



**Consensus statement from the Ehlers-Danlos Society  
and professional members of the vEDS community**



**Déclaration de consensus de The Ehlers-Danlos  
Society et des membres professionnels de la  
communauté SEDv**

---

## **Déclaration de consensus de The Ehlers-Danlos Society et des membres professionnels de la communauté SEDv (SED vasculaire)**

---

### **Celiprolol et SEDv : faits, limites et recommandations**

Dans le contexte de la récente presse sur le céliprolol et de l'annonce par la FDA de ne pas autoriser le Celiprolol aux États-Unis pour une utilisation limitée au traitement des personnes atteintes de SEDv, nous avons pensé qu'il était temps de rassembler la communauté mondiale des SED vasculaires du consortium pour mettre à jour notre communauté sur notre position.

### **Résumé de la déclaration**

Il n'existe pas assez de preuves pour savoir avec certitude si les personnes SEDv devraient prendre celiprolol ou un autre médicament pour gérer la pression artérielle pour essayer de changer le taux de complications artérielles. Certains centres médicaux spécialisés dans les SEDv utilisent le céliprolol pour leurs patients. D'autres centres médicaux spécialisés dans les SEDv utilisent d'autres médicaments pour la pression artérielle. Comme il n'existe pas actuellement de meilleure solution, les personnes atteintes de SEDv devraient consulter leur professionnel de santé afin de créer un plan basé sur leurs antécédents médicaux personnels.

### **Déclaration**

Le SED vasculaire (SEDv) est une maladie génétique rare causée par des anomalies du gène COL3A1, qui code pour le procollagène de type III, une protéine importante dans les parois des vaisseaux et les organes creux. Les défauts de production de procollagène de type III qui en résultent entraînent une fragilité des tissus, en particulier des artères et des organes creux. Cette fragilité entraîne des complications cliniques, telles que des dissections artérielles, des anévrismes et la rupture d'organes creux tels que l'intestin. Ces complications peuvent survenir pendant l'enfance et peuvent survenir de manière imprévisible tout au long de la vie adulte. En outre, en raison de la fragilité des tissus, les interventions endovasculaires et les réparations chirurgicales présentent un risque élevé, en particulier dans les situations d'urgence. Il existe donc un besoin urgent de traitements qui pourraient prévenir ou retarder les complications artérielles et peut-être même celles d'autres tissus.

À ce jour, les seules tentatives publiées pour évaluer l'intérêt d'un traitement pharmacologique dans un SEDv sont (1) l'étude BBest, essai clinique ouvert randomisé multicentrique, international et publié en 2010, et (2) l'étude de cohorte d'observation, de 144 patients atteints de SEDv à confirmation moléculaire, publiés en juin 2019. Les deux études ont suggéré que le traitement par le céliprolol pourrait réduire la fréquence des événements artériels et était un médicament sûr et bien toléré. Les investigateurs ont reconnu plusieurs limites de l'étude. Dans l'étude BBest, l'analyse de séquence a identifié des mutations COL3A1 chez environ les deux tiers des participants qui n'étaient pas également représentés dans les bras de l'étude. L'étude d'observation n'avait pas de groupe témoin adéquat.

Le céliprolol, un agent abaissant la pression artérielle ( $\beta$ -bloquant), a été commercialisé pour la première fois au milieu des années 80 dans de nombreux pays, mais pas aux États-Unis. Les  $\beta$ -bloquants sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine et constituent un traitement standard chez les personnes présentant des dissections aortiques. Le Céliprolol est proposé aux médecins de nombreux pays et peut être utilisé dans les SEDv en tant que prescription non conforme. À la suite de la publication de l'essai BBest, le céliprolol est devenu le traitement principal des patients SEDv dans plusieurs pays européens. Une demande de licence d'utilisation de céliprolol chez les personnes atteintes de SEDv aux États-Unis par Acer Therapeutics, fondée sur les données de l'essai BBest, a été refusée en juin 2019 par la Food and Drug Administration, qui estimait qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour approuver l'utilisation exclusive du céliprolol en tant que médicament efficace dans les SEDv aux États-Unis et a appelé à un essai adéquat et bien contrôlé.

Depuis la publication de l'essai BBEST en 2010, le seul essai clinique interventionnel en cours dans le SEDv est l'essai ARCADE (NCT02597361), essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, qui compare l'effet de l'ajout de l'angiotensine de type II, bloqueur des récepteurs, irbesartan, ou un placebo au céliprolol sur une période de 2 ans.

The Ehlers-Danlos Society, le comité SED vasculaire du Consortium international EDS et le groupe de travail sur les artères de taille moyenne de VASCERN (réseau européen de référence sur les maladies vasculaires multisystémiques rares) préconisent des essais cliniques prospectifs, randomisés et en double aveugle, rigoureusement conçus, chez les personnes atteintes de SEDv génétiquement confirmées, qui sont d'une importance capitale pour orienter le traitement futur des SEDv. The Ehlers-Danlos Society s'engage à collaborer avec la communauté médicale mondiale SEDv pour mettre en place ces études. Dans l'intervalle, il est considéré comme sûr que les personnes souffrant de SEDv actuellement sous traitement par le céliprolol continuent de prendre ce médicament. On ne sait pas si l'effet bénéfique suggéré du céliprolol dans les SEDv peut être extrapolé à d'autres  $\beta$ -bloquants. De même, nous ne savons pas encore si d'autres médicaments anti-hypertenseurs, tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, ont des effets bénéfiques.

En résumé, il est recommandé que chaque patient discute d'un plan de traitement individuel avec ses professionnels de santé en ayant accès à leurs antécédents médicaux complets. Une évaluation personnelle et familiale minutieuse, la mise en place d'une équipe de soins multidisciplinaires et, si possible, un suivi dans un centre de référence dédié devraient être proposés à tous les patients présentant cette maladie rare, ce prouvé par les études moléculaires.

The Ehlers-Danlos Society reste déterminée à soutenir et à éduquer la communauté SED vasculaire et continuera à travailler en étroite collaboration avec le réseau mondial de professionnels du consortium SED afin de créer un registre mondial, de collecter les fonds nécessaires à la recherche et de fournir une plate-forme de collaboration internationale continue.

## The Ehlers Danlos Society

The Ehlers-Danlos Society facilite les travaux du consortium international SED et HSD, créé à la suite des efforts qui ont abouti aux critères de diagnostic de 2017 et aux directives de gestion et de soins. Les cliniciens, les scientifiques et les patients-experts sont organisés en comités basés sur des spécialités médicales et des intérêts de recherche, et coordonnés par un comité directeur.

Le Consortium international est un groupe indépendant de professionnels de la santé et d'experts dont les besoins en matière d'administration et de planification d'événements sont facilités par The Ehlers-Danlos Society, mais tous les travaux et opinions sont indépendants et proviennent uniquement des membres du consortium.

### Rédigé par des membres du comité SED vasculaire et du comité directeur du consortium international SED :

Dr Peter H. Byers, MD (États-Unis),  
Dr Harry C. Dietz, MD (États-Unis),  
Dr. Fleur van Dijk, MD, PhD (Royaume-Uni),  
Dr. Clair A. Francomano, MD (USA),  
Dr. Michael Frank, MD (France),  
Dr Alan Hakim, MB, BChir MA FRCP (Royaume-Uni),  
Professeur Xavier Jeunemaitre, MD, PhD (France),  
Dr. Diana Johnson, B.Sc., B.Sc. (Royaume-Uni),  
Professeur Fransiska Malfait MD, PhD (Belgique),  
Dr. Lauren Puryear, MS, CGC (USA),  
Leema Robert MRCPCH (Royaume-Uni),  
Dr. Sherene Shalhub, MD, MPH, FACS (États-Unis)  
Professeur Nigel Wheeldon MB ChB MD FRCP FESC (UK)

---

*Avec l'autorisation de The Ehlers-Danlos Society, traduction de l'article « Consensus statement from The Ehlers-Danlos Society and professional members of the vEDS community ». <http://bit.ly/2m78mL0>*

*Traduction par Marie-Elise Noël pour l'association SED'in FRANCE. <https://sedinfrance.org/>*