

Contre le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte

SFMP 2024
Nancy

Vassilis Tsatsaris

Liens d'intérêts

- Pas de lien d'intérêt en rapport avec l'infection à CMV

Pourquoi cette controverse ?

- Des données qui montrent une efficacité du Valaciclovir pour prévenir l'infection congénitale à CMV
- Mais
 - Un dépistage complexe ciblé sur les PIM précoces
 - Un traitement antiviral pas adapté
 - Des biais méthodologiques dans les études évaluant l'efficacité du traitement
- Un rapport du HCSP qui recommande de ne pas implémenter le dépistage du CMV pendant la grossesse

Dépistage du CMV en cours de grossesse

- Objectif :

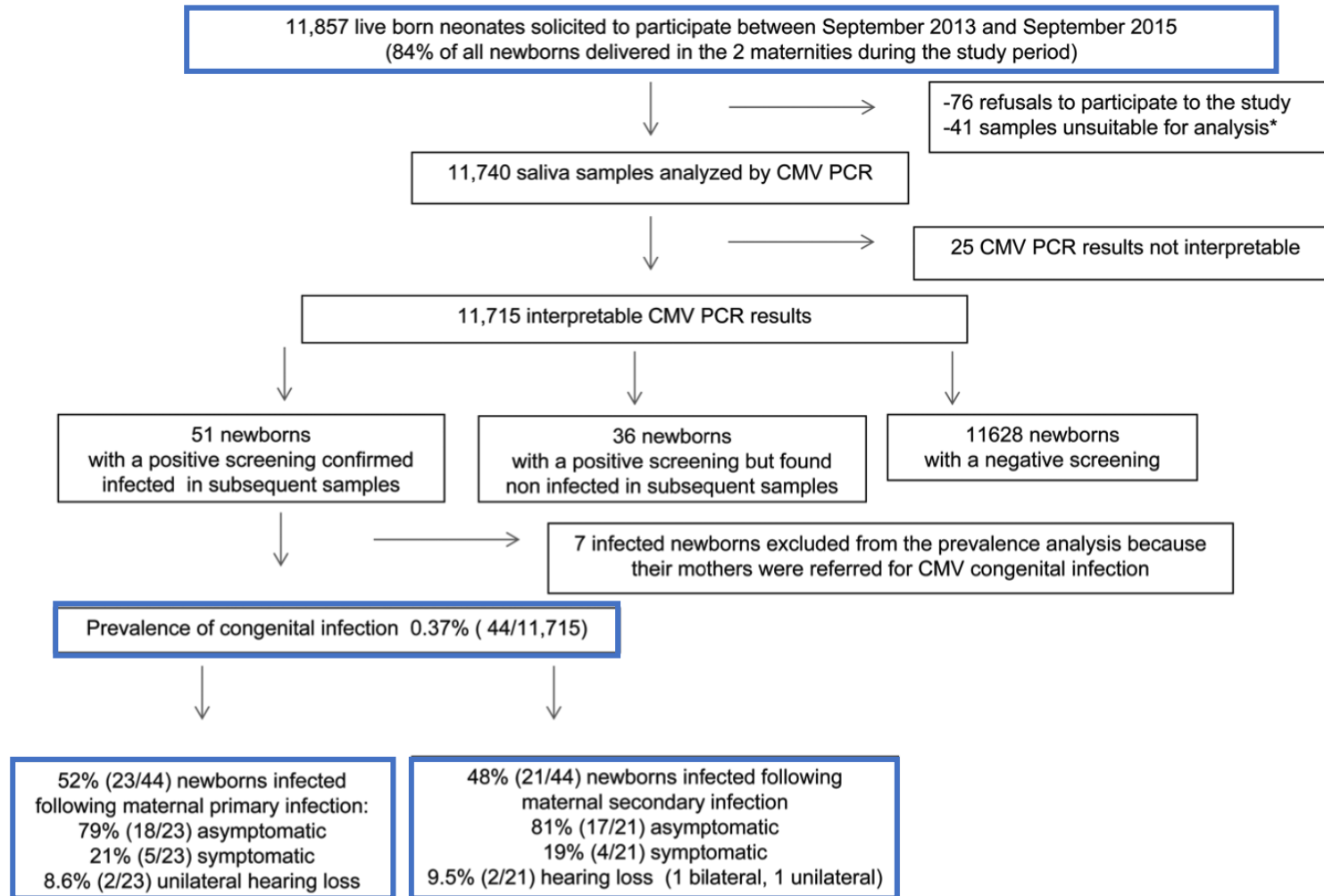
- réduire les décès périnataux et les séquelles neurosensorielles de l'enfant en lien avec l'infection congénitale à CMV

- Modalités :

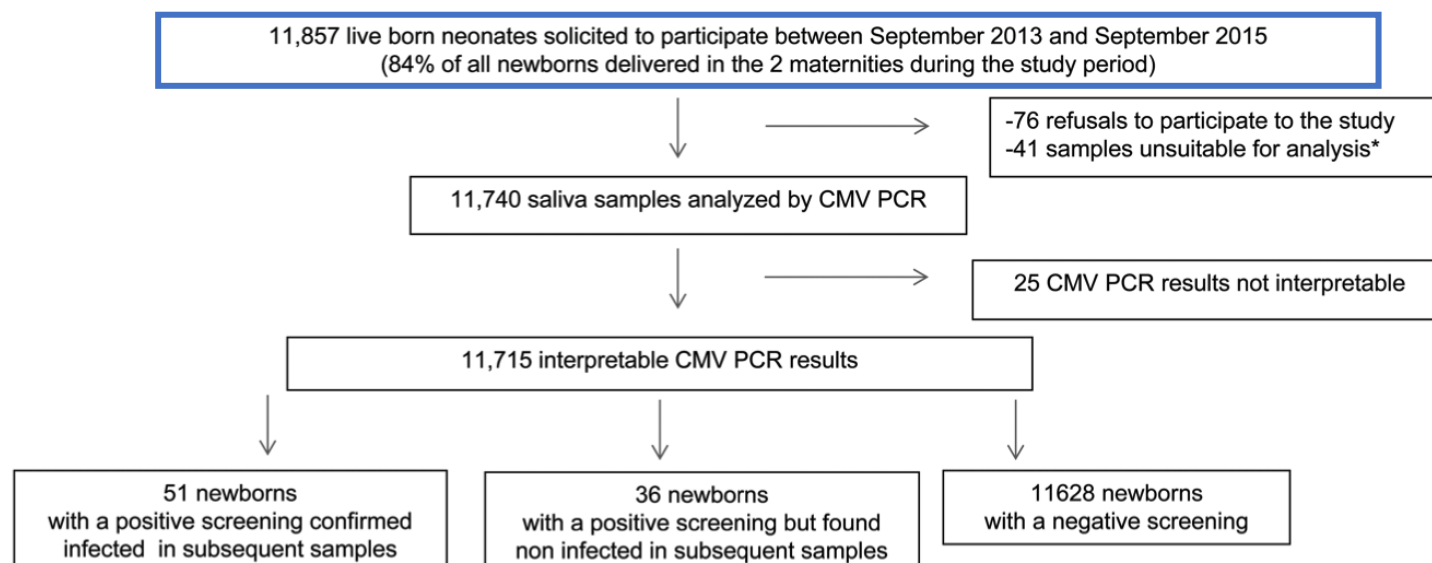
- Proposer un test de dépistage pour identifier les PIM

- Permettre un traitement préventif de l'infection foetale à CMV en cas de PIM

Infection congénitale à CMV en France



Infection congénitale à CMV en France



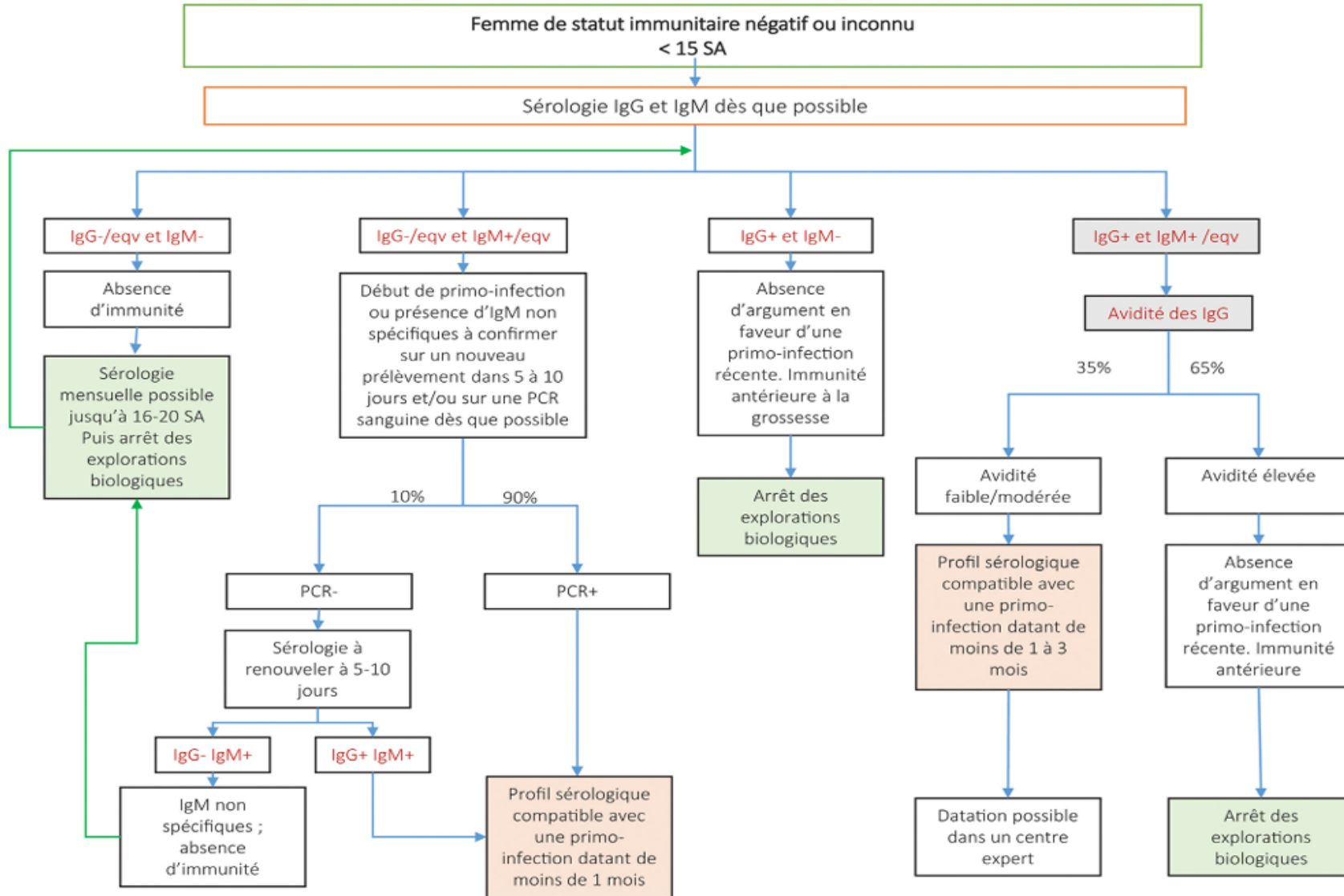
52% (23/44) newborns infected following maternal primary infection:
79% (18/23) asymptomatic
21% (5/23) symptomatic
8.6% (2/23) unilateral hearing loss

48% (21/44) newborns infected following maternal secondary infection
81% (17/21) asymptomatic
19% (4/21) symptomatic
9.5% (2/21) hearing loss (1 bilateral, 1 unilateral)

Un test de dépistage qui présente des limites

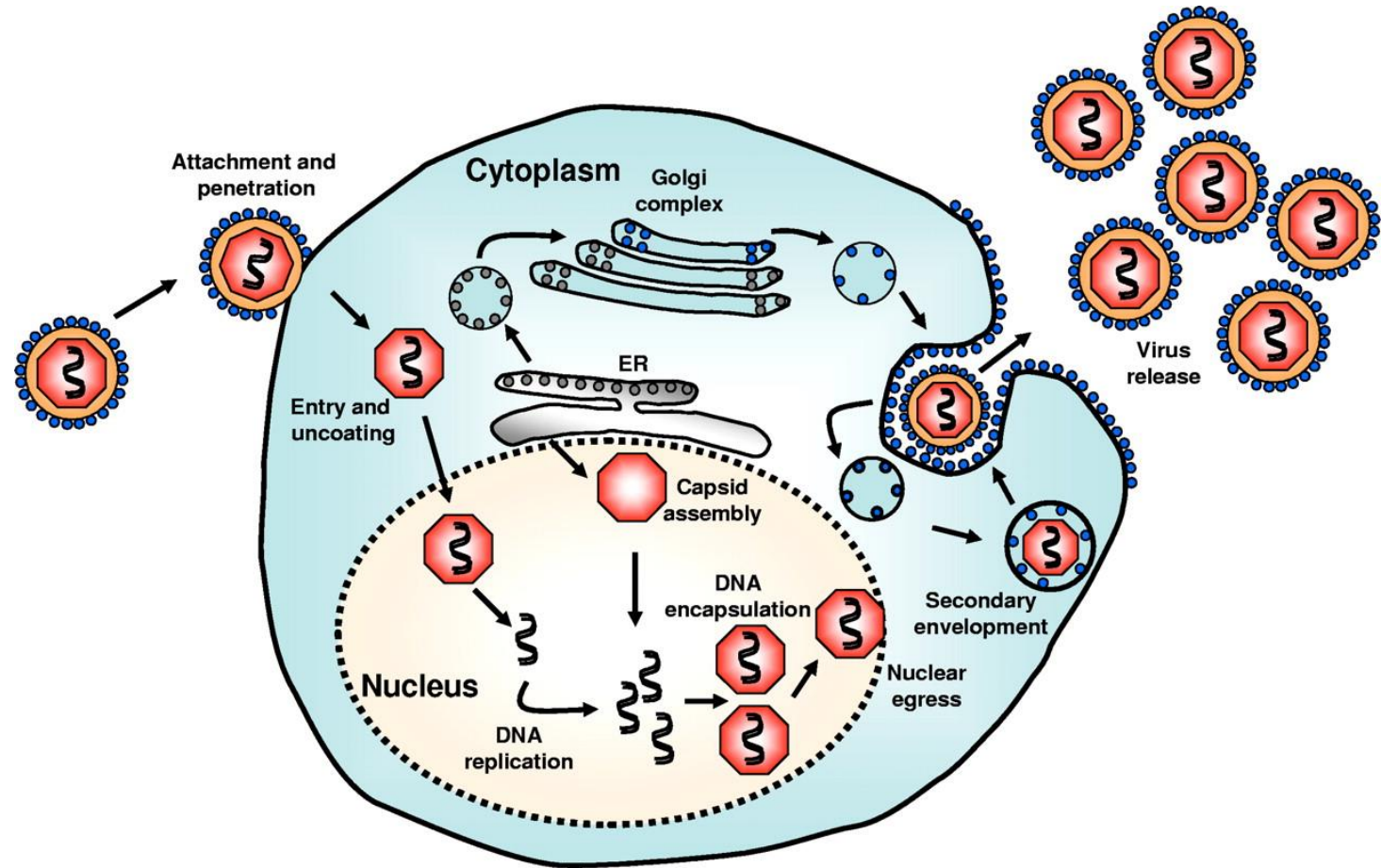
- La présence d'IgM spécifiques ne signe pas nécessairement une PIM récente :
 - spécificité des IgM pour une PIM récente : 7 à 41%
 - IgM + : Pas de PIM dans 50% des cas.
- Des IgG peu immunisantes: Ré-infections et ré-activations dont le diagnostic est complexe

Un dépistage complexe



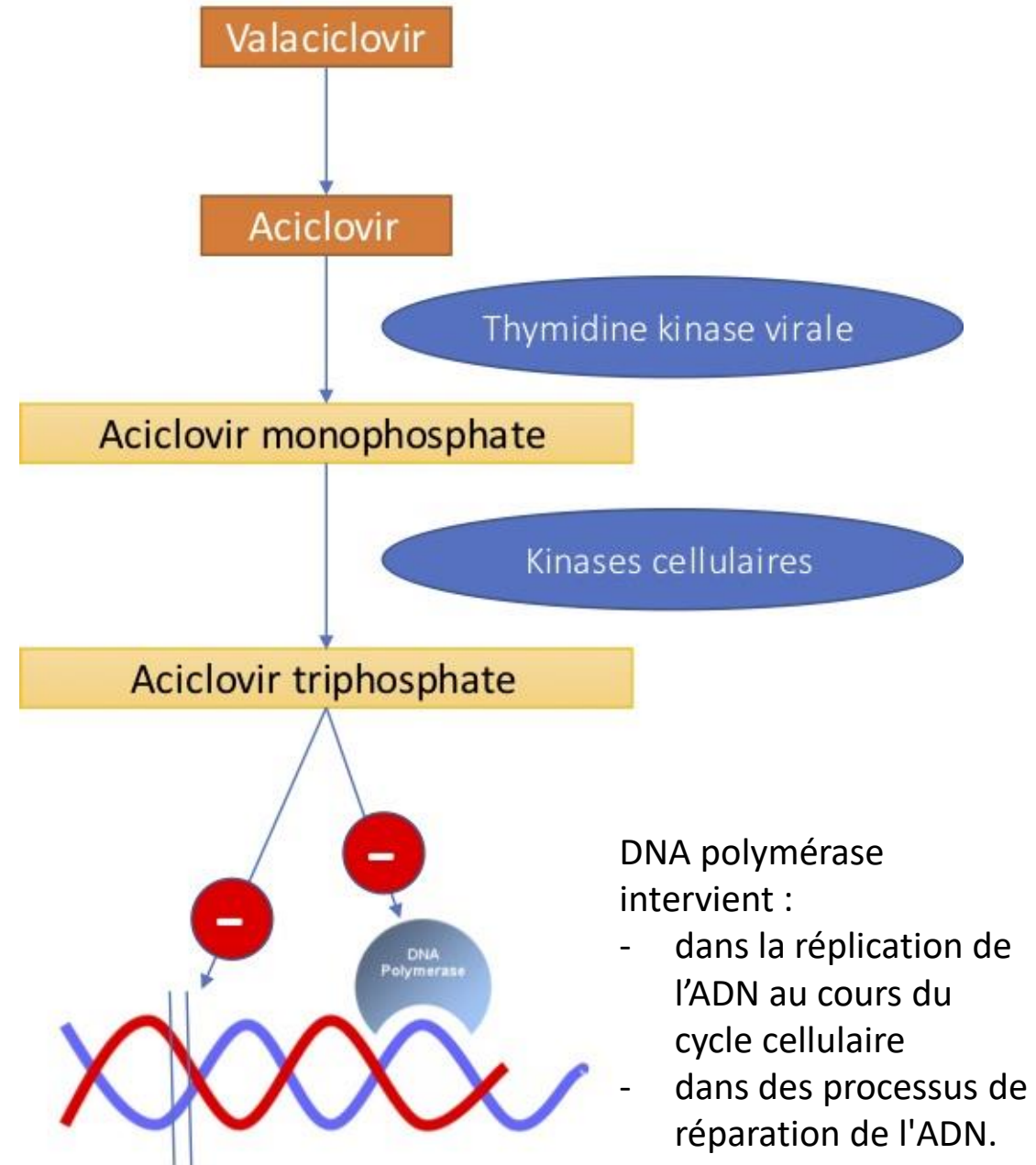
Le traitement de l'infection à CMV

- Virus à ADN
- Appartient à la famille des herpes virus
 - HSV, VZV, EBV, CMV
- Infections latentes



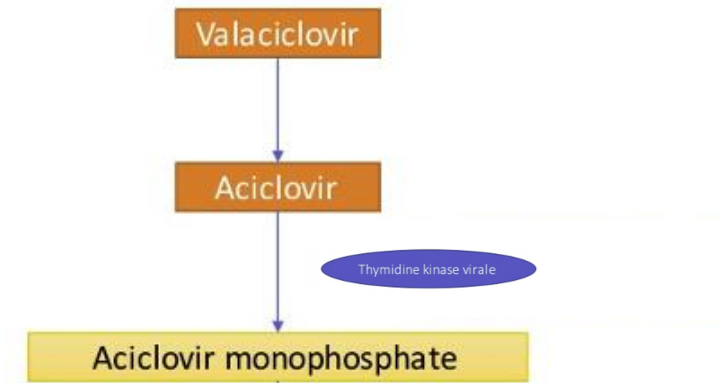
Valaciclovir et HSV

- Traitement de choix contre HSV
- Pro-drogue de l'aciclovir
- Biodisponibilité orale 55% vs 15% pour aciclovir
- Conversion au niveau hépatique en aciclovir.
- La thymidine kinase virale :
 - 3000 fois plus efficace que la thymidine kinase cellulaire
- Aciclo-GTP
 - un inhibiteur DNA polymérase virale
 - Affinité 100 fois + pour la polymérase virale que la polymérase cellulaire.



Le Valaciclovir et CMV

- Le CMV n'a quasiment pas de thymidine kinase ce qui le rend très peu sensible à l'aciclovir.
- Faible inhibition de la réplication virale in vitro



1

Faible efficacité du valaciclovir sur le CMV

Le Valaciclovir - Sécurité

- Aciclovir → Aciclo-GTP :
 - Analogue nucléosidique
 - A forte dose peut inhiber la DNA polymérase de l'hôte
- Sécurité de l'aciclovir évaluée pour des doses < 1g/j et très rassurante
- Evaluation très limitée de la toxicité à 8g/J et pas à long terme
- Toxicité rénale et cas de MAT décrits avec des fortes doses de valaciclovir
- Neurotoxicité du valaciclovir en cas d'insuffisance rénale

2

Peu de données de sécurité à 8g/j

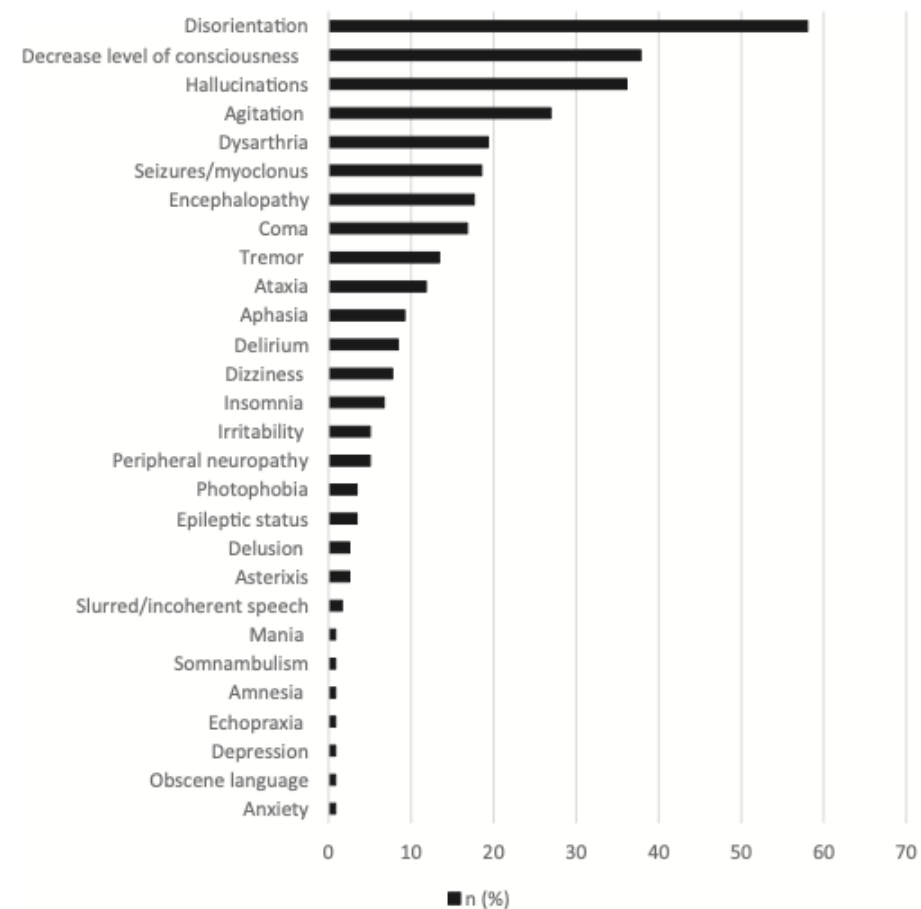
Bell. Medicine, 1997;76:369-380.

Birth Defects Research Clinical and Molecular Teratology 70:201-207 (2004)

Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases

David Brandariz-Nuñez MPharm¹ | Marcelo Correas-Sanahuja BPharm² |
Sara Maya-Gallego MD³ | Isabel Martín Herranz MPharm¹

Both are drugs frequently used and with good general tolerance. Despite their good safety profile, they can cause systemic adverse effects. The most frequent toxicity is acute renal failure associated with the deposit of crystals in the renal tubule.⁶ Another lesser known but no less important side effect is neurotoxicity, characterized by confusion, dizziness, drowsiness, stupor, coma and psychiatric symptoms, among others. The reported incidence is very low, and the main associated risk factors are renal deterioration, high doses of antivirals and age.⁷ On the other hand, the presence of CMMG in cerebrospinal fluid has been related to the appearance of psychiatric symptoms.⁸



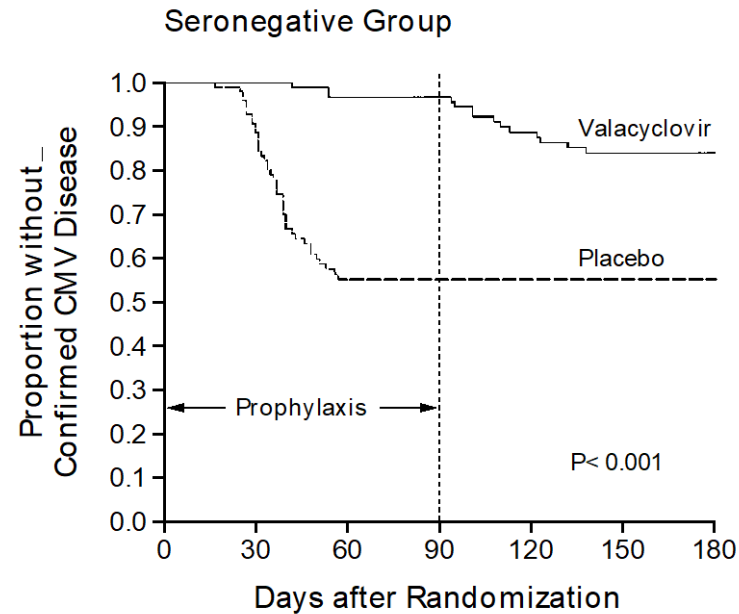
CMV et transplantation

The New England Journal of Medicine

May 13, 1999

VALACYCLOVIR FOR THE PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS DISEASE AFTER RENAL TRANSPLANTATION

DAVID LOWANCE, M.D., HANS-H. NEUMAYER, M.D., CHRISTOPHE M. LEGENDRE, M.D., JEAN-PAUL SQUIFFLET, M.D., PH.D., JOSEF KOVARIK, M.D., PATRICK J. BRENNAN, M.D., DOUGLAS NORMAN, M.D., RAFAEL MENDEZ, M.D., MICHAEL R. KEATING, M.D., GARY L. COGGON, B.S., ADAM CRISP, PH.D., AND IRA C. LEE, PH.D., FOR THE INTERNATIONAL VALACYCLOVIR CYTOMEGALOVIRUS PROPHYLAXIS TRANSPLANTATION STUDY GROUP*



Prévention actuelle de l'infection à CMV chez le transplanté
→ Valganciclovir

1999 - Première démonstration de l'intérêt d'un traitement par valaciclovir pour l'infection à CMV chez le transplanté rénal

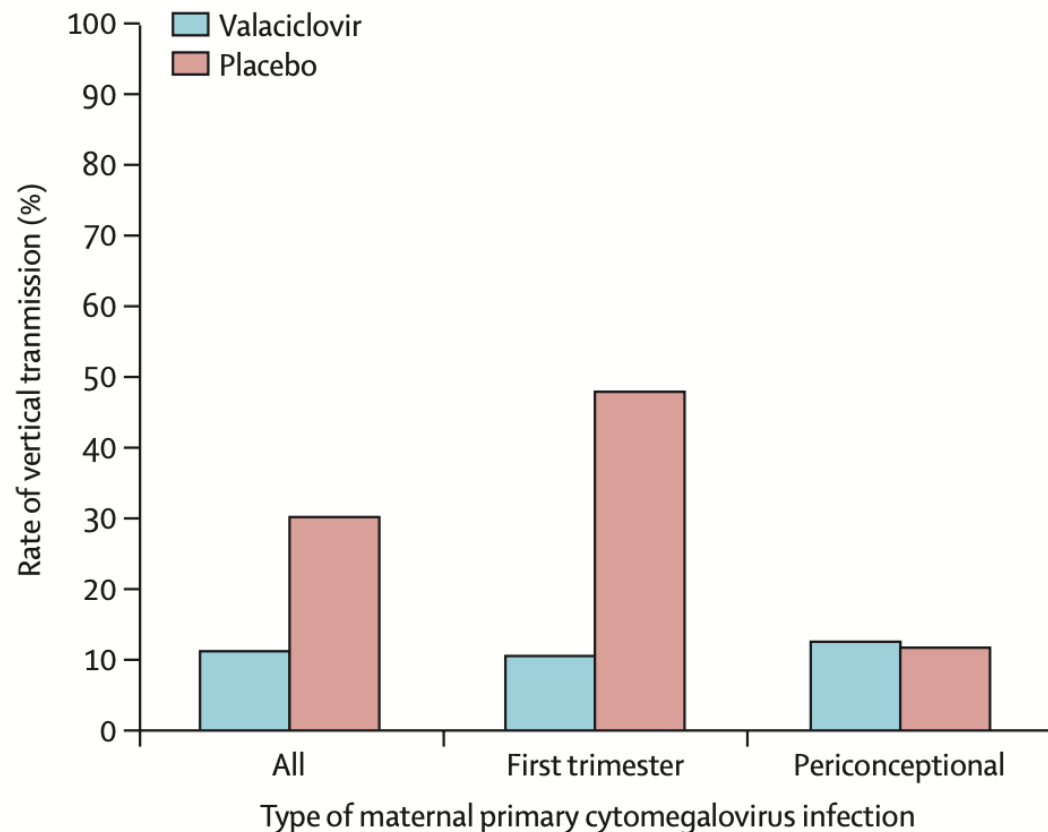
Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Keren Shahar-Nissan, Joseph Pardo*, Orit Peled, Irit Krause, Efraim Bilavsky, Arnon Wiznitzer, Eran Hadarf, Jacob Amir†*

- Essai Randomisé
- **Objectif : prévention de la transmission materno- foetale à CMV en cas d'infection primaire péri-conceptionnelle et du premier trimestre**
- Inclusions avant 16 SA
- Essai randomisé en double aveugle, Valacyclovir 8g/j versus placebo jusqu'à l'amniocentèse qui était réalisée à 21 SA
- Critère de jugement principal : PCR CMV+ dans le LA ou virurie + à la naissance
- Critères de jugement secondaires : infection foetale ou néonatale symptomatique à CMV

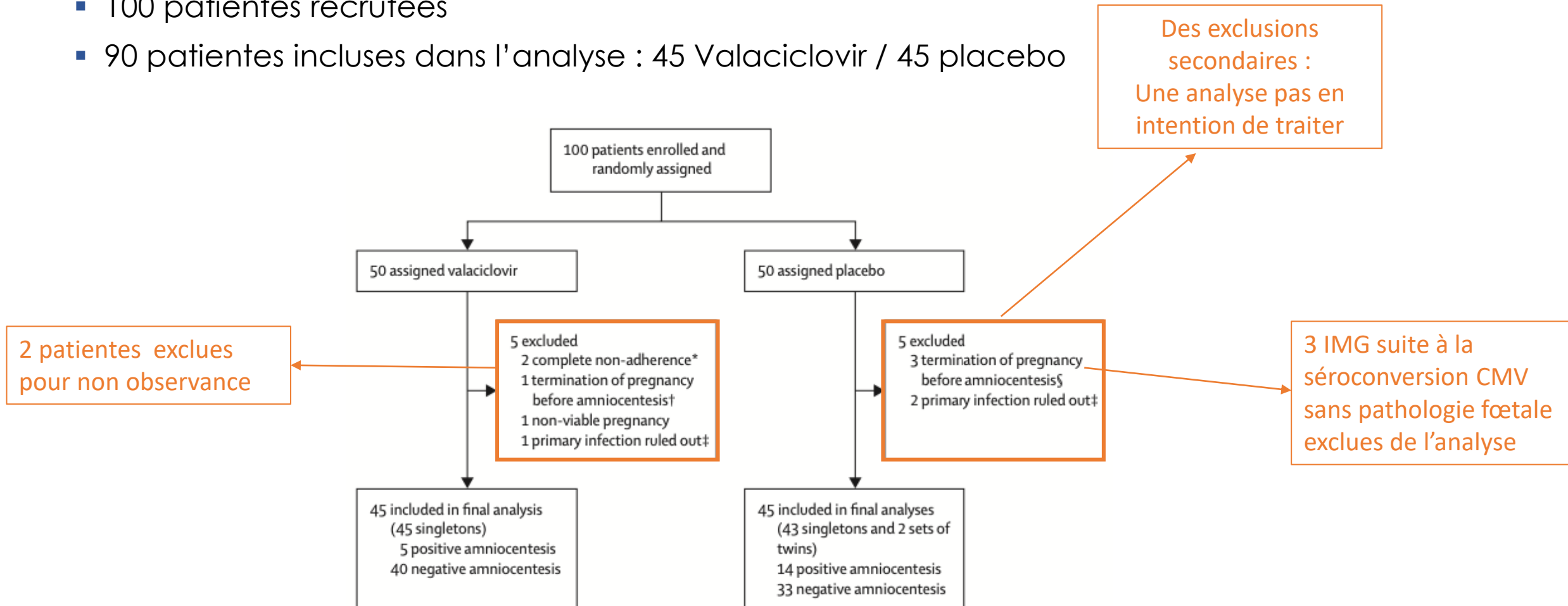
Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV



- **En cas de séroconversion du premier trimestre le traitement par valaciclovir montre :**
 - Risque de transmission materno-foetale du CMV :
OR: 0.29 (95% CI:0.09-0.90)
 - Infection foetale symptomatique :
OR 0.38 (95% CI 0.09–1.56)
 - 7% groupe valaciclovir (3/44)
 - 16% groupe placebo (7/43)

Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

- 100 patientes recrutées
- 90 patientes incluses dans l'analyse : 45 Valaciclovir / 45 placebo



Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

	Valaciclovir (n=45)	Placebo (n=45)
Fetuses	45	47
Maternal age, years	32.7 (4.1)	31.1 (4.0)
Gestational age at infection, weeks		
–3 to conception	11 (24%)	14 (31%)
1–4	20 (44%)	15 (33%)
5–8	11 (24%)	15 (33%)
9–12	3 (7%)	3 (7%)
Parity		
0	5 (11%)	6 (13%)
1	22 (49%)	23 (51%)
2	9 (20%)	10 (22%)
3	7 (16%)	7 (16%)
≥4	2 (4%)	1 (2%)
Gestational age at treatment initiation, days	80.76 (20.19)	78.21 (16.48)
Twins*	0	4 (9%)
Amniocentesis done*	43 (96%)	42 (90%)
Time from infection to therapy initiation, days	53.51 (19.06)	54.06 (20.16)

Data are n, mean (SD), or n (%). *Denominator is the number of fetuses.

Table 1: Baseline demographic and clinical data of study participants

2 grossesses gémellaires dans le groupe placebo → biais si fœtus atteints ce qui est le cas pour une femmes et pas d'information pour la deuxième

Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

Impact des IMG dans les résultats

« When calculating infant outcomes, we excluded pregnancies terminated for reasons unrelated to cytomegalovirus. »

Groupe	Motif IMG	Cas inclus dans les issues néonatales	CMV-related symptomatic infection (during pregnancy or after birth)
Valaciclovir	Infection neuro CMV	oui	N Initial=50 ; N Analyse = 45 Cas symptomatiques 3/44 soit 7%
	Pathologie génétique	non	
Placebo	Valves de l'urèthre	non	N Initial=52 ; N Analyse = 47 Cas symptomatiques 7/43 soit 16 %
	Infection neuro CMV	oui	
	Infection neuro CMV	oui	
	PCR CMV +	non	
	PCR CMV +	non	
	PCR CMV +	non	

Synthèse de l'essai de Shahar-Nissan

- Réduction de la transmission materno-fœtale dans le groupe Valaciclovir vs Placebo
- Mais des limites importantes
 - Faibles effectifs
 - Analyse non en intention de traiter
 - Exclusion des patientes non observantes dans le groupe valaciclovir
 - Grossesses gémellaires dans le groupe placebo uniquement
 - Gestion inadaptée des cas avec IMG
- Cet essai ne permet pas de conclure à un bénéfice du traitement par Valaciclovir
- Cet essai ne permet pas de conclure à un bénéfice du dépistage systématique du CMV

Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis

Christos Chatzakis, MD, MSc, PhD; Karen Shahar-Nissan, PhD; Valentine Faure-Bardon, PhD; Olivier Picone, PhD; Eran Hadar, PhD; Jacob Amir, PhD; Charles Egloff, PhD; Alexandre Vivanti, PhD; Alexandros Sotiriadis, PhD; Marianne Leruez-Ville, PhD; Yves Ville, MD

- Meta-analyse avec données individuelles
- Mélange d'études prospectives et retrospectives
- 527 femmes avec infection primaire à CMV (PC ou T1)
 - 218 valaciclovir
 - 309 placebo ou pas de traitement
- Amniocentèse connue pour 515 femmes
- Amniocentèse CMV+
 - 11% pour Valaciclovir
 - 25% pour placebo

Valaciclovir – Prévention de la transmission materno-foetale à CMV

Study	Design	Patients	Timing of the infection and method for determining the infection	Intervention and gestational age at intervention	Timing of amniocentesis	Primary outcome
Shahar-Nissan et al, ⁷ 2020	Randomized controlled trial, 1:1 randomization	90 women with serological evidence of a primary CMV infection	Periconceptual or first trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valacyclovir (4 g twice a day) and 11.5 gw (SD, 2.88)	At least 7 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	Amniocentesis result
Faure-Bardon and Ville, ¹⁷ 2022	Cohort study applying 1:2 propensity score matching	327 women with CMV seroconversion before 14 wk of gestation	Periconceptual or first trimester of pregnancy; IgG and IgM measurements, followed by IgG avidity tests in cases with positive IgM and positive IgG	8 g/d of oral valacyclovir (4 g twice a day [n=81] and 2 g 4 times a day [n=42]) and 12 gw (SD, 2.9)	At least 8 wk after the estimated time of maternal infection at 17 –22 wk of gestation	Amniocentesis result
Egloff et al, ⁹ 2023	Cohort study applying 1:1 propensity score matching	143 women with primary CMV infection periconceptionally or during pregnancy	Periconceptual or first, second, or third trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valacyclovir (2 g 4 times a day) and 13.6 gw (IQR, 11.0–17.0)	At least 6 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	CMV infection at birth

Essai randomisé
Analyse non en intension de traiter
Mauvaise gestion des IMG

Etude retrospective
Analyse avec score de propensions faite sur 65/65 patientes
327 cas inclus dans la méta-analyse

Etude retrospective
143 cas inclus
Analyse avec score de propensions faite sur 59/84 patientes

CMV, cytomegalovirus; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M, IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Chatzakis. Valacyclovir prevents the vertical transmission of cytomegalovirus. Am J Obstet Gynecol 2024.

Synthèse Valaciclovir et CMV

1

Faible efficacité du valaciclovir sur le CMV

2

Ce n'est pas le traitement antiviral donné en transplantation ou en post-natal

3

Peu de données de sécurité pour le fœtus à 8g/j

4

Niveau de preuve insuffisant de l'efficacité du valaciclovir pour la prévention de l'infection foetale

Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis

F. D'ANTONIO¹®, D. MARINCEU², S. PRASAD³® and A. KHALIL^{3,4,5}®

Conclusions

Prenatal valacyclovir therapy following maternal CMV infection in pregnancy can reduce the risk of congenital CMV infection. The magnitude of this effect is higher in pregnancies with maternal CMV infection in the first trimester of pregnancy. Conversely, more evidence is needed to elucidate the role of valacyclovir in improving perinatal outcome following maternal CMV infection. Large RCTs are needed to establish whether prenatal valacyclovir therapy reduces the risk of fetal structural anomalies, symptomatic infection and neurocognitive impairment in fetuses with confirmed congenital CMV infection.

Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 436–444

Bénéfices/Risques du programme de dépistage

- Pas d'étude démontrant le bénéfice de l'implémentation d'un programme de dépistage en population
- Risques potentiels du dépistage
 - Anxiété
 - Interruptions de grossesse
 - Effets secondaires du traitement (rares)
 - Parcours iatrogène

***“The anxiety coming up to every scan—It destroyed me”*: A qualitative study of the lived experience of cytomegalovirus infection during pregnancy** *Prenatal Diagnosis*. 2024;44:623–634.

Tanya Tripathi^{1,2} | Jotara Watson^{1,2} | Hannah Skrzypek^{1,2} | Hanako Stump³ | Sharon Lewis^{4,5} | Lisa Hui^{1,2,4,6}

Conclusions

- Le dépistage de l'infections à CMV reste complexe
- Le valaciclovir n'est pas l'antiviral de choix pour le CMV
- Niveau preuve de l'efficacité de la prévention du cCMV est insuffisant
- Données de sécurité sont insuffisantes

-> Contre l'implémentation d'un dépistage systématique du CMV

Dépistage du CMV pdt la grossesse

PAYS	SOIÉTÉ SAVANTE	POSITION IDENTIFIÉE	RECOMMANDATION D'UN DÉPISTAGE PRENATAL GÉNÉRALISÉ
Allemagne	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ¹¹ (AWMF)	Oui	Oui
Australie et Nouvelle-Zélande	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)	Oui	Non
Brésil	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)	Oui	Non
Canada	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)	Oui	Optionnel (si tests d'avidité des IgG disponibles)
Espagne	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)	Oui	Non
États-Unis	American College of Obstetricians and gynaecologists (ACOG)	Oui	Non
	Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM)	Oui	Non
	Central Association of Obstetricians and gynaecologists (CAOG)	Non	X
Europe	European board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG)	Cite la recommandation du NICE	X
Italie	Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia"	Oui	Non
Luxembourg	Société Luxembourgeoise de Gynécologie et d'Obstétrique (SLGO)	Non	X
Québec	Association des Obstétriciens et Gynécologues du Québec (AOGQ)	Non	X
Royaume-Uni	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)	Oui	Non
Suisse	Société Suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO)	Oui	Non
International	International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	Non	X
	World Association of Perinatal Medicine (WAPM)	Oui	Non
	International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group (ICCRG)	Oui	Non



 Dépistage organisé CMV

Management of cytomegalovirus infections – Swedish recommendations 2023

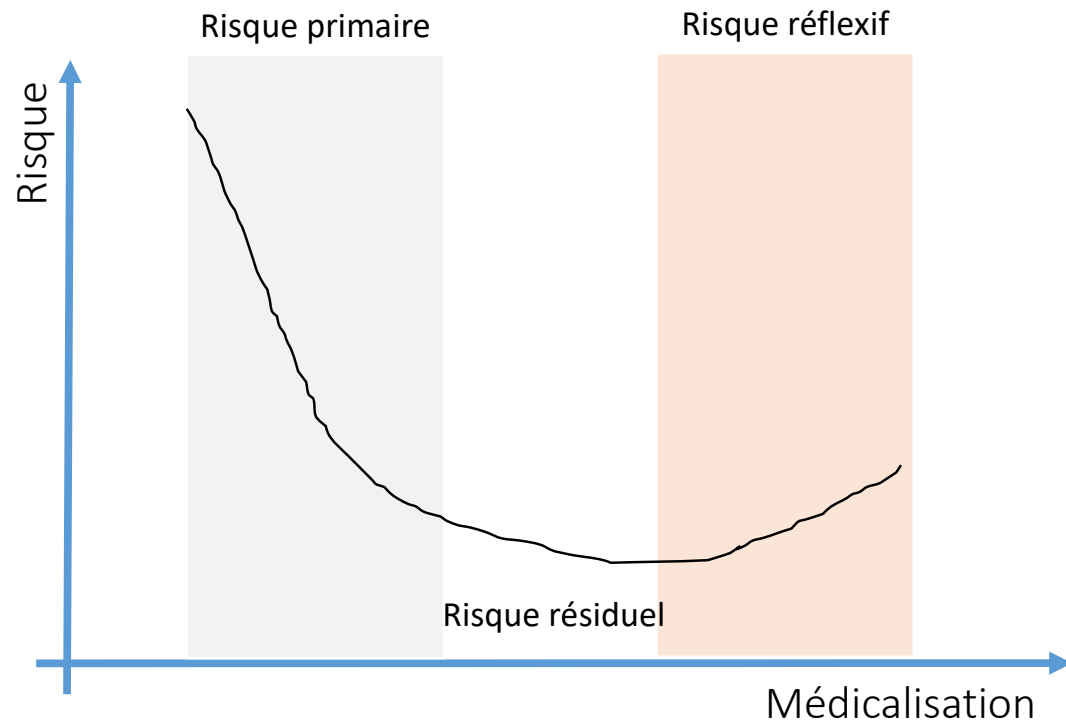
Treatment and prophylaxis

Treatment for congenital CMV infection

Treatment during pregnancy for suspected or confirmed foetal infection is currently not recommended. Postnatal

INFECTIOUS DISEASES,
2024; VOL. 56,
NO. 10, 907–917

Pourquoi cette prudence ?



Risque primaire caractérisé par des indicateurs quantifiables par une approche épidémiologique (co construite avec l'objet évalué)

Risque réflexif plus difficile à objectiver, à quantifier

- Iatrogénie
- Expérience maternelle, agentivité
- Santé mentale maternelle

Enjeu : Trouver le point d'équilibre

Beck, Risk society 1992

Pourquoi cette prudence ?

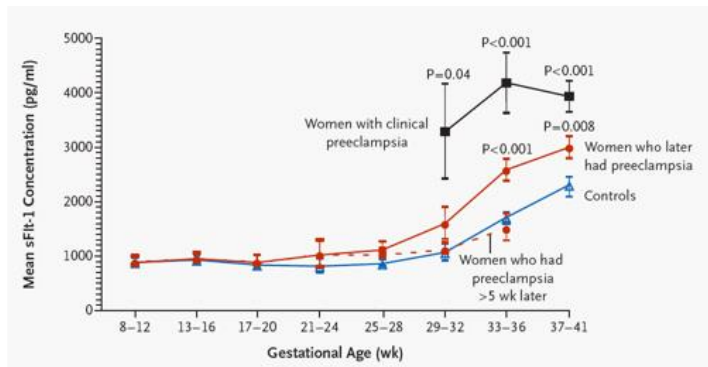
L'exemple des biomarqueurs de prééclampsie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia

Richard J. Levine, M.D., M.P.H., Sharon E. Maynard, M.D., Cong Qian, M.S., Kee-Hak Lim, M.D., Lucinda J. England, M.D., M.S.P.H., Kai F. Yu, Ph.D., Enrique F. Schisterman, Ph.D., Ravi Thadhani, M.D., M.P.H., Benjamin P. Sachs, M.B., B.S., D.P.H., Franklin H. Epstein, M.D., Baha M. Sibai, M.D., Vikas P. Sukhatme, M.D., Ph.D., and S. Ananth Karumanchi, M.D.



N ENGL J MED 350:7 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 12, 2004

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 7, 2016

VOL. 374 NO. 1

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil., Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D., Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc., Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verloren, M.D., Ph.D.

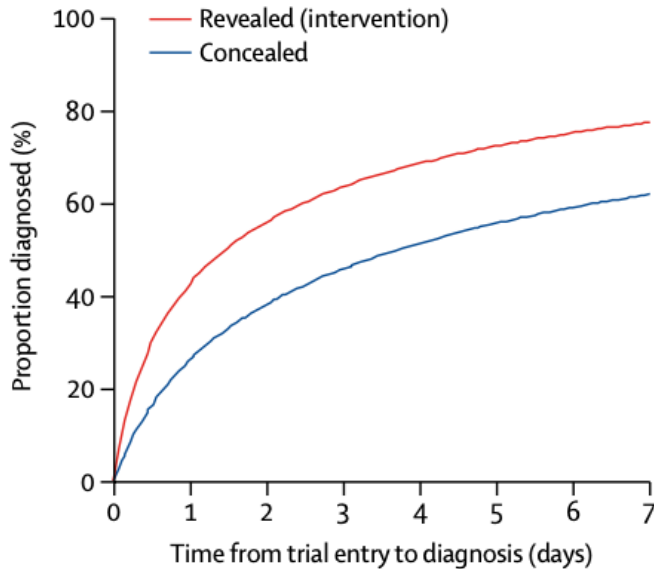
Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PIGF Ratio in Predicting Preeclampsia.*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	percent (95% CI)	
Within 1 wk		
Negative predictive value: rule out	98.9 (97.3–99.7)	99.3 (97.9–99.9)
Sensitivity	88.2 (72.5–96.7)	80.0 (51.9–95.7)
Specificity	80.0 (76.1–83.6)	78.3 (74.6–81.7)
Within 4 wk		
Positive predictive value: rule in	40.7 (31.9–49.9)	36.7 (28.4–45.7)
Sensitivity	74.6 (62.5–84.5)	66.2 (54.0–77.0)
Specificity	83.1 (79.3–86.5)	83.1 (79.4–86.3)

Pourquoi cette prudence ? L'exemple de la PE

PIGF pour prédire la pré-éclampsie (PARROT UK)

Suspicion de PE entre 20 et 37 SA
PIGF testing (Triage test)



	Revealed PIGF (intervention; n=573)	Concealed PIGF (n=446)
Primary outcome		
Number diagnosed with pre-eclampsia	205 (36%)	155 (35%)
Time to diagnosis of pre-eclampsia in those diagnosed, days	1.9 (0.5-9.2)	4.1 (0.8-14.7)
Secondary maternal outcomes		
Number of women with adverse outcomes, defined by the fullPIERS consensus*	22 (4%)	24 (5%)
Maternal deaths	0	0
Eclampsia	0	2 (<1%)
Stroke	0	2 (<1%)
Parenteral infusion of third-line antihypertensive required	1 (<1%)	3 (1%)
Myocardial infarction	0	1 (<1%)

	Revealed PIGF (intervention; n=573)	Concealed PIGF (n=446)
Gestation at delivery, weeks	36.6 (3.0)	36.8 (3.0)
Vital status at birth		
Livebirth	567 (99%)	440 (99%)
Intrauterine fetal death	7 (1%)	6 (1%)
Perinatal adverse outcomes*	86 (15%)	63 (14%)
Composite perinatal adverse outcome components		
Any grade of intraventricular haemorrhage	7 (1%)	11 (3%)
Seizure	0	2 (<1%)
Any grade of retinopathy of prematurity	9 (2%)	9 (2%)
Respiratory distress syndrome	78 (14%)	54 (12%)
Bronchopulmonary dysplasia	5 (1%)	3 (1%)
Necrotising enterocolitis (stage 2 or 3)	7 (1%)	7 (2%)
Perinatal deaths	6 (1%)	4 (1%)
Late neonatal deaths (8-27 complete days of life)	3 (1%)	1 (<1%)

→ Avec le PIGF, les cliniciens posent un diagnostic plus rapide de la pré-éclampsie et il y a une réduction potentielle des événements indésirables maternels graves.

Pourquoi cette prudence ? L'exemple de la PE

PIGF pour prédire la pré-éclampsie (PARROT Ireland)

Suspected pre-eclampsia between 20 WG and 36 weeks + 6 days
PIGF testing with the Triage test

Endpoint	Control (n=1202)	Intervention (n=1017)	Risk ratio (95% CI)	
			Adjusted Poisson*	Fully adjusted Poisson†
Maternal morbidity composite				
No	745 (61.98)	687 (67.55)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	457 (38.02)	330 (32.45)	1.01 (0.76 to 1.36), P=0.92	1.02 (0.80 to 1.31), P=0.87
Neonatal morbidity composite				
Based on protocol amendment‡:	n=1202	n=1017		
No	675 (56.16)	535 (52.41)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	527 (43.84)	482 (47.59)	1.03 (0.89 to 1.21), P=0.67	1.03 (0.86 to 1.23), P=0.72
Based on original protocol§:	n=594	n=366		
No	231 (38.9)	112 (30.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	363 (61.11)	254 (69.67)	1.06 (0.92 to 1.22), P=0.40	1.04 (0.90 to 1.282), P=0.52

→ These results do not support the incorporation of PIGF testing into routine clinical investigations for women presenting with suspected preterm pre-eclampsia

Pourquoi cette prudence ? L'exemple de la PE

NHS 2022 : PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia

- The following **PLGF-based tests**, used with standard clinical assessment, are recommended to help decide on care (to help **rule-in or rule-out pre-eclampsia**) for people with suspected preterm pre-eclampsia (between 20 weeks and 36 weeks and 6 days of pregnancy) :
 - DELFIA Xpress PLGF 1-2-3
 - DELFIA Xpress sFlt-1/PLGF 1-2-3 ratio
 - Elecsys immunoassay sFlt-1/PLGF ratio
 - Triage PLGF Test.

Pourquoi cette prudence ? L'exemple de la PE

PIGF pour prédire la pré-éclampsie (PARROT-2 UK)

Repeat placental growth factor-based testing in women with suspected preterm pre-eclampsia (PARROT-2): a multicentre, parallel-group, superiority, randomised controlled trial

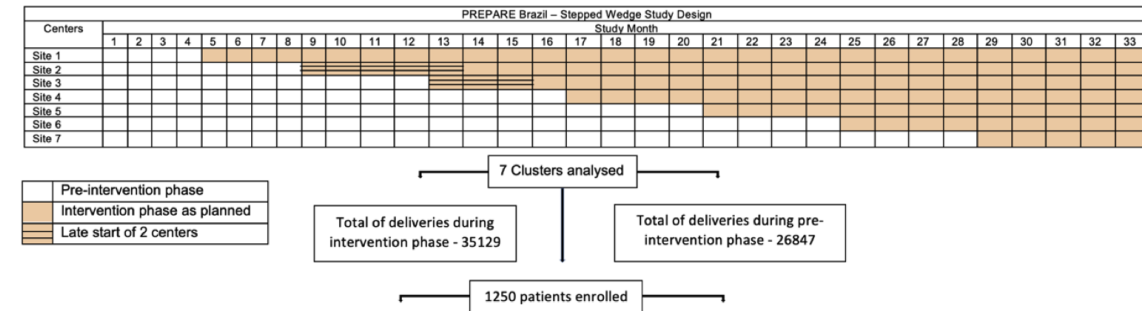
	Revealed repeat PIGF-based testing group (n=625)	Concealed repeat PIGF-based testing group (n=626)	Effect size
Primary outcome*			
Composite	195 (31.2%)	174 (27.8%)	1.21 (0.95 to 1.33); p=0.18
Components of composite (non-exclusive)†			
Stillbirth*	2/625 (0.3%)	3/626 (0.5%)	0.67 (0.11 to 3.99); p=0.66
Early neonatal death*‡	1/623 (0.2%)	1/623 (0.2%)	1.00 (0.06 to 15.98); p=0.99
Neonatal unit admission*	193/625 (30.9%)	171/626 (27.3%)	1.13 (0.95 to 1.34); p=0.17
Status at birth			
Livebirth	623 (99.7%)	623 (99.5%)	..
Late neonatal death (8–27 complete days of life)‡	1/623 (0.2%)	1/623 (0.2%)	..
Gestational age at delivery, weeks§	36.7 (2.7)	37.1 (2.6)	-0.40 (-0.68 to -0.12); p=0.005
Preterm delivery <37 weeks¶	241/625 (38.6%)	212/626 (33.9%)	1.14 (0.98 to 1.32); p=0.08
Preterm delivery <34 weeks	90/625 (14.4%)	55/626 (8.8%)	1.63 (1.19 to 2.24); p=0.002

Pourquoi cette prudence ? L'exemple de la PE

sFlt-1/PIGF pour prédire la pré-éclampsie (PREPARE BRAZIL)

PREPARE: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial to Evaluate Whether Risk Stratification Can Reduce Preterm Deliveries Among Patients With Suspected or Confirmed Preterm Preeclampsia

Leandro De Oliveira¹, James M. Roberts², Arundhathi Jeyabalan, Kasey Blount, Christopher W. Redman, Lucilla Poston, Paul T. Seed³, Lucy C. Chappell⁴, Marcos Augusto Bastos Dias*, on behalf of the PREPARE trial group†



RESULTS: Between March 25, 2017 and December 24, 2019, 586 and 563 patients were analyzed in the intervention and usual care groups, respectively. The event rate was 1.09% in the intervention group, and 1.37% in the usual care group. After prespecified adjustments for variation between and within clusters over time, the adjusted risk ratio was 1.45 ([95% CI, 1.04–2.02]; $P=0.029$), indicating a higher risk of preterm deliveries in the intervention group. Post hoc analysis including calculation of risk differences did not show evidence of statistical differences. Abnormal sFlt-1/PIGF was associated with a higher rate of identifying preeclampsia with severe features.

CONCLUSIONS: The introduction of an intervention based on biomarkers and clinical factors for risk stratification did not lead to reductions in preterm deliveries. Further training on the interpretation of disease severity in preeclampsia and the development of additional risk stratification is needed before adoption into clinical practice.

Au final pour le HCSP

- **Pas de dépistage systématique**
- **Renfort des mesures d'hygiène en prévention primaire**
 - Diffusion aux professionnels et parents
 - Structuration de campagne
 - Approche adaptée aux femmes les plus à risque
- **Poursuivre les recherches**
- **Développer la pharmacovigilance / valaciclovir utilisé à des doses importantes**
- **Evaluer la perception du dépistage et son impact psychologique**