



Thèse

2013

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Taux de la procalcitonine durant la grossesse, l'accouchement et le post-partum

Paccolat, Céline

How to cite

PACCOLAT, Céline. Taux de la procalcitonine durant la grossesse, l'accouchement et le post-partum. Doctoral Thesis, 2013. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:29931

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:29931>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:29931](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:29931)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique,
Département de Gynécologie et Obstétrique
Service d'Obstétrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Olivier Irion et de la Docteure Begoña Martinez de Tejada Weber

"TAUX DE LA PROCALCITONINE DURANT LA GROSSESSE, L'ACCOUCHEMENT ET LE POST-PARTUM"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Céline PACCOLAT

de

Dorenaz (VS)

Thèse n° 10707

Genève
Septembre 2013



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique,
Département de Gynécologie et Obstétrique
Service d'Obstétrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Olivier Irion et de la Docteure Begoña Martinez de Tejada Weber

"TAUX DE LA PROCALCITONINE DURANT LA GROSSESSE, L'ACCOUCHEMENT ET LE POST-PARTUM"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Céline PACCOLAT

de

Dorenaz (VS)

Thèse n° 10707

Genève
Septembre 2013

Paccolat C, Harbarth S, Courvoisier D, Irion O, Martinez de Tejada B : **Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum.** J Perinat Med. 2011 Nov;39(6):679-83.



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Céline PACCOLAT

originaire de Dorenaz (VS)

Intitulée :

Taux de la procalcitonine durant la grossesse, l'accouchement et le post-partum

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Olivier Irion, professeur ordinaire au Département de gynécologie et obstétrique de la Faculté de médecine, et de Madame Begoña Martínez de Tejada Weber, privat-docente au Département de Gynécologie et obstétrique de la Faculté de médecine, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 juillet 2013

Thèse n° **10707**

Henri Bounameaux
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

TAUX DE LA PROCALCITONINE DURANT LA GROSSESSE, L'ACCOUCHEMENT ET LE POST-PARTUM

PACCOLAT, Céline

Abstract :

Les complications infectieuses durant la grossesse sont le problème médical le plus fréquent chez la femme enceinte. Il est actuellement bien démontré que les marqueurs couramment utilisés dans le diagnostic des infections, tel que la leucocytose et la protéine C réactive, doivent être utilisés prudemment durant la grossesse, en raison de la modification physiologique des valeurs de normalité durant la grossesse. A ce jour, il existe que peu de données contradictoires dans la littérature sur l'utilisation de la procalcitonine (PCT) durant la grossesse. Pour cette raison, avant d'utiliser la PCT comme marqueur de l'infection durant la grossesse et l'accouchement, nous devons établir les valeurs de normalités de la PCT durant une grossesse non compliquée. Le but de cette étude était de décrire la cinétique de la PCT durant la grossesse, l'accouchement et le postpartum chez des femmes enceintes sans infections.

Remerciements

Tout d'abord, je remercie vivement la Dre Begoña Martinez de Tejada Weber, médecin adjoint du service d'obstétrique, de m'avoir donné l'opportunité, lors de ma 5^{ème} année de médecine, de débiter ce travail de recherche au sein du service d'obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Genève. Je la remercie également pour son appui et sa disponibilité lors de l'élaboration de toutes les étapes et de l'écriture de ce travail. Je remercie également le Professeur Olivier Irion, médecin chef de service du département de gynécologie et d'obstétrique, d'avoir apporté son soutien à la réalisation de cette étude prospective au sein de son service.

Ensuite, je remercie toute l'équipe de l'unité de développement de la maternité pour son aide précieuse dans les différentes étapes de la réalisation de cette étude ainsi que le collectif de L'Arcade sages-femmes, sans qui ce projet de recherche n'aurait pas pu être effectué.

Enfin, je remercie le Professeur Stephan Harbarth du service des maladies infectieuses pour son appui lors de l'élaboration du protocole de recherche de cette étude ainsi que la Dre Delphine Courvoisier lors de la réalisation de l'analyse statistique.

Table des matières

• <i>Page de titre</i>	1
• <i>Table des matières</i>	2
• <i>Résumé</i>	3
• <i>Introduction</i>	4
○ <i>La procalcitonine (PCT) : historique et fonction</i>	4-7
○ <i>L'infection lors de la grossesse</i>	7-9
○ <i>La PCT lors de la grossesse</i>	9-11
○ <i>"Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum"</i>	12-14
• <i>Discussion et conclusion</i>	14-15
• <i>Bibliographie</i>	16-20
• <i>Annexe 1</i>	21

Résumé

Les complications infectieuses durant la grossesse constituent le problème médical le plus fréquemment rencontré chez la femme enceinte. Il est actuellement bien démontré que les marqueurs couramment utilisés dans le diagnostic des infections, tels que la leucocytose et la protéine C réactive (CRP), doivent être utilisés prudemment durant la grossesse, en raison de la modification physiologique de leurs valeurs de normalité durant cette période. La procalcitonine (PCT) est, depuis plusieurs années, reconnue comme étant un marqueur très spécifique des infections bactériennes. A ce jour, il n'existe que des données contradictoires dans la littérature sur l'utilisation de la PCT durant la grossesse. Pour cette raison, avant d'utiliser la PCT comme marqueur de l'infection durant la grossesse et l'accouchement, nous devons établir les valeurs de normalité de la PCT durant une grossesse sans complication infectieuse. Le but de cette étude est de décrire la cinétique de la PCT durant la grossesse, l'accouchement et le postpartum chez des femmes sans infection.

Introduction

Les complications infectieuses constituent les pathologies les plus fréquemment rencontrées lors de la grossesse. Afin de pallier à des complications sévères pour la mère, le fœtus et le nouveau-né, la détection précoce des infections chez la femme enceinte est capitale (1). Néanmoins, la grossesse, situation physiologique, rend le diagnostic des infections plus complexe. En effet, les données actuelles de la littérature confirment que l'infection chez la femme enceinte est plus difficile à diagnostiquer. Nous savons que les tests de laboratoires et les marqueurs infectieux habituellement utilisés en infectiologie tels que la leucocytose ou la protéine C réactive (CRP) ne sont pas aussi fiables lors de la grossesse (2). En effet, il existe lors de la grossesse une modification physiologique des valeurs de ces marqueurs (3). Les valeurs de référence habituellement utilisées en pratique clinique sont donc modifiées. Par exemple, il existe durant la grossesse une leucocytose physiologique. Dès lors, comment interpréter, par exemple, une leucocytose chez une patiente enceinte? Par ailleurs, les manifestations cliniques habituelles de l'infection telles que la tachycardie, l'hypotension, l'état fébrile, apparaissent souvent plus tardivement chez la femme enceinte, rendant également le diagnostic précoce d'une infection plus difficile (4).

Afin de pallier aux complications infectieuses sérieuses lors de la grossesse (accouchement prématuré, chorioamniotite, sepsis néonatal,...etc), il est impératif de disposer de marqueurs rapides et fiables qui pourraient contribuer à faire un diagnostic précoce de ces situations en pratique clinique.

La procalcitonine (PCT) : historique et fonction

La procalcitonine est une protéine de 116 acides aminés (5). Son utilité en tant que marqueur biologique de l'infection a été découverte dans les années 1990. Une équipe de médecins français s'est intéressée à un marqueur précoce des lésions pulmonaires chez des patients brûlés ayant inhalé des fumées toxiques (6). Après plusieurs mois d'études et de suivi, ils ont constaté que les taux de PCT étaient considérablement plus élevés chez ces patients en comparaison à un collectif « contrôle » de patients sains. Par la suite, ils ont constaté que tous ces patients étaient en sepsis ou en choc septique. Cela leur a permis de faire le premier lien entre la PCT et le sepsis. Afin de confirmer cette hypothèse, cette même équipe de recherche a lancé une étude s'intéressant aux

valeurs de PCT chez des enfants avec des méningites bactériennes et virales dans un premier groupe comparé à un groupe témoin d'enfants sans atteinte infectieuse (7). Cette étude a montré que les taux de PCT étaient élevés chez les enfants avec des méningites bactériennes mais, a contrario, normaux chez les enfants avec des méningites virales et les enfants sains. De plus, les valeurs élevées de la PCT semblaient corrélées à la sévérité de l'infection (7).

Ces résultats ont alors été publiés dans le *Lancet* en 1993 (7). Cinq ans après cette première publication sur le sujet, un grand nombre d'articles, communications, posters, abstracts, confirmaient leur découverte (6-9).

La PCT est une prohormone, précurseur de la calcitonine, hormone à fonction physiologique débattue, sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde. Dans les situations physiologiques, la PCT subit, dans les cellules C de la glande thyroïde, une maturation afin d'être sécrétée sous forme de calcitonine. De ce fait, son taux est normalement inférieur au niveau de détection des trousse d'analyse disponible sur le marché (5). Cependant, certains états comme le sepsis, la chirurgie, les traumatismes sévères, induisent une augmentation des valeurs sanguines de la PCT (5). Une étude a rapporté une augmentation de la PCT sérique chez des sujets infectés thyroïdectomisés permettant raisonnablement d'exclure une synthèse thyroïdienne au cours du sepsis (8). Ainsi, dans ces situations pathologiques, la production de PCT n'obéit pas au modèle physiologique ; la production génétique de la PCT s'opère alors dans divers organes tel que le foie, le poumon, les intestins et les adipocytes (10, 11). Ce mécanisme s'explique par la perte de la spécificité tissulaire du gène CALC-I, gène codant pour la calcitonine. Pour cette raison, la PCT n'est alors pas scindée en calcitonine et les étapes de maturation de la PCT en calcitonine sont alors perdues. Les taux sanguins de PCT deviennent, dans ces conditions, détectables.

Malgré toutes ces découvertes réalisées lors des années précédentes, le rôle pathophysiologique de la PCT reste incertain. La question du statut de simple marqueur ou d'acteur propre dans l'état infectieux reste ouverte. Cependant, les quelques études expérimentales qui se sont intéressées au sujet concluent plutôt à un rôle délétère de la PCT (9, 12).

D'un point de vue pratique, différentes trousse d'analyse sont actuellement disponibles sur le marché et toutes sont basées sur le principe d'un test immunométrique de type *sandwich* (5). Nous avons eu recours dans notre étude à la trousse la plus sensible,

utilisée par les Hôpitaux Universitaires de Genève, à savoir la « PCT sensitive Kryptor » de Brahms (Hennigsdorf, Allemagne). Sa sensibilité fonctionnelle est de 0.06 µg/l.

Actuellement, en pratique clinique, les applications de la PCT sont surtout utilisées dans la différenciation de processus infectieux bactériens versus viraux ou inflammatoires, propriétés que n'ont pas la CRP et la vitesse de sédimentation (VS). En effet, une importante méta-analyse parue dans le *Clin Infect Dis* en 2004 (13) conclut que la PCT a une meilleure spécificité et sensibilité que la CRP, 88% versus 75% et 81% versus 65%, respectivement. Elle offre une fiabilité diagnostique supérieure aux autres marqueurs face aux SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*). Néanmoins, il existe bon nombre de situations rencontrées en clinique qui entraînent des faux-positifs ou des faux-négatifs dans les valeurs de PCT. Des exemples de faux-positifs, correspondant à des valeurs élevées de PCT en dépit d'une infection bactérienne se rencontrent dans l'insuffisance rénale aiguë, en situation post-opératoire ou encore lors de certaines situations oncologiques (14). Des faux-négatifs, valeurs faussement basses, peuvent apparaître lors d'infections précoces, lors d'abcès cloisonnés ou encore en raison d'une méthode de mesure trop peu sensible (14). Plus de dix ans après la première étude clinique et l'entrée de la PCT comme marqueur biologique des états infectieux bactériémiques, il convient bien évidemment de garder à l'esprit que le dosage de la PCT s'intègre dans une démarche diagnostique globale et complexe qui est avant tout guidée par la probabilité clinique pré-test d'une atteinte systémique chez un patient.

Les données actuelles publiées se sont intéressées principalement à la valeur diagnostique et pronostique de la PCT dans le sepsis, la pneumonie acquise en communauté (PAC) ainsi que la diminution des temps d'antibiothérapie basés sur un suivi rapproché de la PCT. Une étude prospective parue en 2001 dans *l'Am J Respir Crit Care Med*, menée par une équipe des Hôpitaux Universitaires de Genève, a suivi la cinétique des taux de PCT, d'interleukine-6 (Il-6) et d'interleukine-8 (Il-8) chez 78 patients admis aux soins intensifs avec un SIRS. Les conclusions confirment que des valeurs élevées de PCT sont prédictives d'une infection sévère (15). Dans une autre étude s'intéressant à la PCT chez des patients admis aux urgences pour une suspicion de pneumonie, les auteurs confirment l'utilité du dosage de la PCT dans l'évaluation de la sévérité de l'infection auprès de patients présentant une suspicion de pneumonie acquise en communauté (16). Enfin, une autre étude importante (17), portant sur un collectif de 243 patients présentant une infection respiratoire basse, a comparé une prise en charge standard versus une antibiothérapie basée sur le suivi de la PCT. Dans le

groupe où le traitement était basé sur le suivi de la PCT, la durée d'antibiothérapie a pu être significativement réduite, sans compromettre le devenir des patients. Dans cette implication pratique, le suivi de la PCT pourrait avoir d'importantes implications non seulement cliniques mais aussi financières.

Comme discuté précédemment, la PCT constitue actuellement un marqueur très prometteur dans le diagnostic d'infections bactériennes aiguës. Chez des individus en bonne santé, les valeurs normales de PCT sont inférieures à 0.2 ng/mL (5). Ces valeurs augmentent rapidement dans des conditions pathologiques, induisant un SIRS (14). Récemment, une valeur seuil a été suggérée pour l'introduction d'un traitement antibiotique dans le cas d'infections respiratoires. En effet, une équipe de chercheurs suisses a proposé un algorithme simplifié proposant d'introduire une antibiothérapie aux urgences lors d'une infection respiratoire aiguë si la première valeur de PCT est supérieure à 0.25 ng/mL (14). Ils ont constaté qu'en utilisant cette valeur limite pour ce biomarqueur, le taux de prescription d'antibiothérapie en pratique pourrait diminuer d'environ 50% (14). Ces résultats s'appliquent néanmoins à cette unique population de patients étudiés. Ils ont été confirmés par une autre équipe de chercheurs sur des cas de sepsis en unité de soins intensifs ainsi que sur des cas de méningite (18).

L'infection lors de la grossesse

La rupture prématurée des membranes (RPM) est définie par l'ouverture de la poche des eaux 12 heures ou plus avant une mise en travail spontanée. Ceci a pour conséquence la mise en communication de la cavité amniotique avec les germes de la flore cervicovaginale. Il s'agit d'une situation fréquemment rencontrée, représentant 8% des grossesses et impliquée dans 30% des accouchements prématurés (19). L'accouchement prématuré constitue la cause de mortalité et de morbidité prénatale la plus fréquente (20). L'infection subclinique du liquide amniotique constitue une des causes principales de menace d'accouchement prématuré et de ruptures prématurées des membranes pouvant aboutir à un accouchement prématuré ou une infection fœtale ou néonatale.

La chorioamnionite ou infection intraamniotique des membranes est une inflammation aiguë des membranes et du chorion du placenta, typiquement due à une infection vaginale ascendante à la suite d'une rupture des membranes (20). Par ailleurs, elle peut également apparaître lors de la présence de membranes intactes. La dispersion

hématogène se rencontre rarement mais a été décrite lors d'infection par *Lysteria monocytogenes*.

Aux Etats-Unis, 1-4% de toutes les naissances sont compliquées par une chorioamnionite (21). Différents facteurs de risques ont été décrits tels que la rupture des membranes, la nulliparité, la colonisation par le streptocoque du groupe B, le tabagisme maternel, etc. La pathogénèse consiste ensuite en un relargage important de cytokines, prostaglandines, et autres protéines de l'inflammation, induisant une mise en travail. En médecine périnatale, la prise en charge des patientes avec une rupture prématurée des membranes demeure cependant controversée. En effet, en pratique clinique, les avis divergent et dépendent de l'âge gestationnel ; ils vont d'une attitude expectative associée à un suivi clinique rapproché de la femme versus une provocation de l'accouchement immédiate, afin de diminuer le risque infectieux maternel et foetal (22, 23). Le défi majeur pour les obstétriciens consiste à mettre en balance les risques infectieux liés à une éventuelle prolongation de la grossesse et les risques liés à la prématurité.

Cependant, comme mentionné précédemment, les méthodes diagnostiques de l'infection lors d'une grossesse sont actuellement insuffisantes et les signes d'infection durant la grossesse ne sont pas fiables. En effet, lors d'une chorioamnionite, la fièvre constitue le signe clinique le plus important. Néanmoins, la fièvre ou la tachycardie foeto-maternelle apparaissent souvent tardivement. Par ailleurs, la fièvre peut se manifester dans d'autres situations, comme par exemple lors d'un travail prolongé ou après une anesthésie péridurale (20, 24). C'est pourquoi, sa sensibilité est excellente (95-100%) (25) mais sa spécificité médiocre (24, 26). Il en va de même pour la tachycardie maternelle et foetale, qui peut être présente en l'absence de chorioamnionite et qui nécessite une analyse diagnostique prudente, avec des sensibilités médiocres, allant de 50-80% et 40-70%, respectivement (20). Par exemple, la tachycardie peut être induite de façon iatrogène par l'utilisation de différentes drogues, comme l'éphédrine ou les agonistes beta. En pratique, le diagnostic de chorioamnionite est posé sur la base d'une culture bactériologique positive du liquide amniotique. Or, cette procédure s'avère fréquemment impossible en raison de son caractère invasif et risqué. Le diagnostic de chorioamnionite est alors clinique et est défini par de la fièvre (> 37.8°C) associée à au moins deux autres signes (contracture utérine, tachycardie maternelle (> 100 bpm) ou foetale (> 160 bpm), hyperleucocytose maternelle (dont le seuil est variable) et liquide amniotique trouble ou purulent) (26, 27). Tous ces critères pris de manière isolée ont une sensibilité variable et une spécificité faible. Par exemple, la palpation d'une contracture utérine, a une

sensibilité allant de 4 à 25% (20). Il en va de même concernant des sécrétions vaginales nauséabondes (sensibilité de 5-22%) (20).

En ce qui concerne les examens de laboratoire, la leucocytose, la culture vaginale ou encore le dosage des marqueurs utilisés dans le diagnostic des infections en pratique clinique courante sont également faussés. Une leucocytose maternelle associée à une déviation gauche est fortement suggestive d'une chorioamnionite (retrouvé dans 70 à 90% des cas) ou d'un autre état infectieux aigu (20). L'hyperleucocytose possède une spécificité de 95% pour prédire une chorioamnionite clinique lorsque les seuils utilisés sont très élevés (16-20 G/l) mais la sensibilité associée est faible (27). Par ailleurs, une leucocytose isolée en l'absence d'autres signes a un pouvoir diagnostique faible, avec une sensibilité de 57% et une spécificité de 78% (28). En effet, il existe lors de la grossesse, une leucocytose physiologique, par polynucléose (entre 10 à 15 G/l) (2). Une revue systématique de la littérature parue en 2007 s'est intéressée au potentiel prédictif de la CRP, protéine de la phase aiguë sécrétée par le foie en réponse à des cytokines pro-inflammatoires, comme prédicteur d'une chorioamnionite. Les résultats des différents auteurs montrent que la CRP n'a pas sa place dans le diagnostic précoce d'une chorioamnionite chez la femme enceinte (29), en raison de sensibilité et spécificité trop faibles. En effet, la majorité des études rassemblées dans cette revue retrouve des sensibilités variant entre 50 et 80%, des spécificités de 55 à 82% (pour un seuil de 20 mg/l) avec un taux de faux-positifs de 10-30% (27, 29).

La PCT lors de la grossesse

Actuellement, il n'existe que peu de données dans la littérature sur les valeurs de PCT lors de la grossesse. De plus, les quelques résultats publiés sont souvent contradictoires. Vu le manque de marqueurs actuels dans le diagnostic d'infection chez la femme enceinte, il est nécessaire de trouver un marqueur fiable et précis au plus vite. Néanmoins, avant de pouvoir utiliser en pratique clinique la PCT comme marqueur diagnostique fiable, il faut tout d'abord s'assurer que les taux de PCT ne varient pas simplement physiologiquement avec une grossesse. Le but de notre travail était donc d'établir les valeurs de normalité de la PCT durant la grossesse, à l'accouchement et au post-partum immédiat.

Deux études de Torbe et al. parues en 2004 (30, 31), se sont intéressées aux valeurs de PCT dans les sécrétions vaginales de femmes enceintes avec une prématurité et une rupture prématurée des membranes. Il s'agissait de rapports préliminaires dans lesquels

il n'y avait aucune valeur comparative pour l'interprétation des taux de PCT. Les conclusions de ces deux travaux de recherche sont peu satisfaisantes, avec des résultats ne montrant aucune variation des taux de PCT dans les différents groupes. Comme il ne s'agit pas d'analyses de la PCT sérique, objet de notre recherche, nous ne discuterons pas plus en détail des résultats de ces articles.

Principalement trois études se sont intéressées à l'étude de la PCT sérique chez la femme enceinte.

- La première publiée par Assuma et al. portait sur l'analyse d'une éventuelle association entre les taux de PCT sérique de la mère à l'accouchement comparés aux valeurs de PCT sériques chez leurs nouveau-nés à 0h, 24h et 48 de vie (32). Leurs conclusions ont montré que les femmes accouchant à terme ont des valeurs de PCT au moment de l'accouchement similaires à la population « normale », avec une valeur médiane de 0.010 ng/mL (32). A noter qu'une seule mesure a été réalisée chez ces femmes enceintes, soit le jour de l'accouchement. Les valeurs de PCT ne semblaient pas être influencées par des affections survenues lors de la grossesse, ou liées au type d'anesthésie ou encore à la durée du travail. Par contre, une colonisation vaginale par le streptocoque du groupe B ou une rupture prématurée des membranes depuis plus de 18 heures étaient associées à une élévation significative des concentrations de PCT néonatales. Ces résultats s'éloignent à nouveau de notre sujet d'étude, l'analyse principale portant sur le comportement de la PCT chez les nouveau-nés.
- Une 2^{ème} étude s'intéressant à l'analyse des valeurs de PCT chez des femmes enceintes consistait en l'analyse des valeurs de PCT chez des femmes enceintes présentant une menace d'accouchement prématurée comparée à celles d'une population de femmes enceintes sans complications (33). Le but était de déterminer si les valeurs de PCT chez ces femmes avec menace d'accouchement prématuré étaient prédictives d'un accouchement préterme et de l'intervalle entre l'admission et le moment de l'accouchement. Les résultats ont montré que les concentrations de PCT étaient significativement plus élevées chez le groupe accouchement prématuré v/s grossesse normale (1.66 vs 1.06 ng/mL ; $p < 0.05$) au moment de l'admission (33). A nouveau, une seule mesure de PCT a été faite dans les deux groupes, à savoir le jour de l'accouchement. Cette étude a donc montré une médiane de 1.06 ng/mL chez les femmes saines le jour de l'accouchement, soit significativement plus élevée que dans l'étude précédente

d'Assuma et al. et également significativement plus élevée que dans la population normale. En ce qui concerne le caractère prédictif de la survenue d'une prématurité et de l'intervalle jusqu'à l'accouchement, les résultats n'ont pas permis d'apporter de conclusion. Par ailleurs, les auteurs proposent dans leur conclusion une valeur de PCT limite supérieure à 1.7 ng/mL comme prédictive d'un accouchement prématuré, avec une faible sensibilité et spécificité.

- Dans une autre étude conduite par le même auteur, le premier objectif était d'évaluer et de comparer des concentrations de PCT chez deux groupes de femmes enceintes avec une rupture prématurée des membranes à un groupe « contrôle » de femmes sans infection (34). Le premier groupe comprenait des femmes avec une rupture prématurée des membranes survenue avant le terme et le deuxième des femmes avec une rupture prématurée des membranes, à terme. Le second objectif était de déterminer si les valeurs de PCT dans le groupe « rupture prématurée des membranes préterme » étaient prédictives d'une chorioamnionite. Les résultats ont montré, dans les deux groupes analysés, des taux de PCT comparables, mais cependant plus élevés que chez le groupe contrôle, pour le même âge gestationnel. Par ailleurs, lors d'une suspicion d'infection intra-amniotique subclinique, les taux de PCT n'étaient pas augmentés de façon significative. Une nouvelle valeur limite a été proposée dans cette étude par ce même auteur avec une valeur de PCT supérieure à 1.9 ng/mL comme étant prédictive d'une infection néonatale, d'une chorioamnionite histologique ou d'un accouchement dans les 24 et 72 heures chez des femmes avec une rupture prématurée des membranes préterme avec une sensibilité de 53%, 75%, 55%, 48% et une spécificité de 45%, 45%, 55%, 50%, respectivement. Les résultats n'étaient donc pas satisfaisants, avec des valeurs de sensibilité et spécificité beaucoup trop faibles. En ce qui concerne les valeurs de normalité à l'accouchement dans le groupe « grossesse physiologique » observées dans cette étude, une médiane de 0.71 ng/mL sur un collectif de 33 femmes à terme a été obtenue. Cette valeur est donc encore une fois significativement plus élevée que les taux de normalités dans la population normale et dépasse la valeur limite (0.25 mg/mL) utilisée en pratique clinique dans le diagnostic d'infection.

Notre étude : « Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum »

La littérature actuelle ne contient que peu de données sur la PCT chez les femmes enceintes comme discuté précédemment. Après avoir passé en revue les différentes études publiées sur le sujet, nous constatons que les résultats sont souvent peu concluants et contradictoires. Par ailleurs, seules trois études ont proposé des valeurs de normalité de la PCT lors de la grossesse. Ces résultats concernaient uniquement le moment de l'accouchement. On constate qu'il existe une grande variabilité entre ces résultats comme détaillés ci-dessus (Assuma et al. 0.01 ng/mL, Torbé et al. 1.06 ng/mL et 0.71 ng/mL).

C'est pourquoi nous devons définir les valeurs de normalité de la PCT chez la femme enceinte avant d'utiliser cette prohormone comme outil diagnostique des complications infectieuses. L'objectif de notre étude était donc de déterminer les taux de normalité de la PCT au troisième trimestre, à l'accouchement, et durant la période du postpartum immédiat, chez des femmes enceintes sans aucune complication infectieuse.

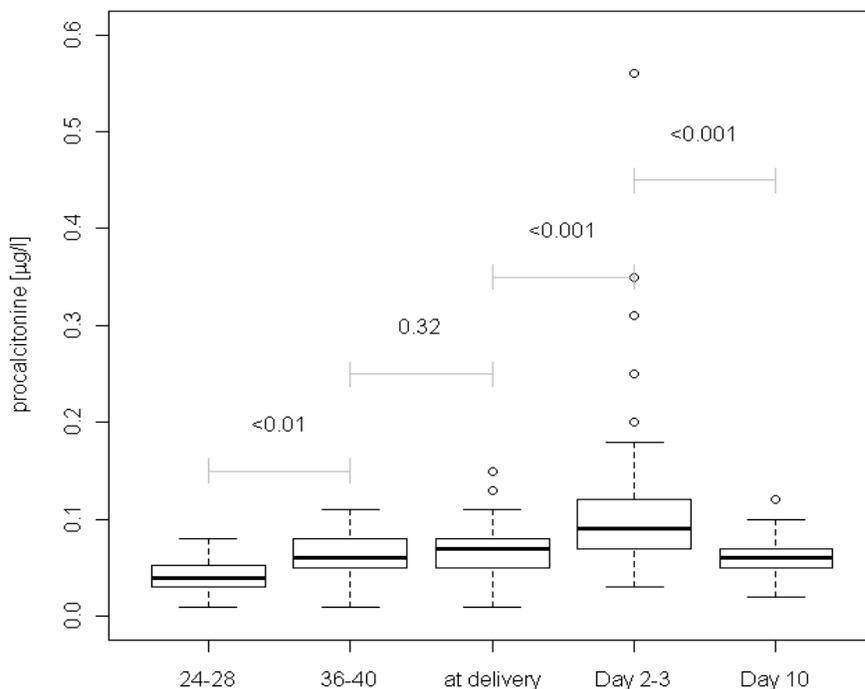
Notre étude a été réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Genève entre mai 2009 et février 2010, dans le département de gynécologie et obstétrique. Cette étude portait sur 60 femmes suivies prospectivement. Notre protocole a été approuvé par le comité d'éthique. Les patientes incluses étaient des femmes de plus de 18 ans, avec une grossesse unique, un âge gestationnel supérieur à 24 semaines d'aménorrhée (SA), et capables de discernement. Les critères d'exclusion étaient un état fébrile $\geq 38^{\circ}\text{C}$, une menace d'accouchement prématurée, une infection urinaire, une rupture prématurée des membranes, une prééclampsie ou un syndrome de HELLP (*hemolysis elevated liver low platelet syndrome*). Les dosages de la PCT ont été réalisés à 5 moments différents : à 24-28 SA, 36-40 SA, à l'accouchement (après la délivrance placentaire), à J2-J3 postpartum et à J10 postpartum.

Les 60 femmes suivies étaient réparties en deux groupes en fonction de leur mode d'accouchement. Dans le 1^{er} groupe, le groupe « accouchement par voie basse », 31 femmes ont été incluses, 28 ayant accouché spontanément et 3 de façon instrumentée. Dans le 2^{ème} groupe, « césarienne », 29 femmes ont été incluses, dont 26 césariennes électives et 3 césariennes en urgence. Afin d'avoir deux groupes homogènes et comparables, nous avons inclus 21 femmes entre 35 et 36 semaines, chez qui l'indication à une césarienne avait été posée. Pour cette raison, 21 mesures à 24-28 semaines étaient manquantes.

Les analyses laboratoires ont été effectuées aux HUG par une trousse rapide sensible basée sur une méthode de type sandwich (Kryptor PCT, BRAHMS, Hennigsdorf, Germany), avec un taux de détection inférieur à 0.02 ng/mL.

Nous avons collecté différentes données ; l'âge maternel, l'âge gestationnel, la parité, le tabagisme, les antécédents médicaux, le mode d'accouchement, les éventuelles complications postpartum ainsi que le devenir néonatal. Entre les deux groupes, « accouchement par voie basse » et « césarienne », seul l'âge maternel variait de façon statistiquement significative. Durant la grossesse, une patiente de chaque groupe a reçu une antibiothérapie de manière préemptive dans le contexte d'antécédents d'infections urinaires à répétition. Leurs valeurs de PCT étaient basses à 24-28 SA (0.06 mg/mL (groupe « accouchement par voie basse ») et 0.07 mg/mL (groupe « césarienne »), respectivement). Une femme parmi les 60 incluses a eu une menace d'accouchement prématurée et a développé une chorioamnionite clinique. Pour cette raison, ses valeurs de PCT à l'accouchement (0.17 mg/mL) et à J3 post-partum (0.51 mg/mL) ont été exclues de l'analyse.

Les valeurs médianes pour chaque période étaient les suivantes : 24-28 SA : 0.043 mg/mL, 36-40 SA : 0.061 mg/mL, accouchement : 0.068 mg/mL, J2-J3 post-partum : 0.200 mg/mL et J10 post-partum : 0.060 mg/mL. (Figure 1)



Comme décrit dans la figure 1, nous avons observé deux augmentations statistiquement significatives des taux de PCT : la première entre le premier trimestre et le troisième trimestre de la grossesse et la deuxième entre le moment de l'accouchement et le J3 post-partum. A J3 post-partum, 8.8% des patientes avaient une valeur de PCT supérieure à 0.25 mg/mL (valeur limite couramment utilisée en pratique clinique) sans signe clinique d'infection. En utilisant cette valeur seuil, la spécificité de la PCT à J3 post-partum était de 91.1%. La première augmentation n'était pas significative dans le groupe des patientes ayant eu une césarienne ; cela est probablement dû au fait que l'échantillon de dosages de PCT à 24-28 SA était réduit dans ce groupe. Au contraire, l'augmentation des valeurs de PCT entre l'accouchement et J3 post-partum était uniquement significative dans le groupe de patientes ayant accouché par césarienne. Entre J3 post-partum et J10, une diminution significative des taux de PCT a été observée dans les deux groupes.

Discussion et conclusion

Dans l'étude présente, nous avons établi les taux de normalité de la PCT chez la femme enceinte sans infection au 3^{ème} trimestre, à l'accouchement et dans la période du post-partum immédiat, chez des femmes ayant accouché par voie basse ou par césarienne. Notre étude démontre que la PCT augmente de manière significative à la fin de la grossesse et entre l'accouchement et le 3^{ème} jour post-partum, avec une diminution significative au 10^{ème} jour post-partum. Les taux de PCT sont les plus élevés le 3^{ème} jour post-partum, et cela est encore plus marqué si le mode d'accouchement est une césarienne. Ce constat peut aisément s'expliquer par le fait qu'une césarienne déclenche une cascade inflammatoire et que l'élévation est en lien avec l'acte chirurgical. Des études se sont intéressées à cela dans la littérature en démontrant une élévation de la PCT après une chirurgie abdominale (35, 36). De même, il a été de nombreuses fois démontré qu'en post-opératoire une élévation des valeurs de CRP et une leucocytose peuvent être observées. C'est pourquoi tous ces marqueurs infectieux (PCT, CRP et leucocytose) sont de mauvais prédictors de complications post-opératoires, puisqu'ils augmentent simplement suite à l'acte chirurgical, indépendamment d'éventuelles complications (37).

Comparés aux études précédentes sur le sujet, nos résultats concordent avec ceux d'Assuma et al. qui a également trouvé des taux de PCT très bas à l'accouchement (0.01 mg/mL). Soulignons néanmoins que la trousse d'analyse utilisée par ce groupe de

recherche n'était pas la même que la nôtre. En opposition, Torbé et al., dans ses deux études, a trouvé des valeurs de PCT beaucoup plus élevées en fin de grossesse et à l'accouchement (1.06 et 0.71 ng/mL, respectivement).

La valeur limite utilisée couramment en pratique clinique, et notamment aux Hôpitaux Universitaires de Genève, dans le diagnostic d'infections bactériennes et l'introduction d'antibiothérapie est 0.25 ng/mL (14). Dans notre étude, cette valeur a une spécificité de 91.1% au 3^{ème} jour post-partum et de 100% lors des 4 autres périodes étudiées, toutes les patientes ayant eu des valeurs inférieures à cette limite. Cette spécificité rejoint les résultats de nombreuses autres études, variant entre 78 et 96% (38-40). Ces études mettent en évidence également des faux-positifs (PCT supérieur à 0.25 mg/mL). Dans notre étude, une patiente a eu très probablement une valeur de PCT faussement positive à 5 mg/mL, et ce à J3 post-partum. Cette patiente avait bénéficié d'un « blood patch » pour une brèche méningée en post-partum. L'élévation marquée de la PCT peut probablement s'expliquer par un SIRS, soit une réponse inflammatoire non septique.

Une valeur limite de 0.25 ng/ml comme critère diagnostique d'une infection aiguë, actuellement utilisée et validée en pratique clinique au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève, semble donc tout à fait acceptable et pourrait être adoptée en pratique clinique dans le service de la maternité de Genève. Néanmoins, la grande limitation de notre étude est que nous n'avons pas étudié en parallèle des patientes avec une infection prouvée. Pour cette raison, nous n'avons pas pu attribuer une sensibilité pré-test au dosage de la PCT. Un algorithme clinique de prise en charge des patientes enceintes avec la suspicion d'une infection pourrait, dans le futur, être proposé, sur une base similaire à celui qui existe déjà dans les services de médecine interne et aux soins intensifs des Hôpitaux Universitaires de Genève (annexe 1).

Des études supplémentaires de type *cas-contrôle* seraient nécessaires pour valider la valeur de la PCT comme biomarqueur d'infection obstétricale et pour valider la mise en place d'antibiothérapie en prophylaxie ou à effet thérapeutique.

Bibliographie

1. O'Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998 Jan;12(1):72-83.
2. Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai*. 2001 Jun;84 Suppl 1:S360-6.
3. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):120-2.
4. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 1995 Jun;22(2):281-342.
5. Graf J-D. La procalcitonine, un marqueur (idéal?) des états septiques. *Pipette*. 2007 2007;n°6.
6. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000 26 : S 146-147
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
8. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999 ;25 : 1031
9. Nylen ES, Whang KT, Snider Jr. RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998 ;26 :1001-6

10. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock*. 2001 ;16 :109-12
11. Lindscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo Calcitonin I gene expression in parenchymal cells :a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003 ;144 :5578-84
12. Becker KL, Nylen ES, Snider RH, Muller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res* 2003 ;9 :367-74
13. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C reactive protein levels as markers of bacterial infection :a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004 ;39 :206-17
14. Muller B. PS, Christ-Crain M. Procalcitonine. *Forum Med Suisse*. 2008;8(21):pp. 388-90.
15. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):396-402.
16. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
17. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M and Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *THE LANCET*, 2004;363:600-607
18. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr*. 2002;9:358-64

19. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C and Breart G. National Perinatal Survey 2003; 2005
20. Alan T.N Tita and William W. Andrews. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clin. Perinatol. 2010 June;37(2): 339-354
21. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1317
22. M. J. N. C. Keirse, H. P. Ottervanger, and W. Smit. Controversies: prelabor rupture of the membranes at term: the case for expectant management, journal of Perinatal Medicine, vol. 24, no. 6, 563-572, 1996
23. Shalev E, Peleg D, Eliyahu S, and Nahum Z. Comparison of 12- and 72- hour expectant management of premature rupture of membranes interm pregnancies. 1995; 85 (5): 766-768.
24. Dashe JS, Rogers BB, Mcintire DD and Leveno KJ. Epidural Analgesia and Intrapartum Fever: Placenta Findings. Obstet Gynecol. 1999 March;93(3):341-4.
25. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993 ;36 :795.
26. Apantaku O, Mulik V. Maternal intra-partum fever. J Obstet Gynaecol 2007 Jan ;27(1) :12-5.
27. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. Gynecol Obstet Fertil. 2011 May;39(5):302-8
28. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):839-51.

29. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *Bjog*. 2007 Jul;114(7):796-801.
30. Torbe A, Czajka R. Procalcitonin in cervicovaginal secretion in pregnancies complicated by preterm labor – a preliminary report. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 116 (2004);177-181
31. Torbe A, Czajka R. Proinflammatory cytokines and other indications of inflammation in cervico-vaginal secretions and preterm delivery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2004) 87, 125-130
32. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem*. 2000 Oct;46(10):1583-7.
33. Torbe A, Czajka R. Maternal plasma procalcitonin concentrations in patients with preterm labor and intact membranes--prediction of preterm delivery and admission-to-delivery interval. *J Perinat Med*. 2004;32(4):332-6.
34. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:35782.
35. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):243-9.
36. Bolke E, Jehle PM, Graf M, Baier A, Wiedeck H, Steinbach G, et al. Inflammatory response during abdominal and thyroid surgery: a prospective clinical trial on mediator release. *Shock*. 2001 Nov;16(5):334-9.

37. Prat C, Ricart P, Ruyra X, Domínguez J, Morillas J, Blanco S, Tomasa T, Torres T, Cámara L, Molinos S, Ausina V. Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2008 Nov-Dec;23(6):627-32.
38. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):396-402.
39. Hausfater P. [Procalcitonin measurement in adult clinical practice]. *Rev Med Interne.* 2007 May;28(5):296-305.
40. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009 Jun 13;139(23-24):318-26.

Suspicion de sepsis sévère ?

1. Le patient présente-t-il une suspicion d'infection bactérienne ?

- μ Infection pulmonaire
- μ Infection urinaire
- μ Infection abdominale
- μ Méningite
- μ Infection tissus mous
- μ Infection plaie
- μ Infection cathéter
- μ Autres

2. Le patient présente-t-il 2 de ces signes et symptômes d'une nouvelle infection ?

- μ Hyperthermie >38,3°C
- μ Hypothermie < 36°C
- μ Tachycardie > 90/min
- μ Tachypnée > 20/min
- μ État mental altéré
- μ Leucocytose (GB>12G/L)
- μ Leucopénie (GB<4G/L)
- μ Hyperglycémie (glucose plasmatique >7 mmol/L) en l'absence de diabète

3. Le patient présente-t-il des signes de gravité ?

- μ TAS < 90mmHg ou TAM < 65 mmHg
- μ TAS diminue > 40 mmHg de sa tension de base
- μ Augmentation de l'oxygénation pour maintenir SpO2 > 90 %
- μ Rapport PaO2/FiO2 < 25 (kPa)
- μ Créatinine > 177 mmol/L ou diurèse < 0,5ml/kg/h sur 2 heures
- μ Bilirubine > 34 mmol/L
- μ Plaquettes < 100 G/L
- μ Crase : INR > 1,5 ou PTT > 60 sec.
- μ Lactate > 2 mmol/L

Définitions:

Sepsis sévère = Infection bactérienne avec signes systémiques (fièvre, leucocytose, tachycardie, ou tachypnée) et défaillance d'au moins un organe

Choc septique = Sepsis sévère avec état de choc réfractaire au remplissage

J. Pugin/S. Harbarth - Soins Intensifs/Maladies Infectieuses - Janvier 2008

Dosage de la procalcitonine (PCT)

A. Dosage de la procalcitonine comme aide au diagnostic de suspicion de sepsis sévère ou choc septique:

- < 0.25 µg/L : état septique sévère très peu probable
- ≤ 1 µg/L : état septique sévère peu probable
- > 1 µg/L : état septique sévère probable
- > 2 µg/L : état septique sévère très probable

B. Guidage de la durée du traitement antibiotique à l'aide de la procalcitonine en cas de sepsis sévère ou choc septique :*

1. Débuter rapidement l'antibiothérapie (Jour 1) !
2. Mesurer la PCT au Jour 1
3. Mesurer la PCT au Jour 5
4. Si le taux PCT au Jour 5 a diminué de **> 90%** par rapport au taux du Jour 1 et que le patient est stable : **stop antibiotiques !**
5. Autrement, doser la PCT les jours suivants et dès que la PCT a diminué de **> 90%** par rapport au Jour 1 et que le patient est stable : **stop antibiotiques !**

L'arrêt des antibiotiques ne doit se faire qu'après un examen clinique complet !

***Attention :** le protocole B ne s'applique pas aux infections « compliquées », comme par exemple:

- Endocardites, endovasculites
- Ostéomyélites, infection s/corps étranger
- Abscesses cérébraux
- Empyèmes
- Abscesses profonds multiples
- Infection connue par germes « difficiles » à traiter (*pseudomonas, acinetobacter, serratia, enterobacter, champignons, etc.*)

Sources:

1. Harbarth et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402
2. Nobre et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; in press.

Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum*

Céline Paccolat^{1,**}, Stephan Harbarth², Delphine Courvoisier³, Olivier Irion¹ and Begoña Martínez de Tejada¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

² Infection Control Program, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

³ Division of Clinical Epidemiology, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Abstract

Aims: To determine the normal value ranges of procalcitonin (PCT) in women with uncomplicated pregnancies.

Methods: This prospective cohort study was conducted between May 2009 and February 2010 among 60 women without signs of clinical infection (31 vaginal deliveries, 29 cesarean sections) attending the maternity unit of the University of Geneva Hospitals. Sequential follow-up of PCT levels was performed at 24–28 weeks (n=7), 36–40 weeks (n=60), at delivery (n=59), and at days 2–3 (n=58) and 10 (n=53) postpartum using a sensitive PCT assay with a functional sensitivity of 0.06 µg/L.

Results: Median levels of PCT were: 24–28 weeks: 0.043 µg/L (range 0.010–0.080); 36–40 weeks: 0.061 µg/L (range 0.010–0.110); at delivery: 0.068 µg/L (range 0.010–0.170); days 2–3: 0.200 µg/L (range 0.030–5.00); and day 10: 0.060 µg/L (range 0.020–0.120). At days 2–3 postpartum, three women had a PCT level between 0.25 µg/L and 0.5 µg/L and two women had a level higher than 0.5 µg/L.

Conclusions: This study provides reference values for PCT during the third trimester, at delivery and at the immediate

postpartum period. A cut-off PCT level of 0.25 µg/L can be used during the third trimester, at delivery, and at the immediate postpartum period to rule out infection.

Keywords: Delivery; normal values range; postpartum; pregnancy; procalcitonin.

Introduction

Early detection of infection is of the utmost importance in obstetrics and failure to diagnose it can lead to severe complications for the mother, the fetus, and the newborn [16]. However, infection during pregnancy is not reliably predicted by commonly used laboratory tests, such as white cell counts (WBC), neutrophil count or vaginal bacterial culture [19]. Indeed, a physiologic increase in WBC exists during uncomplicated pregnancy and the threshold to diagnose an infection has to be modified during pregnancy [5]. In addition, clinical signs, such as fever and fetomaternal tachycardia usually appear late [8]. C-reactive protein (CRP) is a biological blood marker frequently used as a predictor of intraamniotic infections (IAI), [19, 8] but a recent meta-analysis has shown that there is no evidence to support its use for the early diagnosis of IAI [23]. Therefore, an accurate and rapid marker for the diagnosis of early infection in the context of pregnancy complications, such as preterm labor or the premature rupture of membranes, is urgently needed.

Procalcitonin (PCT), a prohormone consisting of 116 amino acids, is a normal precursor of the active hormone calcitonin and was first described in 1990 as a sepsis-induced protein [1]. PCT levels are elevated in severe bacterial infections, but remain low in viral infections and non-specific inflammatory disease [1, 10]. In healthy individuals, the normal PCT level is lower than 0.2 ng/mL [9]. Values increase rapidly in pathologic conditions, leading to systemic inflammatory response syndrome (SIRS), [15] and a cut-off level of 0.25 µg/L has been recently suggested for considering the use of antibiotic treatment [15].

Contradictory results have been reported in the few studies that have measured PCT levels during pregnancy [2, 20–22]. Therefore, there is a need to better define normal PCT values in pregnant women before using PCT levels as a tool in the management of infectious complications during the perinatal period.

The objective of this study was to determine the normal value ranges of PCT during the third trimester, at delivery, and during postpartum in pregnant women without clinical infection.

***Condensation:** This study gives reference values of procalcitonin during the third trimester, at delivery and the immediate postpartum period in pregnant women without clinical infection.

Source of the study: University of Geneva Hospitals.

Funding: This work was supported by a grant from the University of Geneva Hospitals (# PRD 08-II-8).

**Corresponding author:

Céline Paccolat, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Geneva Hospitals
30 Boulevard de la Cluse
1211 Geneva
Switzerland
Tel.: +41 22 3100466
Fax: +41 22 7895830
E-mail: cpaccolat@gmail.com

Material and methods

Patient population

The study was conducted at the Department of Gynecology and Obstetrics of the University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland, a tertiary care hospital with approximately 4000 deliveries per year. The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee and written informed consent was obtained from each participant. We included women with singleton pregnancies, older than 18 years, gestational age ≥ 24 weeks, and able to consent during the prenatal consultation. Exclusion criteria were fever ($\geq 38^\circ\text{C}$), preterm labor, symptomatic urinary infection, preterm rupture of membranes, preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome. Blood samples were taken at five time-points: 24–28 weeks, 36–40 weeks, delivery (after placental delivery), and at days 2–3 (D2–3) and day 10 postpartum (D10). We collected data on age, gestational age, parity, smoking status, previous medical history, labor/delivery, postpartum complications and neonatal outcome.

Laboratory test

PCT was measured using a rapid sensitive assay (Kryptor PCT, BRAHMS, Hennigsdorf, Germany) based on a sandwich-typed immunometric test with a lower detection level of $0.02 \mu\text{g/L}$ (functional sensitivity, $0.06 \mu\text{g/L}$). Inter-assay and intra-assay variations are as follows: for $0.1 \mu\text{g/L}$, 15% for both; for $0.2 \mu\text{g/L}$, 6% and 10%, respectively, and for levels above $0.3 \mu\text{g/L}$, <6% and 5%, respectively (data from our laboratory and BRAHMS).

Statistical analysis

Data are expressed as medians, interquartile ranges, extreme values and box-plots for each time-period considered. PCT levels between sampling periods and according to mode of delivery (vaginal vs. cesarean section) were compared using the paired Wilcoxon and Mann-Whitney *U*-tests, respectively. Calculations were performed with EpiInfo (Centers for Disease Prevention and Control, Atlanta, GA, USA) and SPSS version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA); graphs were drawn using R 2.10.1 (R project). We calculated the specificity of the threshold of $0.25 \mu\text{g/L}$ to rule out infection as this PCT value is commonly used in clinical practice to manage infectious complications.

Results

From May 2009 to February 2010, 60 pregnant women were included and followed prospectively. In group 1 (vaginal delivery group), we included 31 women (28 spontaneous vaginal deliveries and three instrumental deliveries). In group 2 (cesarean section [C-section]), we included 29 women (26 elective and three emergency). In order to have two homogeneous groups regarding the mode of delivery, we included 21 women at 35–36 weeks gestation when the indication for delivery by C-section was established. The main characteristics of study participants according to the mode of delivery are presented in Table 1. Only maternal age at delivery was different between the C-section group and the vaginal delivery group ($P=0.001$). Four women (two in each group) had a history of urinary infection prior to pregnancy, and two

Table 1 Clinical characteristics of women stratified by mode of delivery.

	Vaginal delivery			Cesarean section			P-value
	Spontaneous n = 28	Instrumental n = 3	Total n = 31	Elective n = 26	Emergency n = 3	Total n = 29	
Maternal age (years), mean (SD)	29.86 (6.15)	26.00 (1.00)	29.48 (5.96)	34.58 (4.38)	32.00 (3.61)	34.31 (4.33)	<0.01
Gestational age at delivery (weeks), mean (SD)	39.07 (1.27)	39.00 (1.73)	39.06 (1.29)	38.27 (0.83)	39.67 (1.16)	38.41 (0.95)	0.03
Birthweight (g), mean (SD)	3243.21 (396.35)	3130.00 (680.00)	3232.26 (416.37)	3337.69 (458.73)	3326.67 (642.68)	3336.55 (466.26)	0.36
Apgar at 5 min, mean (SD)	9.82 (0.39)	9.67 (0.58)	9.81 (0.40)	9.77 (0.86)	9.33 (1.16)	9.72 (0.88)	0.64
Arterial pH, mean (SD)	7.23 (0.07)	7.26 (0.02)	7.24 (0.07)	7.28 (0.05)	7.20 (0.13)	7.27 (0.06)	0.07

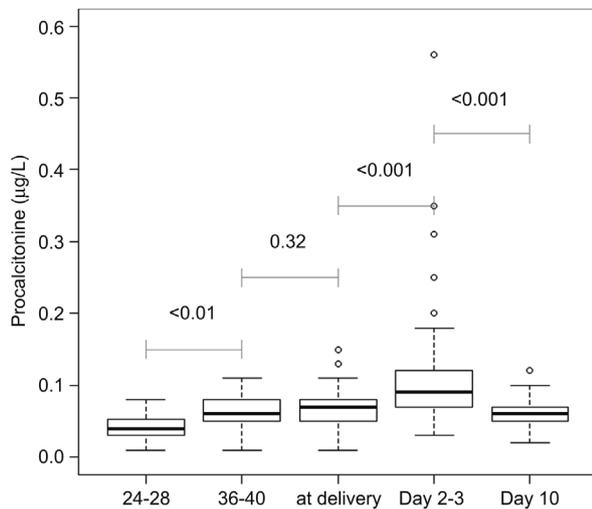


Figure 1 Evolution of procalcitonin levels at the end of pregnancy (24–28 weeks, 36–40 weeks), immediately after delivery and in the postpartum period (days 2–3 and day 10). The boxes represent 50% of the values, the horizontal bar inside the median, and the lower and upper bars the 10th and 90th percentiles, respectively.

(one per group) of chronic hypertension. Three women were HIV seropositive (one in the vaginal group and two in the C-section group).

During pregnancy, one woman in each group received preemptive antibiotic treatment after inclusion for recurrent asymptomatic bacteriuria. Their PCT levels were low [0.06 (vaginal) and 0.07 µg/L (C-section) at 24–28 weeks]. One woman had a spontaneous preterm vaginal delivery and developed clinical chorioamnionitis during labor (fever 38°C, WBC 27.5 g/L, and high CRP 13 mg/L). Her PCT values at delivery (0.17 µg/L) and at D3 postpartum (0.51 µg/L) were excluded from the analysis. Eleven women in group 1 received antibiotic treatment during labor (nine for prevention of group B streptococcus neonatal sepsis, one for endocarditis prophylaxis, and the woman with clinical chorioamnionitis). In group 2, all women received antibiotic prophylaxis (1st generation cephalosporin) after umbilical cord clamping.

PCT levels from all 60 women at each sampling period are shown in Figure 1. Median levels for each time period were as follows: 24–28 weeks: 0.043 µg/L (range 0.010–0.080); 36–40 weeks: 0.061 µg/L (range 0.010–0.110); at delivery: 0.068 µg/L (range 0.010–0.170); D2–3: 0.200 µg/L (range 0.030–5.00); and D10: 0.060 µg/L (range 0.020–0.120). PCT levels significantly increased in the third trimester of pregnancy and between delivery and D3 postpartum. At D3, five of 57 women (8.8%) had values ≥ 0.25 µg/L (0.25, 0.31, 0.35, 0.56 and 5.00, respectively (Table 2) without signs of infection during delivery and postpartum. Using this threshold, the specificity of PCT levels at D3 postpartum was 91.1% (exact 95% CI, 80.4; 97.0). The woman with a D3 PCT level of 5.0 µg/L had received antibiotic treatment during delivery (PCT value at delivery, 0.07 µg/L) for endocarditis prophylaxis and the following day received an epidural blood patch for a lumbar puncture. Her

PCT returned to normal at D10 (0.12 µg/L). During the other time periods, the specificity of the threshold of 0.25 µg/L was 100% as no women had a PCT value ≥ 0.25 µg/L.

The evolution of PCT levels according to the mode of delivery are shown in Table 2 and Figure 2. The increase of PCT levels between 24–28 weeks and 36–40 weeks was not statistically significant in the C-section group and was probably due to the low number of women sampled at 24–28 weeks. In contrast, the elevated levels between delivery and D3 was only significant in the group of women delivering by C-section. At D10, PCT levels significantly decreased among both groups, but they were significantly higher in group 2 compared with group 1.

Comment

PCT is a promising biomarker of infection and ubiquitously expressed in response to bacterial endotoxins and cytokines [15]. In the present study, we established normal PCT levels for the third trimester of pregnancy, at delivery, and the immediate postpartum period in women without acute infection delivering vaginally or by C-section.

Our study demonstrates that PCT levels increase significantly at the end of pregnancy and between delivery and D3 postpartum, with a decrease at D10 postpartum. PCT levels are higher at D3 postpartum than at any other time-point and this elevation is also associated with the mode of delivery, being more marked after C-section. Labor and delivery stimulates the inflammatory cascade and this can probably explain the slight elevation of PCT levels at D3 [12]. Previous studies have shown that PCT concentrations rise after abdominal surgery through the liberation of endotoxins without bacterial translocation [13, 3] and this possibly accounts for the more pronounced elevation among women delivering by C-section.

Regardless of the PCT increase observed in our study, PCT levels at the end of pregnancy, at delivery, and during the postpartum period are within the same levels observed in other non-infected adult populations [9, 15]. Our results are in agreement with those of Assumma et al. who also found very low levels of PCT at delivery (geometric mean, 0.01 µg/L), but using a different PCT assay than the one used in our study [12]. In contrast, Torbé et al. found very high PCT values during the second half of pregnancy (mean, 1.06 µg/L) [21] and at delivery (medium PCT value, 0.71 µg/L), thus precluding the use of PCT in the management of infectious complications during pregnancy [20].

We have assessed the specificity of the cut-off level of 0.25 µg/L to rule out infection as this value is currently used to diagnose systemic infections and to guide the use of antibiotics in infected adult populations [4, 9, 17]. In our study, this value has a specificity of 91.1% at D3 postpartum and of 100% at the other four time-periods as all women had PCT levels below this threshold. This is in agreement with other studies showing specificities ranging from 78–96% [10, 11, 14, 18]. Causes for “false-positive” PCT values (>0.25 µg/L), such as severe or surgical trauma, have been

Table 2 Evolution of PCT levels (median and ranges) at the end of pregnancy and in the postpartum according to the mode of delivery.

	Vaginal delivery (n=31)				Cesarean section (n=29)				P-value
	n*	Range	Median	Women (n) with values >0.25 µg/L	n*	Range	Median	Women (n) with values >0.25 µg/L	
At 24–28 weeks	29	0.01–0.07	0.04	0	8**	0.03–0.08	0.05	0	0.14
At 36–40 weeks	31	0.01–0.11	0.06	0	29	0.03–0.10	0.07	0	0.05
At delivery	29	0.01–0.15	0.07	0	29	0.02–0.11	0.07	0	0.40
At day 2–3	28	0.03–5.00	0.07	2	29	0.05–0.56	0.10	3	<0.01
At day 10	27	0.02–0.12	0.05	0	26	0.03–0.10	0.07	0	<0.01

*Two samples at 24–28 weeks, one during labor, two at D2–3 and seven at D10 were missed.

**Twenty-one women were included at 35–36 weeks of gestation when the indication for cesarean section was established. No sampling at 24–28 weeks.

identified in other studies [7]. In our study, an example of “false-positive” was the woman who had 5.0 µg/L at D3 postpartum following an epidural blood patch for a lumbar puncture, which is probably explained by an inflammatory non-septic state.

A limitation of this study is that we did not collect data on women with infectious complications and cannot assess the sensitivity of the test. One woman had clinical chorioamnionitis and her PCT values (0.17 µg/L at delivery and 0.51 µg/L at D3) were excluded from the analysis. Nevertheless, those values were high, thus confirming the hypothesis that PCT might be used for the diagnosis of infectious complications during pregnancy. Further studies, including case-control studies, are necessary to validate these data.

Additionally, further analyses should be conducted to evaluate the efficacy of PCT in guiding the duration of antibiotic treatment in pregnant women.

Conclusion

In conclusion, our study provides normal PCT levels for the third trimester of pregnancy, at delivery, and the immediate postpartum period. PCT values are generally low, but with a slight increase at D3 postpartum, especially among women delivering by C-section. The PCT level of 0.25 µg/L can be used to rule out infection during the perinatal period. However, additional studies should be conducted to assess the

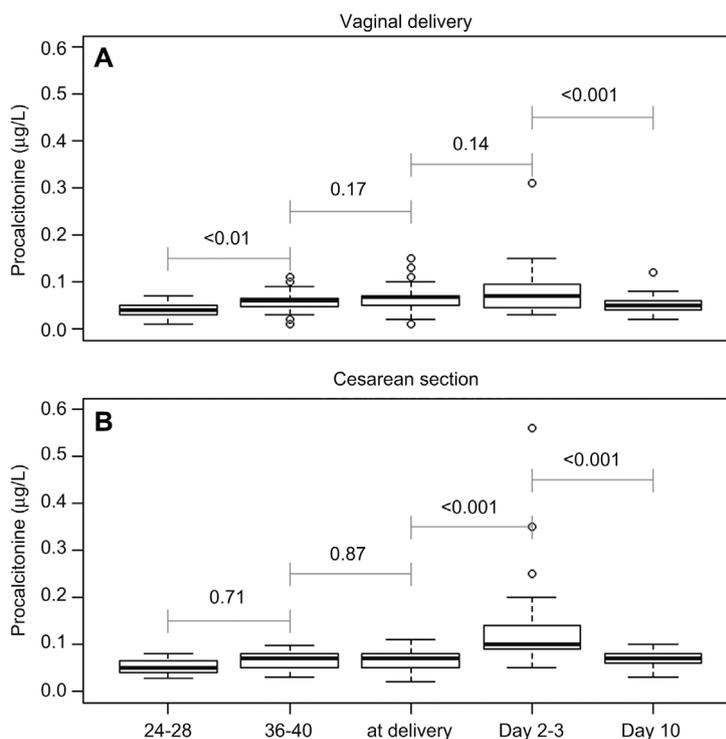


Figure 2 (A, B) Evolution of procalcitonin levels at the end of pregnancy (24–28 weeks, 36–40 weeks), immediately after delivery and in the postpartum period (days 2–3 and day 10) according to mode of delivery.

usefulness of PCT measurements in pregnant women with suspected infection.

Acknowledgements

We thank Véronique Othenin-Girard and Rhimou Azbar for their help with the recruitment of women included in the study and the “Arcade des sages-femmes” (private midwives’ association) for the conduct of blood sampling at D10. We also thank Dr Michel Boulvain for assisting us with the statistical analysis, Dr Olivier Golaz for performing the laboratory analysis, and Professor Denis Hochstrasser for his support. This work was supported by a competitive Grant from the University Hospital of Geneva (PRD 08-II-8).

References

- [1] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515–8.
- [2] Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem*. 2000;46:1583–7.
- [3] Bolke E, Jehle PM, Graf M, Baier A, Wiedeck H, Steinbach G, et al. Inflammatory response during abdominal and thyroid surgery: a prospective clinical trial on mediator release. *Shock*. 2001;16:334–9.
- [4] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:463–74.
- [5] Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1992;28:120–2.
- [6] Chen FC, Sarioglu N, Buscher U, Dudenhausen JW. Lipopolysaccharide binding protein in the early diagnosis of intraamniotic infection of pregnant women with premature rupture of the membranes. *J Perinat Med*. 2009;37:135–9.
- [7] Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451–60.
- [8] Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 1995;22:281–342.
- [9] Graf J-D. La procalcitonine, un marqueur (idéal?) des états septiques. *Pipette*. 2007;6:12–5.
- [10] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396–402.
- [11] Hausfater P. Procalcitonin measurement in adult clinical practice. *Rev Med Interne*. 2007;28:296–305.
- [12] Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*. 2009;138:903–19.
- [13] Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma*. 2009;66:243–9.
- [14] Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
- [15] Müller B, Schuetz P, Christ-Crain M. Procalcitonine. *Forum Med Suisse*. 2008;8:388–90.
- [16] O’Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12:72–83.
- [17] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs. standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2009;302:1059–66.
- [18] Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections – hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:318–26.
- [19] Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachai S, Wannakrairo P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(Suppl 1):S360–6.
- [20] Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:35782.
- [21] Torbe A, Czajka R. Maternal plasma procalcitonin concentrations in patients with preterm labor and intact membranes – prediction of preterm delivery and admission-to-delivery interval. *J Perinat Med*. 2004;32:332–6.
- [22] Torbe A, Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31:464–70.
- [23] Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 2007;114:796–801.

The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Received March 5, 2011. Revised May 22, 2011. Accepted May 25, 2011. Previously published online August 12, 2011.