



Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Julien DEBRESSY

Né le 19/09/1988 à PONTOISE (95)

TITRE

Intérêt de la mesure du pH de l'ascite sur automate à gaz du sang pour le diagnostic rapide d'infection du liquide d'ascite

Présentée et soutenue publiquement le **14 septembre 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, PUPH, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Hépatologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Eric PIVER, Biochimie et Biologie moléculaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Benjamin COHEN, Anesthésiologie et Réanimation, PH, CHU -Tours

Docteur Benjamin COHEN, Anesthésiologie et Réanimation, PH, CHU –Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique

PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'infection du liquide d'ascite (ILA) est une infection grave nécessitant une prise en charge rapide. Le compte des polynucléaires (PNN) dans le liquide d'ascite, actuellement reconnu comme gold standard demande un temps d'analyse et de validation par un biologiste. De nouvelles solutions techniques permettent de raccourcir ces délais. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances d'un test rapide par analyse du pH dans le liquide d'ascite sur automate comme marqueur d'ILA.

Matériels et méthodes : Nous avons analysé les liquides d'ascite de patients cirrhotiques nécessitant une paracentèse au CHU de Tours de novembre 2016 à juin 2018. Les données cliniques et biologiques des patients ont été recueillies afin de permettre à des praticiens indépendants à l'étude de porter le diagnostic d'ILA. Le pH des prélèvements a été mesuré par un automate de biologie (analyseur de gaz du sang ABL 800 Flex). Les temps de rendu du compte cellulaire et d'analyse de pH ont été colligés.

Résultats : Treize des cent échantillons remplissaient les critères de diagnostic d'ILA. Le pH était significativement plus bas chez les patients présentant une ILA comparé aux patients sans ILA ($7,36 \pm 0,10$ vs $7,51 \pm 0,08$; $p < 0,0001$). En utilisant un seuil de 7,42 la sensibilité et la spécificité du test pour le diagnostic d'ILA étaient respectivement de 85% et de 92%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,90 (IC95 [0,81-0,99], $p < 0,0001$) et le rapport de vraisemblance à 10,52. Le délai pour le résultat du pH était significativement plus court que le délai d'obtention des PNN ($0,9 \pm 0,06$ vs $3,7 \pm 0,4$ heures ; $p < 0,0001$).

Conclusion : La mesure par automate du pH du liquide d'ascite pourrait être utilisée comme une aide au diagnostic rapide d'ILA chez le patient cirrhotique. Une cohorte de validation est nécessaire pour confirmer ces résultats.

SUMMARY

Background & Aims: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhosis is a serious complication requiring prompt management. Polymorphonuclear leukocyte (PMN) count in ascitis is currently recognized as gold standard for diagnosis of SBP. However, it requires time for analysis and validation by a biologist. New techniques could minimize these delays. The aim of this study was to evaluate pH in ascites fluid by blood gas analyzer as rapid diagnostic markers for diagnosis of SBP.

Methods: Ascites of consecutive cirrhotic patients hospitalized between November 2016 and June 2018 were tested by pH measurement with blood gas analyzer (ABL 800 Flex blood gas analyzer). Clinical, biological, PMN count and pH analysis data were prospectively collected. The diagnosis of SBP was made by independent physicians.

Résults: One hundred patients with cirrhotic ascites were included. Thirteen patients had SBP. Ascitic fluid pH was significantly lower in patients with SBP than non-infected patients (7.36 ± 0.10 vs. 7.51 ± 0.08 ; $p < 0.0001$). By using a cut-off level of 7.42, the sensitivity and specificity of the assay for diagnosis SBP were 85% and 92% respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.90 (CI 95[0.81-0.99], $p < 0.0001$) and the likelihood ratio was 10.52. Ascitic fluid pH time to result was significantly shorter than the PMN time (0.9 ± 0.06 vs 3.7 ± 0.4 hours; $p < 0.0001$).

Conclusions: Ascitic fluid pH measurement by blood gas analyzer could be used for quick diagnosis of cirrhotic SBP. A validation cohort is required to confirm these results.

Intérêt de la mesure du pH de l'ascite sur automate à gaz du sang pour le diagnostic rapide d'infection du liquide d'ascite.

SOMMAIRE

Introduction.....	9
Matériels et méthodes.....	12
Résultats.....	16
Discussion.....	18
Conclusion.....	21
Références.....	22
Tables et Figures.....	24
Annexes.....	32

INTRODUCTION

Infection du liquide d'ascite : épidémiologie et pronostic

L'ascite est définie comme une accumulation de fluide dans la cavité péritonéale avec un volume supérieur à 25 ml. Dans 75% des cas, elle est causée par l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire secondaire à une cirrhose. Les cas restants peuvent être expliqués par des pathologies, infiltratives, cardiaques, rénales ou autres. L'ascite marque un tournant évolutif de la maladie hépatique et se développe chez 60 % des patients cirrhotiques au cours de l'évolution de l'hépatopathie. C'est un marqueur de mauvais pronostic, avec une mortalité de 40% à 5 ans (1).

Tous les patients avec une cirrhose et une ascite sont à risques de développer une infection du liquide d'ascite (ILA) avec une prévalence de 15% (2). L'infection du liquide d'ascite est une infection fréquente chez le patient cirrhotique. Dans les années soixante, l'ILA était initialement grevée d'une mortalité de 90% réduite à environ 20% grâce à l'amélioration des méthodes diagnostiques et au traitement précoce par antibiothérapie (3-5). La concentration de protéines dans l'ascite, la bilirubinémie, le taux de thrombine (TP) et le taux de plaquettes font parti des facteurs de risques de développer une ILA(6). Une fois le diagnostic d'ILA confirmé les principaux facteurs de mortalité sont une augmentation de la créatininémie ($>132\mu\text{mol/l}$) et du score de MELD (7).

Infection du liquide d'ascite : diagnostic

Le diagnostic de l'infection du liquide d'ascite repose sur la paracentèse. Les critères diagnostiques d'ILA sont la présence d'au moins 250 polynucléaires neutrophiles/ mm^3 avec ou sans germe à l'examen direct ou une culture positive avec un nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite inférieur à $250/\text{mm}^3$ mais associée à des signes locaux ou généraux d'infection. L'analyse de la cellularité de l'ascite est donc reconnue comme « *Gold Standard* » par les sociétés savantes Françaises (8) et Européennes (9).

Problématique :

Le retard au diagnostic d'ILA et de la mise en place d'une antibiothérapie adaptée sont associés à une augmentation de la mortalité (5).

Le compte cellulaire peut être réalisé par microscopie optique et comptage manuel ou automatisé. L'analyse manuelle nécessite la disponibilité d'un biologiste à tout moment ce qui peut être problématique

pour les ponctions réalisées la nuit ou le week-end. L'analyse automatique accélère le processus mais il existe un temps incompressible de transport, centrifugation, analyse et validation (10). De plus, la valeur des PNN est une mesure imparfaite - rapport de vraisemblance positif 6,4 (4,6-8,8), rapport de vraisemblance négatif 0,20 (0,11-,037) (11) - c'est pourquoi il faut intégrer cet examen dans une démarche clinique et biologique globale.

La culture de l'ascite est négative chez 60% des patients présentant des manifestations cliniques d'ILA et des polynucléaires neutrophiles $>250/\text{mm}^3$ (9). L'utilisation d'un ensemencement dans des flacons d'hémocultures BACTEC™ aurait un meilleur rendement que la culture conventionnelle (12).

Dans ce contexte, le développement d'outils diagnostiques rapides permettrait d'améliorer la prise en charge de ces patients. Des techniques de diagnostic rapide au lit du malade, comme l'analyse de l'ascite sur bandelette réactive, ont été développées. Elles n'offrent pas de performances suffisantes pour affirmer le diagnostic d'ILA mais présentent une bonne valeur prédictive négative. Elles semblent également moins performantes chez les patients hospitalisés que lors de leur utilisation sur une population ambulatoire (13).

D'autres biomarqueurs existent et ont été testés pour diagnostiquer une ILA (Annexe 1) : la calprotectine permet d'obtenir un diagnostic rapide mais avec un coût non négligeable et une performance non optimale (14). La lactoferrine présente une performance acceptable mais le seuil reste à définir et il n'existe pas de test rapide (15). Le marqueur TREM-1 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*) a été étudié dans une étude française montrant une performance acceptable mais d'autres études sont nécessaires pour valider son utilisation en routine (16). Une analyse de littérature publiée dans le JAMA en 2008 basé sur des études des années 1980 montre un intérêt de l'analyse du pH pour l'aide au diagnostic d'ILA mais souligne l'hétérogénéité des résultats ainsi que le manque d'information sur les méthodologies employées (11).

Objectif de l'étude :

L'objectif de l'étude est d'évaluer la performance de l'analyse sur automate à gaz du sang du pH sur le liquide d'ascite pour le diagnostic d'ILA chez le patient cirrhotique. L'utilisation d'un automate de biologie devrait permettre d'obtenir une analyse biochimique rapide, et de réduire le délai du diagnostic.

MATERIELS ET METHODES

Patients :

Cette étude prospective, monocentrique, a été conduite au CHRU de Tours de novembre 2016 à juin 2018. Nous avons collecté les ascites de patients bénéficiant d'une paracentèse dans les services d'Hépatogastro-Entérologie, les unités de Réanimation Chirurgicale et l'unité de Surveillance Continue Chirurgicale.

Les patients recevaient une information orale complétée par une information écrite. Leur consentement oral était recueilli et cette étude a reçu un avis favorable de l'Espace de Réflexion Ethique Région Centre (N°2016-012, Annexe 1). Le fichier informatique a été déclaré à la Commission Nationale Informatique et Liberté (Annexe 2). La mesure du pH a été réalisée dans un but de recherche biomédicale seule et le résultat n'était pas transmis aux cliniciens en charge des patients.

Les patients majeurs, présentant une cirrhose Child A à C hospitalisés à l'hôpital Trousseau bénéficiant d'une ponction d'ascite étaient inclus. Les patients mineurs, sous tutelle/curatelle, non affiliés à un régime de sécurité sociale, ne parlant pas français, les femmes enceintes, les patients refusant de participer à l'étude ainsi que les patients déjà inclus étaient exclus de cette étude.

Le diagnostic de cirrhose reposait sur la présence de complications cliniques (varices œsophagiennes, splénomégalie, ascite), d'une imagerie typique ou par réalisation d'une biopsie hépatique [7]. Les patients avec ascite d'origine non cirrhotique ont été exclus.

Les données démographiques et cliniques recueillies étaient : l'âge, le sexe, le score Child-Pugh, les signes cliniques évocateurs d'ILA (douleurs abdominales, diarrhées, signes péritonéaux, température >38,5°C, frissons, tachycardie >90 battements/minutes, hypotension <90mmHg, polypnée avec fréquence respiratoire >20/minutes, ictère, dysurie), l'indication de la ponction d'ascite, les traitements antibiotiques systémiques reçus par le patient et l'heure de réalisation de la ponction d'ascite. Lorsqu'elles étaient disponibles, les données biologiques sanguines suivantes ont été récupérées : albuminémie, bilirubinémie, le temps de prothrombine, la CRP, la PCT, le compte leucocytaire. De même sur l'ascite : albumine, protides, LDH et le taux de lactate. Les résultats de bactériologie avec le compte leucocytaire sur l'ascite, l'éventuelle formule leucocytaire, la culture, ainsi que l'heure de rendu ont été récupérés. L'heure de la ponction d'ascite ainsi que les heures de rendus du pH et du compte cellulaire ont été colligées. Enfin le compte rendu

d'hospitalisation a été récupéré pour compléter l'expertise extérieure.

Diagnostic d'infection de liquide d'ascite :

Le diagnostic d'ILA reposait sur l'avis concordant de deux experts (médecins Hépto-Gastro-Entérologue), extérieurs à l'étude, en se basant sur les critères cliniques, biologiques ainsi que sur le compte rendu d'hospitalisation. En cas d'avis divergents un troisième expert (médecin Urgentiste) était consulté.

Les ascites étaient collectées dans un pot stérile pour l'analyse biochimique d'une part et pour le laboratoire de bactériologie d'autre part. Une seringue à gaz du sang hépariné SafePICO® Self-fill (Radiometer Medical, Danemark) était aussi remplie directement lors de la ponction. On acheminait les prélèvements à température ambiante, le plus rapidement possible au laboratoire du CHRU de Trousseau et on les remettait en main propre aux techniciens pour un traitement immédiat.

Mesure du pH :

Un automate ABL 825 de la société Radiometer® a été utilisé pour la mesure du pH sur les échantillons contenus dans la seringue à gaz du sang et sur le pot standard pour comparaison. Les résultats étaient imprimés, horodatés et conservés au laboratoire de biochimie.

Compte cellulaire et culture bactérienne :

Un examen cytologique était réalisé au microscope optique à l'objectif x40 après dépôt de 10 µL de prélèvement dans une cellule de numération de type Kova Slide. Il permet de dénombrer les hématies et les éléments cellulaires. Lorsque le compte d'éléments cellulaires était égal ou supérieur à 200 par millimètre cube, les investigations se poursuivaient. Après cyto centrifugation, une coloration de May-Grunwald-Giemsa (MGG) permettait d'établir la formule leucocytaire et une coloration de Gram servait à rechercher des éventuelles bactéries à l'examen direct. D'autre part, un ensemencement était effectué sur différents milieux de culture : une gélose TSH (gélose au sang de cheval) incubée à + 35°C en atmosphère aérobie, une gélose chocolat (gélose au sang cuit) incubée à + 35°C sous CO₂ et une gélose Columbia (gélose au sang de mouton) incubée à + 35°C en atmosphère anaérobie. Enfin, un millilitre du liquide d'ascite était ensemencé dans un bouillon d'enrichissement de type Schaedler K3. Les différents milieux de culture étaient observés chaque jour pendant 5 jours.

On réalisait également un ensemencement sur flacon d'hémoculture BACTEC, qu'on incubait dans l'automate dédié et que l'on conservait 5 jours. Toute culture positive faisait l'objet d'une identification bactérienne ainsi que d'un antibiogramme. Les ascites prélevées en secteur de réanimation étaient en plus directement ensemencées sur flacon d'hémoculture anaérobie au lit du malade (12). Les résultats étaient rendus disponibles sur le dossier partagé du patient dès validation par le médecin biologiste.

Analyse statistique :

Les données recueillies ont permis de tracer les courbes *receiver operating characteristic* (ROC) pour les valeurs de pH et les critères secondaires. L'aire sous la courbe ainsi que la sensibilité, spécificité et les rapports de vraisemblances ont été déterminés pour différents seuils de pH. Les variables quantitatives recueillies sont exprimées en médianes et interquartiles et ont été comparés par test de Mann-Whitney. Les proportions ont été comparées par test exact de Fischer. L'accord entre les valeurs de pH a été évalué par la méthode de Bland et Altman. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel GraphPad Prism 5.0 software (© 2007 GraphPad Software, inc.).

RESULTATS

Population :

La population étudiée est représentée dans le diagramme de flux (figure 1). Un total de 216 patients a bénéficié d'une paracentèse durant la durée de réalisation de cette étude. Parmi ces patients, 88 ont été exclus car déjà inclus dans l'étude, 10 car non atteint de cirrhose et 18 devant l'absence d'analyse possible sur la seringue à gaz du sang. Dans 17 de ces 18 cas, la seringue à gaz du sang était manquante. Dans un cas seulement il s'agissait d'un échec de la mesure lié à l'automate.

Les caractéristiques de la population étudiée sont récapitulées dans le tableau 1. Concernant les paramètres biologiques, il n'existait pas suffisamment de prélèvements de procalcitonine pour les présenter.

Critère de jugement principal :

Treize des cent patients recrutés dans l'étude ont été diagnostiqués comme présentant une ILA par des experts indépendants et en accord avec les recommandations françaises et européennes. Parmi les patients infectés 7 présentaient des PNN>250mm³, 4 présentaient une culture positive, 1 patient présentait ces deux critères et 1 patient n'avait aucun de ces deux critères au moment du prélèvement. Chez les patients présentant une ILA, le pH était significativement plus bas que les patients sans ILA : $7,36 \pm 0,10$ vs $7,51 \pm 0,08$, $p < 0,0001$.

Nous avons réalisé une courbe ROC qui nous a permis de définir une valeur de pH à 7,42 comme meilleur seuil de sensibilité et de spécificité (Figure 2). En utilisant ce seuil, la sensibilité et la spécificité du test pour la diagnostic d'ILA étaient respectivement de 85% et de 92%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,90 (IC95 [0,81-0,99], $p < 0,0001$) et le rapport de vraisemblance à 10,52.

Critères de jugement secondaires :

Le délai pour obtenir le résultat du pH était significativement plus court que le délai d'obtention du

compte des polynucléaires neutrophiles (PNN) : $0,9 \pm 0,06$ vs $3,7 \pm 0,4$ heures ; $p < 0,0001$ (Figure 3).

Lorsque la mesure du pH était réalisée sur l'ascite contenue dans le pot standard, les performances diagnostiques étaient inférieures à celles obtenues sur seringue à gaz du sang avec une aire sous la courbe ROC à 0,80 (IC95 [0,62-0,97]).

La représentation de Blant-Altman pour les pH obtenus sur seringue et pot correspond à la figure 4. Le biais est de +0,22 et les intervalles de confiance à 95% étaient de [0,01-0,44].

Les données sur les caractéristiques de l'ascite sont regroupées dans le tableau 2. Les taux de LDH et de lactate étaient significativement différents chez les patients avec ILA. Les taux de protides et d'albumine n'étaient pas statistiquement différents dans les 2 groupes. Les courbes ROC pour les paramètres secondaires LDH, lactate, protides et albumine dans l'ascite sont représentés sur la figure 5.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance de l'analyse du pH du liquide d'ascite sur un automate à gaz du sang pour le diagnostic positif et rapide d'ILA chez le patient cirrhotique.

Le diagnostic d'ILA repose sur des critères multiples. Un des avantages de cette étude était que le diagnostic positif d'ILA reposait sur l'avis de deux experts en Hépatogastro-Entérologie sur analyse du dossier patient et en accord avec les recommandations européennes (9). En cas de désaccord un troisième avis était pris auprès d'un médecin Urgentiste. Cette méthode permettait de s'affranchir de la simple définition de l'ILA sur le compte des PNN et la bactériologie. Il a été diagnostiqué 13% d'ILA dans notre population, ce qui est en accord avec la prévalence retrouvée dans les études récentes (2). Cette prévalence dans notre échantillon n'est pas forcément représentative de la prévalence hospitalière au sein du CHRU. Pour des raisons statistiques, chaque patient n'a contribué qu'à une seule mesure d'ascite et de nombreux échantillons ont été exclus (cf. figure 1).

Dans les années 1980, de nombreuses études (17-20) portaient sur l'analyse du pH dans l'ascite avec pour hypothèse qu'une ILA était responsable d'une acidose dans le liquide d'ascite et donc d'une baisse du pH. Les mécanismes sont inconnus. Une des hypothèses proposées est une production de lactate locale par fonctionnement en anaérobiose des PNN entraînant une baisse du pH (17).

Les études de Stassen et al, 1986 (20) et Gitlin et al, 1982 (17) montraient un réel intérêt de la mesure du pH dans le liquide d'ascite contrebalancé par les études de Scemama-Clergue et al, 1985 (18) et Albillos et al, 1990 (19) qui présentaient des résultats plus discordants. La mesure du pH dans cette indication est ensuite tombée en désuétude avec une dernière utilisation en recherche clinique en 1995 (21). D'autres techniques plus modernes : amélioration du diagnostic bactériologique, apparition de la lactoferrine, de la procalcitonine... ainsi que l'accessibilité clinique limitée de la mesure du pH l'ont progressivement fait disparaître (22).

L'apparition d'automates à gaz du sang en biologie délocalisée ainsi que l'impératif d'un diagnostic rapide pour une infection grave comme l'ILA a relancé l'intérêt de la mesure du pH. Une méta-analyse publiée dans le JAMA en 2008 (11) le confirme. Les seuils définis étaient de 7,31, 7,32, 7,35 et 7,40.

Ces seuils étaient plus bas que ceux mis en évidence dans notre étude. Cependant, dans ces études

anciennes, il existe des inconnues sur les populations étudiées et la méthodologie employée pour les mesures du pH. Les auteurs non pas pu être contactés pour clarifier le test de référence, la méthodologie utilisée ainsi que les données primaires.

Un facteur pouvant influencer nos valeurs plus élevées de pH pourrait être lié à l'évolution de la prise en charges des patients cirrhotiques : avec un meilleur suivi, une meilleure information et un diagnostic plus précoce d'infection.

Les mesures de pH ont été effectuées dans des environnements et dans des services de différentes technicités ainsi que chez des patients de gravité et de motifs d'admissions variés : services d'hospitalisation de jour, d'hospitalisation standard et de soins intensifs. Le matériel nécessaire à la réalisation de la mesure du pH est simple d'utilisation et disponible dans tous les services. Toutefois nous avons mis en évidence l'importance d'effectuer le prélèvement sur seringue à gaz du sang. En effet l'analyse du pH sur pot standard surestime la mesure. De plus, celle-ci n'est pas corrélée à la valeur sur seringue. L'hypothèse principale pour expliquer cette dérive systématique est la présence de CO₂ dissous dans les liquides biologiques. Le CO₂ diffuse au cours du temps de transport lorsque l'ascite est stockée dans un pot contenant de l'air, modifiant ainsi le pH (23). Concernant l'analyse du pH, tous les échantillons ont été traités au laboratoire de biochimie du CHRU de Tours par des techniciens de laboratoire qualifiés qui ont assuré l'homogénéité et la qualité des conditions pré-analytiques de nos résultats.

L'avantage principal de la mesure du pH était la rapidité de rendu du résultat. Parmi les différents marqueurs étudiés, seules les bandelettes réactives permettaient un rendu aussi rapide mais nécessitaient un investissement spécifique. Le rendu rapide quel que soit l'heure ou le jour pourrait être particulièrement intéressant dans les centres ne disposants pas d'un plateau technique ou d'une expertise permettant la réalisation rapide d'un compte des PNN. On pourrait espérer un rendu encore plus rapide en s'affranchissant du temps d'acheminement grâce à des automates délocalisés directement dans les services concernés.

Le taux de lactate dans l'ascite s'est révélé performant pour le diagnostic d'ILA avec une aire sous la courbe comparable à celle du pH. Pourtant le taux de lactate dans l'ascite n'a presque jamais été utilisé dans la littérature. L'étude de Runyon et al. (24) ne montrait pas d'intérêt à la mesure du lactate dans le diagnostic d'ILA. Ces résultats discordant devraient être précisés car il existe un lien entre pH et lactate étant donné la nature acide du lactate.

Notre étude présentait quelques limites, notamment sur le caractère hétérogène de sa population. En

effet celle-ci s'intéressait à un faible effectif de patient cirrhotique toutes étiologies confondues provenant de services allant de l'hôpital de jour à la réanimation. De plus il peut exister un biais de sélection car tous les patients bénéficiant d'une paracentèse lors de la période d'étude n'ont pas été inclus étant donné la multitude des intervenants réalisant les ponctions. Notre étude nécessiterait une étude de plus grande ampleur permettant de confirmer le seuil optimal de pH et une étude spécifique pour préciser le rôle du lactate dans l'ascite.

CONCLUSION

La mesure du pH sur seringue à gaz du sang était significativement plus rapide que le compte cellulaire sur ascite et pourrait être une aide au diagnostic d'ILA chez le patient cirrhotique. Cette technique peut être mise en œuvre dans tout site disposant d'un automate à gaz du sang. Une cohorte de validation serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

REFERENCES

1. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural History of Patients Hospitalized for Management of Cirrhotic Ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Nov;4(11):1385–1394.e1.
2. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *J Hepatol*. 2004 Oct;41(4):522–7.
3. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):026–42.
4. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):726–48.
5. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed Paracentesis Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2014 Aug 5;109(9):1436–42.
6. Dănulescu RM, Stanciu C, Trifan A. Assessing the risk of decompensation by ascites and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Apr;118(2):320–6.
7. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal Dysfunction Is the Most Important Independent Predictor of Mortality in Cirrhotic Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Mar;9(3):260–5.
8. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. 2007 Dec 21;1–39.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Vol. 53, *Journal of hepatology*. 2010. pp. 397–417.
10. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1844–8.
11. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1166–78.
12. Sajjad M, Khan ZA, Khan MS. Ascitic Fluid Culture in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016 Aug;26(8):658–61.
13. Thevenot T, Briot C, Mace V, Lison H, Elkrief L, Berlot AHE, et al. The Periscreen Strip Is Highly Efficient for the Exclusion of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Outpatients. *Nature Publishing Group*; 2016 Sep 13;:1–8.
14. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, et al. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut and Liver*. 2016 Jul 15;10(4):624–31.

15. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, Lopez R, Boone J, et al. Ascitic Fluid Lactoferrin for Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):803–7.
16. Ichou L, Carbonell N, Rautou PE, Laurans L, Bourcier S, Pichereau C, et al. Ascitic fluid TREM-1 for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*. 2016 Feb 12;65(3):536–8.
17. Gitlin N, Stauffer JL, Silvestri RC. *Hepatology*. 1982 Jul;2(4):408–11.
18. Scemama-Clergue J, Doutrelot-Philippon C, Metreau JM, Teisseire B, Capron D, Dhumeaux D. Ascitic fluid pH in alcoholic cirrhosis: a reevaluation of its use in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*. 1985 Apr;26(4):332–5.
19. Albillos A, Cuervas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C, et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990 Jan;98(1):134–40.
20. Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, Gutnik SH, Wadiwala IM, McLaren C, et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH, and lactate concentration, alone and in combination. *Gastroenterology*. 1986 May;90(5 Pt 1):1247–54.
21. Sánchez-Lombrana JL, la Vega de J, Fernández E, Linares A, Pérez R, Sotorrío NG, et al. Tuberculous peritonitis: diagnostic value of ascitic fluid pH and lactate. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jan;30(1):87–91.
22. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *WJG*. 2009;15(9):1042–8.
23. Mollard JF. Précautions préanalytiques et matériel de prélèvement pour l'analyse des gaz du sang. *Annales de Biologie Clinique*. 2000 Aug 7;58(4):472–83.
24. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*. 1991 May;13(5):929–35.

TABLES ET FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Caractéristiques	ILA	Pas d'ILA	p
Total n (%)	13 (15)	87 (85)	-
Homme	12 (92,3)	68 (78)	0,46
Age (années)			
18-49 ans	3 (23,1)	10 (11,5)	0,37
50-59 ans	4 (30,8)	20 (23)	0,51
60-69 ans	5 (38,5)	31 (35,6)	0,99
>70 ans	1 (7,7)	26 (29,9)	0,18
Cirrhose			
alcoolique	10 (76,9)	52 (59,8)	0,24
NASH	0	7 (8)	-
alcoolique + VHC	0	6 (6,9)	-
alcoolique + NASH	3 (23,1)	11 (12,6)	0,39
Indéterminé	0	6 (6,9)	-
Autres	0	5 (5,7)	-
Score Child-Pugh			
B 7-9	4 (30,8)	45 (51,7)	0,23
C 10-15	9 (69,2)	42 (48,3)	0,23
Indication paracentèse			
Evacuatrice	4 (30,8)	61 (70,1)	0,01
Contrôle d'ILA	3 (23,1)	7 (8)	0,12
Suspicion d'ILA	6 (46,2)	19 (21,8)	0,08
Examen clinique			
Douleur abdominale	5 (38,5)	22 (25,3)	0,33
Diarrhée	0	12 (13,8)	-
Signes péritonéaux	1 (7,7)	3 (3,4)	0,43
Température (>38,5°C)	1 (7,7)	2 (2,3)	0,34
Hypotension (PAS<90mmHg)	1 (7,7)	3 (3,4)	0,43
Frissons	0	2 (2,3)	-
Tachycardie (FC>90/min)	8 (61,5)	44 (50,6)	0,56
Polypnée (FR>20)	5 (38,5)	13 (14,9)	0,054
Ictère	5 (38,5)	27 (31)	0,75
Dysurie	1 (7,7)	5 (5,7)	0,58
Antibiothérapie en cours*			
Antibiothérapie	9 (69,2)	36 (41)	0,0007
Traitement ILA ou probabiliste ILA	9 (69,2)	7 (8)	-
Traitement préventif long cours	0	9 (10)	-
Traitement préventif (rupture VO)	0	9 (10)	-
Traitement autre infection	0	11 (13)	-
Bilan biologique			
Hyperleucocytose (>12 G/L)	6 (46,2)	22 (25,3)	0,18
Culture d'ascite positive	5 (38,5)	1 (1,1)	<0,0001
PNN > 250mm ³	8 (61,5)	0	<0,0001
CRP (mg/L)	45 [36-86]	25 [12-47]	0,02
PCT (µg/L)	-	-	-

NASH : StéatoHépatite Non-Alcoolique ; VHC : virus hépatite C ; ILA : infection du liquide d'ascite ; PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; VO : varices oesophagiennes ; CRP : *C-Reactive Protein* ; PCT : procalcitonine ; p : valeur-p ; les variables quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles 25-75]. *rifaximine exclue.

Tableau 2. Caractéristiques des ascites.

Caractéristiques	ILA	Pas d'ILA	p
Leucocytes	1000 [450-2500]	120 [50-265]	< 0,0001
PNN	582 [225-1412]	25 [11-45]	< 0,0001
Albumine	13 [4-17]	8 [5-11]	0,38
Protides	17 [11-30]	14 [9-20]	0,16
LDH	117 [66-170]	60 [0-82]	0,0008
Lactate	4 [2,8-6,1]	2 [1,7-2,5]	< 0,0001
pH seringue	7,40 [7,30-7,42]	7,51 [7,47-7,55]	< 0,0001
pH pot	7,55 [7,49-7,67]	7,73 [7,67-7,79]	0,0003

PNN : polynucléaires neutrophiles ; LDH : lactate deshydrogénase. Les variables sont exprimées en médianes [interquartiles 25-75].

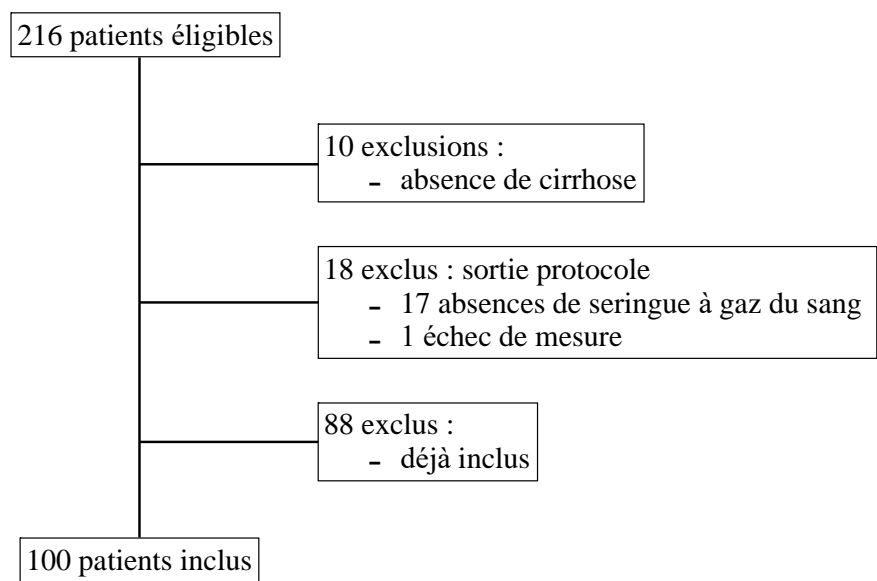


Figure 1. Diagramme de flux.

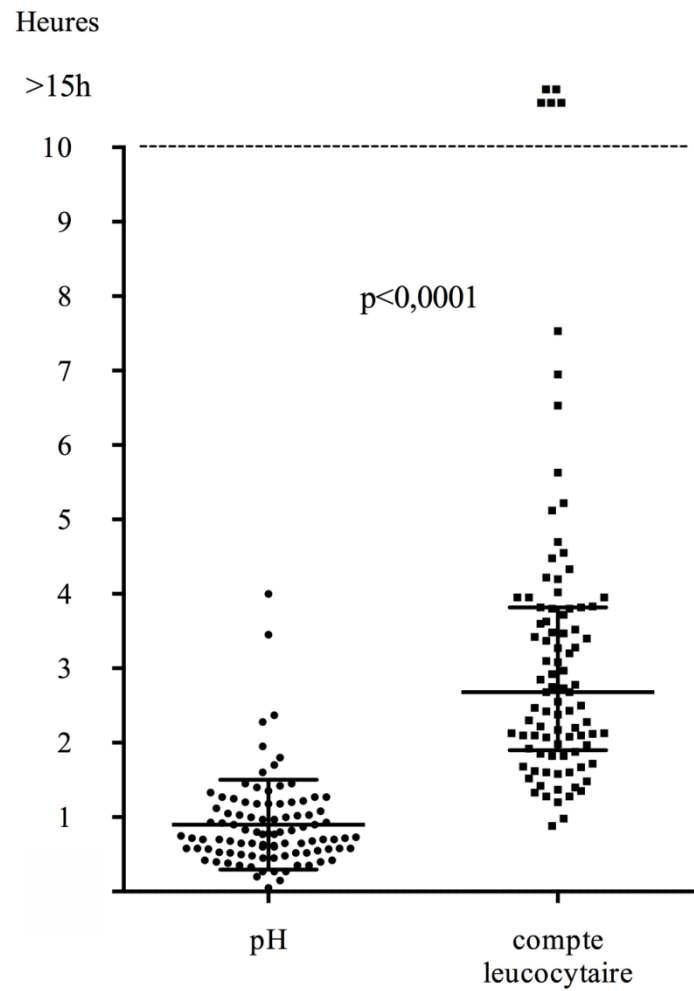


Figure 3. Temps de rendu des résultats du pH et du compte leucocytaire en heures. Les barres horizontales représentent la médiane et les interquartiles 25-75.

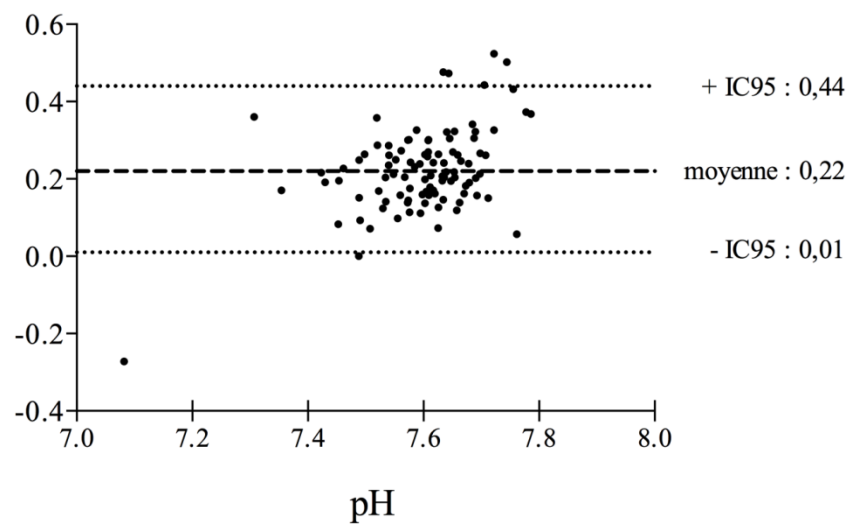


Figure 4. Représentation de Blant-Altman pour la comparaison des méthodes de mesure du pH. La ligne en tirets discontinus représente le biais entre les méthodes de mesure (valeur de pH mesurée sur seringue à gaz du sang – valeur de pH mesurée sur pot standard) ; les lignes pointillées indiquent l'intervalle de confiance (IC95%).

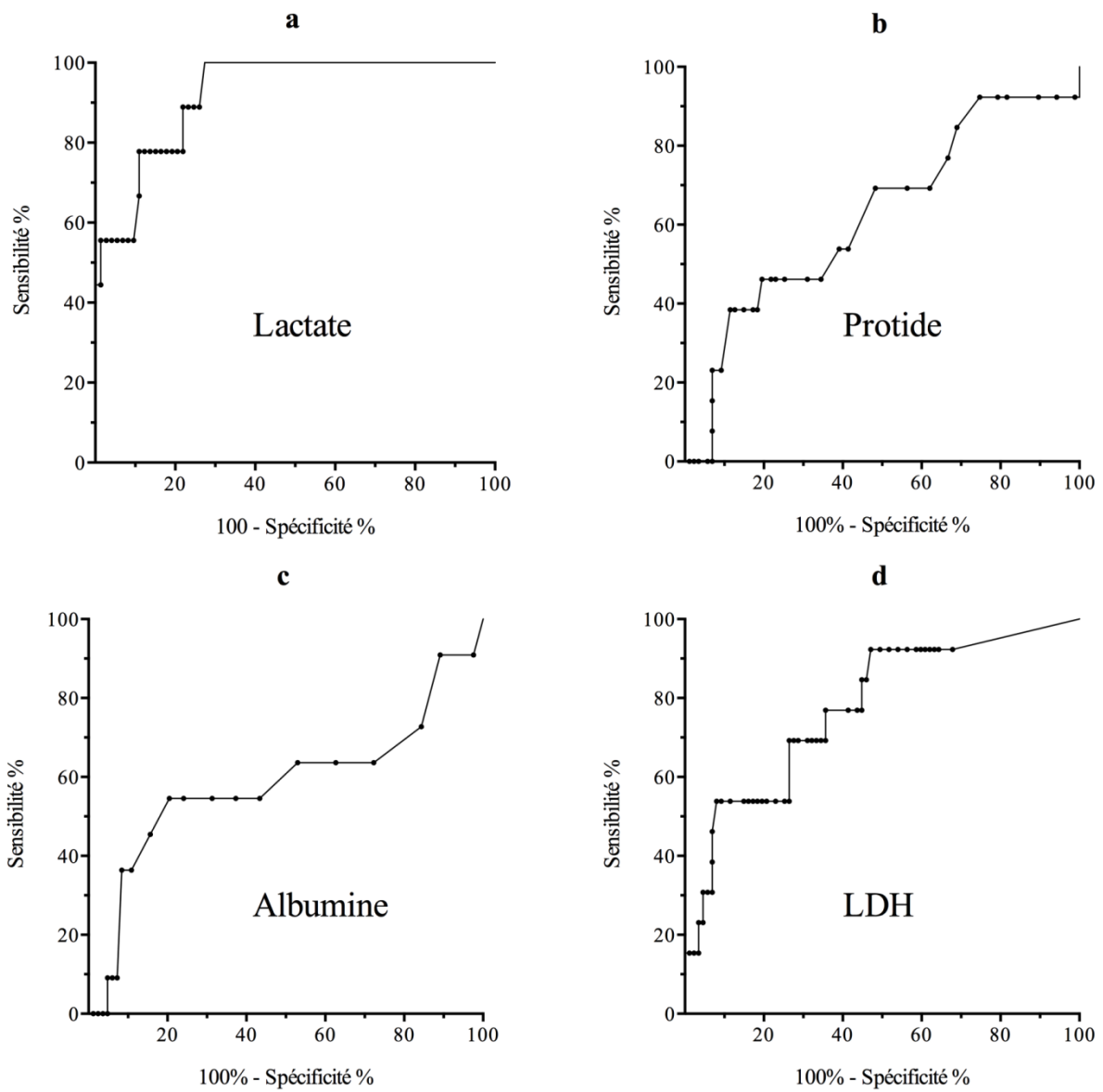


Figure 5. Courbes *receiver operating characteristic* (ROC) : **a** lactate ($AUC = 0,92 [0,85-0,9]$; $p < 0,0001$), **b** protide ($AUC = 0,62 [0,45-0,79]$; $p = 0,16$), **c** albumine ($AUC = 0,58 [0,36-0,80]$; $p = 0,37$) et **d** LDH ($AUC = 0,77 [0,63-0,91]$; $p = 0,001$).

ANNEXES

Annexe 1. Caractéristiques des marqueurs pour le diagnostic d'ILA.

Type de test	Etude	Année	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RVP	RVN	AUC	Coût
PNN ascite (265/mm ³)	Ahmed, Abdel-Razik	2016	91%	74%	86%	92%	6,4 (4,6-8,8)	0,20 (0,11-0,37)	0,87	1,38 €
pH ascite < 7,35	Camilla L. Wong	2008	ND	ND	ND	ND	9,0 (2,0-40,6)	0,31 (0,11-0,84)	ND	ND
Lactoferrine ascite (242 ng/ml)	Mansour A. Parsi	2008	96%	97%	ND	ND	ND	ND	0,98	7 €
Calprotectine ascite (445 ng/ml)	Ahmed, Abdel-Razik	2016	95%	85%	71%	93%	ND	ND	0,92	36,50 €
Bandelette réactive (Periscram)	Thierry, Thevenot	2016	92%	57%	12%	99%	2,13 (1,93-2,32)	0,14 (0,06-0,27)	ND	1,90 €
Procalcitonine sanguine (0,94 ng/ml)	Ahmed, Abdel-Razik	2016	94%	92%	95%	93%	ND	ND	0,94	ND
TREM-1 (1199 pg/ml)	L. Ichou	2015	93%	97%	ND	ND	ND	ND	0,98	ND

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; RVP : rapport de vraisemblance positif ; RVN : rapport de vraisemblance négatif ; AUC : aire sous la courbe ; ND : non disponible ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; ILA : infection du liquide d'ascite ; TREM-1 : *Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1*.



**GROUPE ÉTHIQUE D'AIDE À LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Dr Benjamin COHEN
Titre du projet de recherche : intérêt de la mesure du Ph du liquide d'ascite en biologie
délocalisée dans le cadre du diagnostic de péritonite primitive

N° du projet : **2016 012**

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

- FAVORABLE
- DÉFAVORABLE
- SURSIS A STATUER
- DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2016 012

A Tours, le 22 mars 2016

Dr Béatrice Birmelé
Directrice ERERC

RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration

1930900 v 0

du 16 février 2016

Monsieur COHEN Benjamin
AVENUE DE LA REPUBLIQUE
37170 CHAMBRAY LES TOURS

A LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.

Organisme déclarant

Nom : UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS DE TOURS

Service :

Adresse : 3 RUE DES TANNEURS BP 4103

Code postal : 37041

Ville : TOURS CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

193708005

Code NAF ou APE :

8542Z

Tél. : 0247366540

Fax. : 0247366767

Traitement déclaré

Finalité : MR1 - Recherches biomédicales

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 16 février 2016
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Julien DEBRESSY

Résumé :

Introduction : L'infection du liquide d'ascite (ILA) est une infection grave nécessitant une prise en charge rapide. Le compte des polynucléaires (PNN) dans le liquide d'ascite, actuellement reconnu comme gold standard demande un temps d'analyse et de validation par un biologiste. De nouvelles solutions techniques permettent de raccourcir ces délais. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances d'un test rapide par analyse du pH dans le liquide d'ascite sur automate comme marqueur d'ILA.

Matériels et méthodes : Nous avons analysé les liquides d'ascite de patients cirrhotiques nécessitant une paracentèse au CHU de Tours de novembre 2016 à juin 2018. Les données cliniques et biologiques des patients ont été recueillies afin de permettre à des praticiens indépendants à l'étude de porter le diagnostic d'ILA. Le pH des prélèvements a été mesuré par un automate de biologie (analyseur de gaz du sang ABL 800 Flex). Les temps de rendu du compte cellulaire et d'analyse de pH ont été colligés.

Résultats : Treize des cent échantillons remplissaient les critères de diagnostic d'ILA. Le pH était significativement plus bas chez les patients présentant une ILA comparé aux patients sans ILA ($7,36 \pm 0,10$ vs $7,51 \pm 0,08$; $p < 0,0001$). En utilisant un seuil de 7,42 la sensibilité et la spécificité du test pour le diagnostic d'ILA étaient respectivement de 85% et de 92%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,90 (IC95 [0,81-0,99], $p < 0,0001$) et le rapport de vraisemblance à 10,52. Le délai pour le résultat du pH était significativement plus court que le délai d'obtention des PNN ($0,9 \pm 0,06$ vs $3,7 \pm 0,4$ heures ; $p < 0,0001$).

Conclusion : La mesure par automate du pH du liquide d'ascite pourrait être utilisée comme une aide au diagnostic rapide d'ILA chez le patient cirrhotique. Une cohorte de validation est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Mots clés : pH, infection du liquide d'ascite (ILA), cirrhose

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, PUPH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Benjamin COHEN, Anesthésiologie et Réanimation, PH, CHU -Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Hépatologie, PUPH, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Eric PIVER, Biochimie et Biologie moléculaire, PUPH, Faculté de Médecine – Tours

Date de soutenance : 14 septembre 2018