et de dissections (11,1%) que la forme simple vaisseau (25,6% d'anévrismes, 1,6% de dissections). Une telle tendance apparaît dans le registre ARCADIA, sans être statistiquement significative (anévrismes : 27,6% (multi-vaisseaux) vs 24,6% (simple vaisseau); dissections : 17,3% (multi-vaisseaux) vs 13,1% (simple vaisseau)). L'explication est, partiellement du moins, logique : comme le rappelle le dernier consensus sur la DFM, la présence seule d'anévrisme ou de dissection ne suffit pas à poser le diagnostic de DFM. Par contre la présence d'un anévrisme dans un autre lit vasculaire, en plus d'une lésion initiale de DFM ( focale ou multifocale), suffit pour qualifier l'atteinte de "*multi-vaisseaux*". Or, une atteinte de DFM sur un seul lit vasculaire a moins de chance de compter un anévrisme ou une dissection en plus de la lésion DFM, sur cette même région ou même vaisseau, comparé à une atteinte multi-vaisseaux, où l'anévrisme et/ou la dissection peut se trouver n'importe où ailleurs. Ceci pourrait être une explication partielle, mais quoi qu'il en soit, ces deux résultats sont statistiquement significatifs (les p-valeurs sont toutes < 0,05).

- Différences entre hommes et femmes avec la DFM

L'unique résultat est majeur : 6 fois plus de dissections chez les hommes comparé aux femmes. Cette différence se retrouve dans d'autres études (par exemple Kadian-Dodov et al.<sup>18</sup> (2016), où, sur 921 patients, 53,3% des hommes ont présenté une dissection, contre 23,8% des femmes). Le consensus conclut que les hommes développent "une forme plus agressive de la maladie, avec un taux plus élevé de dissections".

Ceci dit, aucun facteur ne permet à ce jour d'expliquer cette différence ; y aurait-il un rôle du système hormonal ? Et paradoxalement, ceci ne concerne que les dissections extra-coronaires : En effet, on ne retrouve pas cette caractéristique avec les SCAD. On pourrait logiquement s'attendre à ce qu'ils touchent aussi plus d'hommes (alors qu'ils surviennent de manière prédominante chez les femmes). Cette différence SCAD /

dissection extra-c coronaire suggérerait une physiopathologie distincte pour ces deux types de dissections.

Notons que la littérature<sup>12,13</sup> rapporte aussi une prépondérance accrue d'anévrismes chez les hommes, mais nous n'avons rien trouvé de tel (BEL-FMD : 32,2% des femmes en sont porteuses, contre 29,6% des hommes). Sur 615 patients (52 hommes et 563 femmes) Kim et al. (2013)<sup>13</sup> ont de fait rapporté des prévalences d'anévrismes et de dissections supérieures (40,8% et 39,6%) à celles des femmes (20,4% et 20%) (p-valeurs 0,002 et 0,003). De plus, ils ont mis en lumière d'autres spécificités hommes / femmes (que nous ne retrouvons pas ici) : davantage d'atteintes des carotides externes chez les femmes, entraînant plus d'acouphènes et de douleurs cervicales, et plus d'atteintes rénales chez les hommes, provoquant des douleurs abdominales, infarctus rénaux et insuffisance rénale en quantité accrue. Cela dit, certains de ces paramètres n'ont pas été étudiés dans notre cohorte belge, les tailles des cohortes sont différentes, et le nombre d'anévrismes retrouvés dans notre cohorte est supérieur à celui des autres études... aussi, il serait prématuré de conclure à un résultat propre à BEL-FMD.

On retrouve une tendance aux hommes à développer une forme plutôt focale de DFM, sans que celle-ci atteigne le seuil de significativité statistique (p-valeur = 0,08) : ainsi, 74,1% des hommes seulement ont une DFM multifocale, contre 87,1% des femmes. Ce résultat, clairement établi dans le consensus, avait déjà été décrit en 2012 par Savard et al.<sup>14</sup>

Enfin, les hommes prennent moins d'antihypertenseurs que les femmes, bien que les taux d'hypertension soient tout à fait équivalents, ainsi que le taux d'usage de tabac, et l'âge au diagnostic d'HTA.

- Différences entre les patients atteints de DFM avec ou sans anévrisme

Nous avons mis en évidence une différence de près de 4 ans dans l'âge du diagnostic de DFM entre les patients avec ou sans anévrisme : il est posé plus tardivement chez les patients avec un ou plusieurs anévrisme(s). Ceci diverge avec les données de la littérature, par exemple l'étude Kadian-Dodov et al. (2016)<sup>18</sup>, pour laquelle rien de tel n'apparaît. A ce propos, la littérature et cette étude en particulier rapportent une prédominance d'hommes et/ou de fumeurs dans le groupe avec anévrisme, ce que nous n'avons pas retrouvé, même en tendance. Ce type de disparité appelle à la prudence dans nos conclusions.

Le second résultat diverge aussi avec les données de la littérature : l'hypertension touche 17% de plus des patients sans anévrisme. On trouve une tendance inverse chez Kadian-Dodov et Gornik (quoique non-significative). Ce désaccord permet néanmoins de souligner le lien entre anévrisme comme conséquence du développement de la DFM, et non comme complication de l'HTA, comme on le retrouve dans la population générale. Dans le même sens, l'HTA est diagnostiquée plus tard dans le groupe avec anévrisme dans la cohorte BEL-FMD (alors qu'elle l'est plus tôt chez Kadian-Dodov).

Par contre, en accord avec la littérature, nous observons que la prévalence d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (vraisemblablement dues aux ruptures d'anévrismes) est plus de 5 fois plus élevée parmi les

patients avec anévrisme : ainsi, chez Kadian Dodov, les hémorragies sous-arachnoïdiennes sont presque 6,5 fois plus nombreuses chez les patients avec anévrismes (8,4%) que chez les autres (1,3%). Cette même étude avance que parmi les patients ayant vécu une hémorragie sous-arachnoïdienne, la prévalence d'anévrisme intracrâniens atteint les 50%. Bien que nous n'ayons pas d'informations sur la localisation des différents anévrismes dans le cadre de ce travail, nous pouvons, sur base de l'étude citée, supposer de fréquentes localisations intracrâniennes, et ainsi expliquer ce résultat significatif.

On observe que les patients avec anévrismes bénéficient de 50% d'interventions de revascularisation supplémentaires comparé aux autres ; ceci concorde avec les indications du dernier consensus, selon lequel tout patient avec DFM doit être dépisté à la recherche d'anévrismes asymptomatiques. La mise en évidence de ceux-ci impose souvent un geste préventif, par clip ou embolisation endovasculaire, en vue d'éviter une hémorragie cataclysmique. 57% de ces patients ont bénéficié d'un geste thérapeutique dans l'étude Kadian Dodov, chiffre proche des 56% du registre BEL-FMD...

Les patients avec anévrismes sont porteurs d'une forme multifocale de la DFM dans 12% de plus que les patients sans anévrisme (93,7% vs 81,5%). Et aussi, la DFM se manifeste sous une forme multi-vaisseaux dans presque le double des fois chez les patients avec anévrismes comparé aux autres (49,2% vs 31,1%). L'association de ces trois paramètres, multifocal, multi-vaisseaux et anévrismes, non expliquée dans la littérature, mais que nous avons retrouvée à chaque chapitre, laisse imaginer un dénominateur commun, un facteur qui entraînerait une version "multi-"étendue de la maladie...

En résumé, on peut observer que chez ces patients avec anévrisme, la maladie se manifeste plus tard, avec moins d'hypertension, parfois brutalement sous forme d'hémorragie sous-arachnoïdienne, et prend davantage de formes "étendues". Dans cet ordre d'idées, une étude du Pr. Michio Shimabukuro (Tokushima, Japon) nous apprend que l'accumulation de lysophosphatidylcholine (LysoPC), un médiateur lipidique pro-inflammatoire et pro-apoptotique<sup>29</sup>, pourrait expliquer une prédisposition à un taux plus élevé d'anévrismes chez certains patients avec DFM. Pour ce faire, les chercheurs ont comparé la distribution des lipides entre les anévrismes athérosclérotiques et ceux résultant de DFM : les esters de cholestérol, abondants en cas d'athérosclérose, sont quasiment absents dans les anévrismes résultant de DFM. De plus, la lysoPC s'accumule dans l'adventice du sac anévrisimal, en cas de DFM, et au contraire, dans l'intima, en cas d'athérosclérose. La lysoPC a des propriétés pro-inflammatoires, et jouerait un rôle dans la voie d'activations des TGF- $\beta$ , dont nous avons évoqué le rôle supposé dans le développement de la DFM lors de l'introduction. Cette hypothèse pourrait donner de nouvelles pistes de recherche sur la physiopathologie de la DFM, et jouer un rôle dans notre théorie sur une version « étendue » de la maladie...

- Différences entre patients avec ou sans dissections

Nous trouvons dans le registre BEL-FMD beaucoup plus d'hommes dans la population avec dissections, élément dont nous avons parlé plus haut en comparant les hommes aux femmes. Pour rappel, on ne dispose pas encore d'explication pour cette particularité. Mais nos résultats se retrouvent ailleurs dans la littérature, (Kadian-Dodov, Gornik et al. (2016), 3 fois plus d'hommes dans le groupe avec dissections, Kim et al. (2013)<sup>13</sup>, deux fois plus de dissections chez les hommes). Pour la cohorte BEL-FMD, il y a 50% d'hommes dans le groupe avec dissection, et 11,7% dans le groupe sans.

Cependant, ici, nous ne retrouvons pas de lien statistique entre le tabac et les dissections, quoique ce lien soit fortement mis en avant dans la littérature scientifique...<sup>12,30</sup>

Comme pour la comparaison des patients avec ou sans anévrismes, nous voyons que les patients avec dissection développent dans plus du double des fois une forme multi-vaisseaux de la DFM (80%), comparé aux autres (34%). Mais on ne retrouve pas de différences entre les formes focales et multifocales ici. Or, selon la définition, une dissection seule ne permet pas de poser le diagnostic de DFM ; on peut imaginer qu'il est plus probable de développer une dissection dans un autre lit vasculaire que la lésion primaire de DFM, plutôt que spécifiquement dans le même. Mais nous pouvons également imaginer le rôle d'un même facteur génétique ou biologique évoqué plus haut...

Enfin, nous constatons que les patients avec dissection subissent moins de traitements de revascularisation ; dans la littérature, proportionnellement, les patients avec dissections subissent moins de revascularisations que les patients avec anévrismes<sup>18</sup>, ce qui se retrouve dans nos résultats. Mais il faut savoir que le traitement des dissections dans le cadre de la DFM est similaire à celui des dissections en général : des antiagrégants plaquettaires au long cours, avec une anticoagulation pendant 3 à 6 mois. Ainsi, le traitement de revascularisation, endovasculaire (stenting), est réservé aux ischémies persistant après un traitement médicamenteux optimal, aux dissections progressives, ou aux anévrismes secondaires, et est donc plus rare. Ce résultat est donc attendu, car le traitement par revascularisation est dans la plupart des cas inutile pour les dissections, et donc moins utilisé pour la DFM en général chez les patients avec dissection.

Il n'existe pas de différence notable en termes d'hypertension ni d'âge au diagnostic d'HTA, quoique les patients avec dissection(s) ne prennent pour la plupart pas de médicament antihypertenseur contre un en majorité chez les autres. Nous pouvons en conclure que l'hypertension doit être chez eux moins sévère que chez les autres patients.

- Limites et Biais - Perspectives

La principale limite pour l'analyse du registre BEL-FMD est celle du nombre de patients enrôlés. En effet, pour des analyses comme les nombres de patients avec / sans anévrisme ou dissection, ou pour les patients SCAD, fumeurs, les hommes, beaucoup de différences, visibles, se sont retrouvées statistiquement non-significatives : ceci pourrait être dû à une population insuffisante dans certains sous-groupes.

Ensuite, il faut savoir que la grande majorité des patients qui composent le registre BEL-FMD sont

symptomatiques, et ont subi différents examens d'imagerie pour parvenir au diagnostic de DFM. Or, beaucoup de patients sont atteints de DFM de façon asymptomatique. En attestent les études sur les donneurs vivants de rein, grâce auxquelles on a pu estimer la prévalence de la DFM à 4%, soit bien plus que le nombre de patients connus et traités actuellement<sup>6</sup>. Et ainsi, beaucoup de patients atteints de DFM doivent vraisemblablement être traités de façon symptomatique, pour hypertension par exemple, sans que l'on ait dépisté une DFM ; ceci peut aussi être vrai pour les dissections carotidiennes, et particulièrement chez les hommes en général.

Enfin, un dernier biais est celui des différences de conception des études, qui rendent parfois la comparaison hasardeuse, les patients n'étant pas inclus dans les registres pour les mêmes raisons, le dépistage et les examens réalisés variant en fonction des pays ou des hôpitaux. De plus, on observe des différences de référencement des patients selon les pays, avec une tendance à ce que les études américaines engagent davantage de patients diagnostiqués à partir de centres de Neurologie, alors qu'en Europe, la Néphrologie est plutôt majoritaire.

L'idéal, dans l'avenir, serait d'augmenter les participants de chaque étude nationale, en améliorant par exemple le dépistage systématique de la DFM, ou les moyens diagnostiques ; et en même temps, la création d'un registre international aux critères standardisés, rassemblant des milliers de données de patients, augmenterait la puissance des études en limitant les biais dus au nombre réduit de patients, aux différences de screening et de critères. En outre, il favoriserait la découverte de nouvelles associations, corrélations de facteurs, marqueurs génétiques ou agents biologiques...

## **V. CONCLUSION**

Au terme de ce mémoire aux nombreux résultats, on pourrait se sentir perdu. En effet, malgré le faible nombre de cas, quelques fortes divergences sont apparues par rapport à la littérature, comme une corrélation inverse entre les anévrismes et l'HTA. Certains liens pourtant bien établis ne se retrouvent pas, comme l'association tabac-anévrisme-homme. Enfin, quelques éléments insolites, comme la haute prévalence d'anévrismes, sèment le doute, et laissent supposer des biais de sélection ; au point qu'on se demande parfois si nos comparaisons à d'autres études ne sont pas hasardeuses... Ceci rappelle à la prudence, qui doit éclairer nos recherches, et dissuader des conclusions hâtives.

Et pourtant, les différences qui apparaissent trouvent pour la plupart une certaine logique, et invitent expressément à de plus vastes investigations : citons la haute prévalence d'anévrismes et de DFM multifocale dans le registre BEL-FMD, les liens qui apparaissent entre anévrismes, formes multifocales et multi-vaisseaux ; existerait-il un facteur biologique ou génétique qui favoriserait un développement plus étendu de la DFM ? Certains de nos résultats invitent même à une remise en cause de consensus clairement établis : ainsi, nous sommes en droit de nous demander si le SCAD et la DFM ne sont pas la même maladie, et à l'inverse, si les formes focales et multifocales ne sont pas plutôt deux pathologies différentes ?

Enfin, certains résultats, reconnus et évidents, renforcent les données du consensus sur la DFM, tels que

l'association anévrisme-hémorragie sous-arachnoïdienne. D'autres enfin participent en un élan international à soutenir les interrogations que se pose le monde savant autour de sujets aussi passionnants que mystérieux : pour exemple, pourquoi les hommes subissent-ils plus de dissections, alors que le SCAD reste majoritairement féminin ?

On se rend aussi compte que, si l'anatomopathologie a été abandonnée en termes diagnostiques, elle devrait progressivement reprendre sa place en recherche, pour apporter des réponses sur le plan de la physiopathologie. Ainsi, nous parviendrons peut-être un jour à trouver quel est la raison de la prolifération des fibroblastes et cellules musculaires lisses, et ainsi à développer un antiprolifératif adapté et spécifique... En effet, le traitement, médicamenteux ou angioplastique, efficace dans la majorité des cas, n'agit que sur la conséquence de la DFM, à savoir des sténoses ou autres complications vasculaires, mais ne modifie en rien le développement de la maladie.

Aujourd'hui, il est nécessaire de sensibiliser les médecins de première ligne et la population à la DFM : vu la prévalence estimée de la maladie, la grande majorité des patients s'en sort généralement avec un traitement symptomatique, sans bilan ni diagnostic de DFM. Aussi, quand surviennent les complications (infarctus du myocarde ou rénal, dissections, AVC, hémorragies intracrâniennes...), on se rend compte qu'elles auraient pu, dans certains cas, être prévenues si la DFM avait été dépistée plus tôt... Ainsi, un ensemble de critères, notamment sur l'hypertension chez les patients(e)s non athéromateux, éventuellement fumeurs, devraient alerter le médecin et référencer ce patient en hôpital pour un dépistage de la DFM par imagerie. Pour la DFM rénale, ces signes sont l'HTA chez les patients de moins de 30 ans, maligne, résistante, ou de grade 3 (>180/110 mmHg), un petit rein unilatéral, sans anomalie urologique, un souffle abdominal en l'absence de facteurs de risque d'athérosclérose, une dissection de l'artère rénale, un infarctus rénal, ou alors la présence d'une lésion de DFM dans un autre lit vasculaire. Pour la DFM cérébrovasculaire, ce sont les migraines sévères et/ou chroniques, les acouphènes, les souffles cervicaux, les AVC, AIT et amauroses temporaires, ou les douleurs unilatérales de la tête et du cou, associées ou non à des signes neurologiques, tels qu'un Claude-Bernard Horner.

Pour l'avenir, nous avons besoin d'un protocole de dépistage et d'exploration standardisé, qui suive les recommandations du dernier consensus, à savoir par exemple que tout patient avec une DFM doit être dépisté du crâne au pelvis à la recherche de lésions asymptomatiques, notamment les anévrismes. Ainsi, les données de patients du monde entier pourront être comparées en réduisant sérieusement le risque de biais. De plus, avec la montée en puissance de l'intelligence artificielle, nous aurons peut-être accès dans le futur à un registre mondial de génomes, ce qui permettra sans doute la mise en évidence d'autres marqueurs génétiques. Ceci ouvrirait aussi la porte aux thérapies ciblées, voire à la thérapie génique...

## **VI. ABBREVIATIONS**

AIT : Accident Ischémique transitoire

Anti-HTA : Médicament / Traitement Anti-Hypertenseur

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CTA : Computed Tomography Angioscanner  
DFM : Dysplasie Fibromusculaire  
eGFR : *Evaluated Glomerular Filtration Rate*  $\approx$  Taux de clairance de créatinine  
HTA : Hypertension Artérielle  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
LysoPC : Lysophosphatidylcholine  
MRA : Magnetic Resonance Angiography = IRM injectée  
TAMd : Tension Artérielle Moyenne diastolique  
TAMs : Tension Artérielle Moyenne systolique

## VII. REMERCIEMENTS

Nous voudrions ici remercier le Professeur Alexandre Persu pour son assistance tout au long de ce travail, les articles conseillés et un accès au congrès international sur la DFM tenu à Bruxelles en Février 2018. Et par la même occasion le docteur Silvia Di Monaco, pour son aide vitale dans le maniement de logiciels tels que R, et ses conseils en général sur les statistiques.

## VIII. RÉFÉRENCES - BIBLIOGRAPHIE

1. Persu A., Giavarini A., Touze E. et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension* 2014; 32: 1-12
2. Plouin P., Baguet J., Thony F. et al. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia. *Hypertension* AHA 2017; 1: 1-13
3. Persu A., Van der Niepen P., Touzé E. et al. Revisiting Fibromuscular Dysplasia : Rationale of the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. *Hypertension* 2016; 68: 832-838
4. Olin J., Froehlich J., Gu X. et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia : Results in the First 447 Patients. *Circulation* AHA 2012; 125: 3181-3191
5. Desbois A., Koskas F., Cacoub P. Fibromuscular Dysplasia. *La Revue de Médecine Interne* 2015; 36: 271-276
6. Hendricks N., Matsumoto A., Angle J. et al. Is fibromuscular dysplasia underdiagnosed? A comparison of the prevalence of FMD seen in CORAL trial participants versus a single institution population of renal donor candidates. *Vasc Med* 2014; 19: 363–367
7. [www.maladies-vasculaires-rares.fr/dysplasie-fibromusculaire-arterielle](http://www.maladies-vasculaires-rares.fr/dysplasie-fibromusculaire-arterielle)
8. Hua X., Chen X., Chen K. et al. Comparing coronary artery fibromuscular dysplasia with coronary atherosclerosis : from clinical to histopathological characteristics. *Cardiovasc Pathol.* 2018; 35: 57-63
9. Cotard S., Nouni A., Jaquinandi V. et al. Peripheral artery disease in patients younger than 50 years old : Which etiology ?. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2016; 65: 275-85

10. Di Monaco S., Georges A., Lengelé JP. et al. Genomics of Fibromuscular Dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2018; 21: 19
11. Trinquart L., Mounier-Vehier C., Sapoval M. et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia : a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010; 56: 525-32
12. Gornik H., Persu A., Adlam A. et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension* 2018; 37: 229–252
13. Kim ESH., Olin JW., Froehlich JB., et al. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex : a report of the United States Registry for fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2026–2028
14. Savard S., Steichen O., Azarine A., et al. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation* 2012; 126: 3062–3069
15. Prasad M., Tweet MS., Hayes SN., et al. Prevalence of extracoronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1672–1677
16. Saw J., Poulter R., Fung A. et al. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia: a case series. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 134–137
17. Liang JJ., Prasad M., Tweet MS. et al. A novel application of CT angiography to detect extracoronary vascular abnormalities in patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 189–197
18. Kadian-Dodov D., Gornik HL., Gu X., et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 176–185
19. Paré G., Bhatt DL. Linking Spontaneous Coronary Artery Dissection, Cervical Artery Dissection, and Fibromuscular Dysplasia: Heart, Brain, and Kidneys. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 67-69
20. McNair PW., Parker A., Taylor A. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Its Association With Fibromuscular Dysplasia and Other Vascular Abnormalities. *Am J Cardiol* 2019; 125: 34-39
21. Ciurică S., Lopez-Sublet M., Loeys BL. et al. Arterial Tortuosity. *Hypertension* 2019; 73: 951-960
22. Henrard C., Belge H., Fastré S. et al. Cervical artery dissection : fibromuscular dysplasia versus vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Blood Press* 2019; 28: 139-143
23. Gilhofer TS., Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: update 2019. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34: 594-602
24. Hassan S., Prakash R., Starovoytov A. et al. Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection with Spontaneous Angiographic Healing. *JACC Cardiovascular Interventions* 2019; 12: 518-527
25. Saw J., Mancini GBJ., Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 297–312
26. Liang J., Prasad M., Tweet M. et al. A novel application of CT angiography to detect extra coronary vascular abnormalities in patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 189-197

27. Saw J., Humphries K., Aymong E. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection : Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1148-1158.
28. Kadian-Dodov D., Lookstein R., Olin J. et al. Focal and multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *Eur Heart J*. 2019; 40: 25-32
29. Shimabukuro M. A new plausible link between lysophosphatidylcholine, TGF- $\beta$ , and fibromuscular dysplasia. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 665–667
30. Savard S., Azarine A., Jeunemaitre X. et al. Association of smoking with phenotype at diagnosis and vascular interventions in patients with renal artery fibromuscular dysplasia. *Hypertension* 2013; 61: 1227–1232
31. Eleid MF., Guddeti RR., Tweet MS. et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection : angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 656–662
32. Boutouyrie P., Gimenez-Roqueplo AP., Fine E. et al. Evidence for carotid and radial artery wall subclinical lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2003; 21: 2287-2295
33. Silhol F., Sarlon-Bartoli G., Daniel L. et al. Intranuclear expression of progesterone receptors in smooth muscle cells of renovascular fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 830–835
34. Debette S., Kamatani Y., Metso TM. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 2015; 47: 78–83

## Table des matières

•	Introduction .....	2
●	Matériel et Méthodes .....	2
●	Résultats et Discussion .....	2
•	Introduction .....	3
•	Materials and Methods.....	3
•	Results and Discussion.....	3
I.	INTRODUCTION.....	4
A.	Définitions .....	4
B.	Historique et anatomopathologie .....	5
C.	Éléments permettant d'évoquer le diagnostic de dysplasie fibromusculaire.....	5
D.	Classification et facteurs pronostiques des dysplasies fibromusculaires.....	6
E.	Confirmation du diagnostic de dysplasie fibromusculaire.....	7
➤	Atteinte Rénale : .....	7
➤	Atteinte Cérébrovasculaire : .....	7
➤	Les autres localisations : .....	8
➤	Dissection spontanée des artères coronaires (SCAD) : .....	8
➤	Diagnostics différentiels : .....	9
➤	Pistes diagnostiques : .....	9
F.	Physiopathologie des dysplasies fibromusculaires .....	10
G.	Prise en charge thérapeutique des dysplasies fibromusculaires.....	10
➤	Règles Hygiéno-diététiques et thérapie médicamenteuse .....	10
➤	Traitements interventionnels .....	11
➤	Suivi.....	11
H.	FMD-Belgium et autres initiatives internationales.....	12
II.	MATERIEL & METHODES .....	13
III.	RÉSULTATS.....	15
●	Caractéristiques générales des patients DFM.....	15
●	Caractéristiques générales des patients atteints de SCAD .....	16
●	Principales différences entre les patients DFM et les SCAD.....	18
●	Principales différences entre les patients avec une DFM multifocale et focale.....	19
●	Principales différences entre les patients avec multi-vaisseaux et simple vaisseau.....	20
●	Principales différences entre les femmes et hommes atteints de DFM.....	21
●	Principales différences entre les patients DFM avec et sans anévrisme.....	22
●	Principales différences entre les patients DFM avec et sans dissection.....	23
IV.	DISCUSSION .....	25
●	Caractéristiques générales des patients avec DFM .....	25
●	Caractéristiques générales des patients avec SCAD .....	28
●	Différences entre les patients DFM et SCAD.....	30
●	Différences entre les patients avec DFM focale / multifocale .....	31
●	Principales différences entre les formes simple vaisseau et multi-vaisseaux. ....	32
●	Différences entre hommes et femmes avec la DFM.....	33
●	Différences entre les patients atteints de DFM avec ou sans anévrisme .....	34
●	Différences entre patients avec ou sans dissections.....	35
●	Limites et Biais - Perspectives .....	36
V.	CONCLUSION.....	37
VI.	ABBREVIATIONS .....	37

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)