

La dysplasie fibromusculaire est une maladie artérielle diffuse

FMD is a systemic rather than a local disease

P.F. Plouin*

La dysplasie fibromusculaire (DFM) est une maladie sténosante, non athéroscléreuse et non inflammatoire, qui affecte les artères de moyen calibre, particulièrement les artères rénales et les carotides (1-3). Sa présentation la plus fréquente est l'hypertension liée à une DFM des artères rénales. La DFM des carotides et des vertébrales peut se manifester par une migraine, un accident ischémique transitoire ou par un accident vasculaire cérébral constitué; elle peut être également asymptomatique. La DFM des artères digestives et des membres est rare et généralement asymptomatique. Les données du registre ARCADIA montrent que la majorité des patients atteints ont une dysplasie affectant des sites artériels multiples (tableau), indiquant qu'il s'agit d'une maladie artérielle diffuse (4).

Épidémiologie

La DFM atteint dans plus de 80 % des cas des femmes de la troisième à la cinquième décennie et peut être familiale. Elle a été considérée comme rare et avait reçu une référence de maladie orpheline (ORPHA 336) [5]. En fait, les études récentes ont montré que sa fréquence était sous-estimée du fait de la méconnaissance courante de la maladie. La diffusion des méthodes non invasives d'imagerie de haute résolution (angioscanner, angiographie par résonance magnétique [ARM]) et de nouveaux critères de diagnostic et de classification ont montré que sa prévalence dépassait 1 % et renouvelé l'étude de la maladie.

Définition et classification de la DFM par l'imagerie

La DFM est une maladie sténosante, la réduction du calibre artériel pouvant atteindre ou non

le seuil conventionnel de sténose significative (réduction de diamètre > 50 % par comparaison à un diamètre de référence). Les lésions sténosantes propres à la DFM peuvent s'associer à des anévrismes et à une tortuosité artérielle et se compliquer de dissections. Anévrismes, tortuosités et dissections ne suffisent pas au diagnostic de DFM car ils peuvent être isolés ou associés à d'autres maladies artérielles (3). Les classifications anatomopathologiques, utilisées à l'époque où le traitement était chirurgical, distinguaient 2 à 4 types de DFM (6). Elles ne sont plus applicables car non consensuelles, fondées sur de petits nombres d'observations, et parce que le traitement conservateur ou par angioplastie est maintenant utilisé dans la majorité des cas, si bien qu'on ne dispose plus d'échantillons histologiques. La nouvelle classification est fondée sur l'imagerie artérielle par angioscanner, ARM ou artériographie, et distingue 2 types de DFM (6) [figure, p. 14] :

► la DFM multifocale, qui entraîne une succession de sténoses et de dilatations avec un aspect caractéristique de perles enfilées ou de piles d'assiettes, représente 80 à 90 % des cas; elle atteint les femmes d'âge moyen dans 80 à 90 % des cas; elle est souvent bilatérale et les lésions prédominent fréquemment à droite;

* Unité d'hypertension artérielle, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris; université Paris-Descartes.

Tableau. Registre ARCADIA : distribution des lésions artérielles.

	%
DFM des artères rénales	84
DFM des troncs supra-aortiques	50
DFM des artères viscérales	18
DFM des artères iliaques	15
DFM bilatérale des artères rénales	41
DFM bilatérale des troncs supra-aortiques	39
DFM sur au moins 2 sites artériels	48
DFM, anévrisme ou dissection sur au moins 2 sites artériels	66

DFM : dysplasie fibromusculaire.

Mots-clés

Accident vasculaire cérébral

Anévrisme

Artères cervicales

Artères rénales

Dissection

Dysplasie fibromusculaire

Hypertension rénale

Points forts⁺⁺

- » La fréquence de la dysplasie fibromusculaire (DFM) a été sous-estimée par méconnaissance fréquente du diagnostic et parce que la maladie est souvent asymptomatique.
- » Son diagnostic repose sur une imagerie en coupe (angioscanner ou angio-IRM).
- » Les atteintes des artères rénales se manifestent habituellement par une hypertension.
- » Les atteintes des troncs supra-aortiques sont souvent asymptomatiques, mais peuvent se manifester par une migraine ou un accident neurologique aigu.
- » L'atteinte de plusieurs sites artériels est habituelle.
- » En cas de diagnostic de DFM sur un site symptomatique (artères rénales ou troncs supra-aortiques le plus souvent), il faut rechercher une DFM asymptomatique sur les autres sites.

Highlights

» *The prevalence of fibromuscular dysplasia (FMD) is underestimated because the pathology is often unknown and the patient is asymptomatic.*

» *The diagnosis of FMD is based upon CT angiography and MR angiography.*

» *FMD involving renal arteries exposes to arterial hypertension.*

» *FMD involving the carotid or vertebral arteries is often asymptomatic, but can cause chronic headaches or even neurological symptoms such as stroke or transient ischemic attack.*

» *The involvement of multiple arterial bed is common.*

» *When FMD is diagnosed on an arterial bed (frequently on renal arteries or carotid arteries) it is indicated looking for other arterial localizations.*

Keywords

Stroke

Aneurysm

Carotid artery

Renal artery

Dissection

Fibromuscular dysplasia

Renal hypertension



Figure. Les 2 types de dysplasie fibromusculaire à l'angioscanner : dysplasie multifocale (A), focale (B).

- la DFM focale, qui entraîne une sténose tubulaire ou en diabolo, touche des patients jeunes des 2 sexes ; les sténoses focales sont souvent unilatérales et serrées.

Diagnostic différentiel

L'aspect en perles enfilées de la DFM multifocale est quasi pathognomonique, le diagnostic différentiel étant l'exposition chronique à des toxiques vasoconstricteurs. Le diagnostic de DFM focale repose sur des images non spécifiques et sur des critères négatifs d'exclusion :

- la distinction entre DFM focale et athérosclérose est généralement aisée car les lésions athérosclérotiques touchent l'origine ou la partie proximale des artères rénales, sont associées à des plaques aortiques, et surviennent chez des patients plus âgés cumulant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ;
- plusieurs maladies syndromiques, généralement autosomiques dominantes, comportent également des sténoses artérielles focales. Elles sont reconnues par leur caractère familial et leurs atteintes extravasculaires, et affirmées par le diagnostic génétique ;
- la distinction entre DFM focale et artérites

inflammatoires repose sur l'absence de stigmata biologique d'inflammation dans la DFM et sur la présence habituelle d'un épaississement de la paroi vasculaire dans les artérites inflammatoires.

Présentation des atteintes de l'artère rénale

L'hypertension artérielle (HTA) est le motif le plus fréquent de recherche d'une DFM : c'est la présentation de 94 % des cas pédiatriques et de 60 à 77 % des DFM de l'adulte (3). Chez l'enfant où l'hypertension essentielle est rare, il est recommandé de rechercher une cause curable, dont une sténose dysplasique des artères rénales. Chez l'adulte, où la prévalence de l'hypertension essentielle est élevée et augmente avec l'âge, l'hypertension est un signe peu sensible et peu spécifique de sténose de l'artère rénale, en particulier dysplasique : la DFM est rarement présente, et quand elle l'est, elle peut être la cause de l'hypertension, mais peut aussi représenter une association fortuite. En conséquence, la recherche d'une sténose de l'artère rénale (plus souvent athéroscléreuse que dysplasique) n'est conseillée qu'en cas d'hypertension résistante au traitement, accélérée ou maligne. Cela explique que la DFM des artères rénales est rarement recherchée, ou recherchée tardivement. Dans le registre ARCADIA, qui rassemble des cas de DFM symptomatiques (4), une hypertension était présente chez 88 % des patients ayant une présentation rénale et chez 58 % des patients ayant une présentation neurologique, le second chiffre montrant la fréquence des "faux positifs" en présence d'une hypertension. Vu le peu de spécificité des présentations rénales de la DFM, les conditions du dépistage sont mal définies et l'estimation de sa prévalence expose à des biais. Les séries publiées portant sur les donneurs potentiels de rein qui ont fait l'objet d'une imagerie des artères rénales rapportent une estimation de 4 % de DFM "asymptomatiques" dans la population générale. Chez 997 hypertendus explorés à la recherche d'une sténose de l'artère rénale, sélectionnés sur la base d'une hypertension difficile à contrôler, cette prévalence était de 5,8 % (3).

Présentation des atteintes des artères cervicales

La DFM cervicale peut être diagnostiquée de façon fortuite sur un examen artériel réalisé pour une autre raison. Fréquemment, elle est révélée par des symptômes non spécifiques (souffle carotidien, acouphènes pulsatiles, céphalées décrites comme migraineuses le plus souvent, troubles visuels, sensations vertigineuses). La fréquence de ces manifestations varie d'une étude à l'autre selon le mode de recrutement des patients. Dans le registre ARCADIA, parmi 469 patients, 165 (35,2 %) avaient une présentation cérébrovasculaire, dont 100 avec une manifestation aiguë. La survenue d'une dissection cervicale est un mode de révélation classique de la DFM. Dans le registre américain (2), une dissection carotidienne était observée chez 16 % des patients ayant une DFM et une dissection vertébrale chez 5 %. Dans le registre ARCADIA, la dissection cervicale représentait 36 % des manifestations cérébrovasculaires aiguës (4). Une revue systématique a estimé la prévalence d'anévrisme intracrânien non rompu à 7,3 % dans la DFM, plus élevée que dans la population générale, et une association entre anévrisme intracrânien et DFM a été plus formellement démontrée dans une étude cas-témoins récente. La découverte d'une DFM cervicale chez un patient ayant une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme est classique, même si la fréquence relative de ce mode de révélation reste inconnue.

Présentation des atteintes des artères viscérales

Les sténoses dysplasiques des artères viscérales sont beaucoup plus rares que celles des artères rénales. Elles sont généralement asymptomatiques parce que les 3 artères digestives sont anastomosées, si bien qu'une ischémie mésentérique n'apparaît qu'en cas de sténoses sévères et multiples. Une ischémie mésentérique était présente chez 8/879 (0,9 %) patients du registre américain (2) et n'était retrouvée chez aucun patient du registre ARCADIA (4).

Distribution des lésions de DFM

Le registre ARCADIA est le seul où l'exploration des artères intra-abdominales et des artères cervico-encéphaliques par angioscanner ou angio-IRM a été systématique et exhaustive (4) : la distribution

par patient des lésions de DFM était de 84, 50, 18 et 15 % pour les artères rénales, les artères cervico-encéphaliques, les artères digestives et les artères iliaques, respectivement. Sur 100 lésions de DFM, 53 atteignaient les artères rénales, 32 les artères cervico-encéphaliques, 10 les artères digestives et 6 les artères iliaques. Quand elle était présente, l'atteinte des artères rénales et des artères cervico-encéphaliques était bilatérale dans 49 et 75 % des cas, respectivement.

La DFM peut atteindre plus d'un site artériel (atteinte multisite). Dans le registre ARCADIA, 52, 33, 12 et 3 % des patients avaient une atteinte de 1, 2, 3 ou 4 sites artériels (4). Ce registre a montré une association entre le phénotype multisite et la bilatéralité des lésions des artères rénales : ces lésions étaient bilatérales chez 60 % des patients ayant une atteinte multisite contre 37 % de ceux ayant une atteinte d'un seul site ($p < 0,001$). Si l'on tient compte des lésions directes de DFM (lésions sténosantes), des lésions anévrismales associées et des dissections compliquant la DFM, ce sont 66 % des patients atteints de DFM qui ont des lésions vasculaires touchant plus de 1 site artériel (4). Cette grande fréquence recoupe une étude antérieure par échographie à haute résolution portant sur l'analyse de la paroi artérielle des patients ayant une DFM qui a montré que ces patients ont fréquemment des anomalies artérielles, qualitatives et quantitatives, même sur des artères sans lésions macroscopiques de DFM, comme les artères radiales ou les carotides primitives (5). Ces observations indiquent que la DFM, même quand elle n'est symptomatique que sur un seul site artériel, est généralement une maladie systémique. Une atteinte coronaire est possible chez les patients atteints de DFM. Aucun cas typique de sténose en perles enfilées n'est décrit sur les vaisseaux coronaires. En revanche, les patients qui font une dissection coronaire aiguë spontanée ont fréquemment des lésions de DFM sur les artères extracoronaires. Plusieurs registres ont été mis en place pour mieux décrire cette association.

Évolution des lésions et leurs conséquences

La DFM peut évoluer vers des sténoses plus sévères ou vers l'apparition de nouvelles sténoses affectant des territoires initialement indemnes. Ce potentiel évolutif, rapporté par divers cas cliniques, est mal quantifié. Une étude unique a analysé les

Références bibliographiques

1. Persu A, Giavarini A, Touzé E et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;32(7):1367-78.
2. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(9):1048-78.
3. Persu A, Van der Niepen P, Touzé E et al; Working Group "Hypertension and the Kidney" of the European Society of Hypertension and the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. Revisiting fibromuscular dysplasia: rationale of the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. *Hypertension* 2016;68:832-9.
4. Plouin PF, Baguet JP, Thony F et al. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA registry. *Hypertension* 2017;70(3):652-8.
5. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A et al. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;7:2-28.
6. Savard S, Steichen O, Azarine A et al. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation* 2012;126(25):3062-9.
7. 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(6):1227-32.
8. 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(3):525-32.

P.F. Plouin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Le registre ARCADIA (www.Clinicaltrials.gov/NCT02884141) a été financé par la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle.

dossiers de patients ayant une DFM documentée entre 1960 et 1979 et qui ont eu 2 artériographies rénales après une revascularisation chirurgicale. Les lésions artérielles rénales ont été classées en 3 catégories : sténose inférieure à 50 %, sténose de 50 à 99 % et occlusion. La progression artérielle était définie comme le passage à une catégorie plus élevée. Après un suivi médian de 45 mois, 22 patients (33 %) ont eu une progression artérielle. Six patients ayant une progression artérielle et 6 sans progression ont eu une réduction d'au moins 15 mm de la disparité de taille des reins. Deux patients ayant une progression ont eu une élévation d'au moins 20 % de la créatininémie. Au total, 28 patients (42 %) ont eu une progression de l'atteinte artérielle et/ou parenchymateuse rénale. Un suivi médian de 45 mois chez 66 patients représente 248 patients-années, suggérant une incidence de progression de 11 cas pour 100 patients-années ($IC_{95} : 7,5-16,4$) dans les DFM multifocales à l'étage rénal. Il s'agit vraisemblablement d'une surestimation car les patients qui ont requis un suivi artériographique avaient probablement une évolution clinique moins favorable que ceux qui n'ont eu ce suivi (5). La cohorte PROFILE (www.Clinicaltrials.gov/NCT02961868), qui fait suite au registre ARCADIA chez 300 patients acceptant un suivi angiographique à 3 ans, devrait mieux quantifier ce risque évolutif.

Prise en charge thérapeutique

Le sevrage tabagique doit être obtenu chez les fumeurs ayant une DFM car l'exposition au tabac est associée à un phénotype plus sévère (7). Chez les patients normotendus atteints d'une DFM des artères rénales, il n'y a pas de données sur l'utilité d'une revascularisation, mais celle-ci peut être envisagée s'il existe un petit rein d'aval, ou si la hauteur d'un rein d'aval a diminué d'au moins 1 cm à 2 examens successifs. Chez les patients hypertendus, il n'y a pas d'essai contrôlé permettant d'affirmer les indications de la revascularisation des artères rénales. Le traitement a pour objectif de contrôler l'HTA et de préserver la fonction rénale, ce qui est possible par le traitement médical, par chirurgie ou par angioplastie. En l'absence de données probantes, les indications doivent être discutées par une équipe pluridisciplinaire (spécialistes de l'hypertension, cardiologues, néphrologues, chirurgiens, radiologues interventionnels). Une revascularisation de première intention est

envisagée si la guérison de l'hypertension semble possible, par exemple chez une personne jeune (≤ 30 ans) dont l'hypertension est récente (≤ 1 an), ou qui est atteinte d'une DFM focale. À défaut, le traitement de première intention est médicamenteux, et une revascularisation est considérée si l'hypertension résiste au traitement, si le patient a une mauvaise observance ou des intolérances médicamenteuses, ou s'il existe des signes de souffrance rénale, par exemple une différence de taille des reins d'au moins 2 cm aux dépens du rein en aval d'une sténose, ou encore une réduction d'au moins 1 cm de la hauteur du rein d'aval à 2 examens successifs. Si l'indication de revascularisation est retenue, la méthode de première intention est l'angioplastie simple. La mise en place d'une endoprothèse n'est pas recommandée parce que le taux de resténose est faible dans la DFM et qu'une endoprothèse peut compromettre un pontage chirurgical s'il devient nécessaire. Une méta-analyse a montré que la fréquence de guérison de l'hypertension (pression artérielle [PA] < 140/90 mmHg sans traitement) après angioplastie est en moyenne de 36 % avec un taux de complications majeures de 6 % (8). Une DFM des artères digestives n'est revascularisée que si elle est symptomatique.

Surveillance

Après revascularisation ou en cas de traitement médical conservateur, on conseille une surveillance trimestrielle de la PA et un contrôle annuel de la créatininémie et de la hauteur des reins par l'échographie. Cette surveillance peut être indéfinie, en particulier en cas de DFM multifocale bilatérale ou de DFM focale, qui pourraient avoir un plus grand risque évolutif que la DFM multifocale unilatérale (2, 3).

Conclusion

La DFM est une maladie systémique et souvent méconnue qui a été considérée comme rare avant que la diffusion de l'angioscanner et de l'ARM permette un diagnostic fiable et une classification simplifiée. L'atteinte des artères rénales et viscérales est souvent bénigne. Le traitement interventionnel, quand il est jugé nécessaire, est généralement réalisé par voie endovasculaire. Une meilleure connaissance de la physiopathologie et du risque de progression devrait affiner les décisions thérapeutiques et la surveillance à long terme. ■