

Interprétation et évaluation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite

Pierre Cabantous

▶ **To cite this version:**

Pierre Cabantous. Interprétation et évaluation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329792

HAL Id: dumas-03329792
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329792

Submitted on 31 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTÉ - Département PHARMACIE

2021 N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 30/06/2021

par

Pierre Cabantous

né le 25/01/1991 à Fontenay-aux-Roses

Interprétation et évaluation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite

Président du jury : Monsieur le Professeur Loïc Favennec

Membres du jury : Madame le Docteur Hélène Girot

Monsieur le Docteur Abdeslam Chagraoui

Monsieur le Docteur Valéry Brunel

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Liste des enseignants-chercheurs de l'UFR de médecine et de pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :	**Professeur Benoît VEBER**
ASSESSEURS :	**Professeur Loïc FAVENNEC**
	Professeur Agnès LIARD
	Professeur Guillaume SAVOYE

I-MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEURS AGRÉGÉS OU CERTIFIES

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHÉE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE A MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II-PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIÉE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III-MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFÉRENCES MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANT

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF

M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

Liste des tableaux 14
Liste des figures 16
Glossaire 17
1. Introduction 18
2. Définition de l'ascite et repères historiques 18
3. Le péritoine 19
3.1. Anatomie du péritoine 19
3.1.1. Le péritoine pariétal 19
3.1.2. Le péritoine viscéral 19
3.1.3. L'espace péritonéal 20
3.2. Physiologie du péritoine 20
3.2.1. Le mésothélium 20
3.2.2. La membrane basale 22
3.2.3. Le sous-mésothélium 22
3.2.4. Le liquide péritonéal 22
4. Les causes de l'ascite 25
5. Physiopathologie de l'ascite 26
5.1. Excès de production du liquide péritonéal 27
5.1.1. Cirrhose 28
5.1.2. Insuffisance cardiaque 29
5.1.3. Syndrome néphrotique 30
5.1.4. Syndrome de Budd-Chiari 30
5.1.5. Rupture canalaire 30
5.2. Diminution de la résorption du liquide péritonéal 31
5.2.1. Carcinose péritonéale 31
5.2.2. Mésothéliome péritonéal 31
5.2.3. Tuberculose péritonéale 32
6. Interprétation et évaluation des paramètres biochimiques du liquide d'ascite 32
6.1. Marqueurs dosés au laboratoire 33
6.1.1. Protides 33
6.1.1.1. Concept transsudat-exsudat 33
6.1.1.2. Cirrhose 35
6.1.1.3. Atteintes péritonéales 36

6.1.1.4. Insuffisance cardiaque 38
6.1.1.5. Origines mixtes 39
6.1.2. Triglycérides 39
6.1.3. Cholestérol 41
6.1.4. Lactate déshydrogénase 45
6.1.5. Glucose 48
6.1.6. Bilirubine 49
6.1.7. Amylase pancréatique et Lipase 50
6.1.8. pH 51
6.2. Marqueurs non dosés au laboratoire 52
6.2.1. Gradient albumine 52
6.2.2. Alfa Foeto-Protéine 56
6.2.3. Antigène Carcino-Embryonnaire 58
6.2.4. Carbohydrate Antigène 125 (CA 125) 61
6.2.5. Carbohydrate Antigène 19 (CA19-9) 62
6.2.6. Lactate 63
6.2.7. Adénosine désaminase 64
6.2.8. Urée et Créatinine 67
6.2.9. Autres marqueurs 68
7. Synthèse et discussion 69
7.1. Synthèse de l'intérêt des paramètres biochimiques 69
7.2. Proposition de commentaires 72
7.3. Arbre diagnostic 72
8. Conclusion 77
Bibliographie 78

Liste des tableaux

Tableau 1 : Causes des ascites 26

Tableau 2 : Concentration en protides attendue selon le concept transsudat-exsudat 33

Tableau 3 : Performances des protides dans le liquide d'ascite pour déterminer une origine exsudative 34

Tableau 4 : Valeur moyenne du cholestérol dans l'ascite en fonction de son étiologie (cirrhose Vs maligne) 42

Tableau 5 : Valeur moyenne du cholestérol dans l'ascite en fonction de son étiologie (maligne Vs TBP) 43

Tableau 6 : Performances du cholestérol dans l'ascite pour déterminer une étiologie maligne 43

Tableau 7 : Performances du dosage de la LDH dans le liquide d'asite pour déterminer une étiologie maligne 47

Tableau 8 : Rapport de vraisemblance du pH, de son gradient et du compte des PNN dans le diagnostic des SBP 52

Tableau 9 : Rapport de vraisemblance du SAAG pour le diagnostic d'une hypertension portale 52

Tableau 10 : Valeur attendue du SAAG selon la pathologie 53

Tableau 11 : Classification des ascites par le SAAG selon l'étiologie 54

Tableau 12 : Sensibilité de l'ACE (sérum Vs Ascite) en fonction du type de cancer 59

Tableau 13 : Performances de l'ACE seul ou associé à la cytologie dans le diagnostic d'une ascite d'origine maligne 59

Tableau 14 : Etendue des valeurs du CA 125 (U/ml), de patients avec une ascite 61

Tableau 15 : Sensibilité du CA 19-9 (sérum Vs ascite) en fonction du type de cancer 63

Tableau 16 : Performances du lactate dans le liquide d'ascite pour déterminer une origine infectieuse 64

Tableau 17 : Valeurs moyennes de l'urée et de la créatinine dans l'ascite 67

Tableau 18 : Intérêt des paramètres dans le liquide d'ascite 70

Tableau 19 : Commentaires des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite..... 72

Liste des figures

Figure 1 : Recouvrement par le péritoine des parois et des viscères de l'abdomen en coupe sagittale 19

Figure 2 : Structure du péritoine 20

Figure 3 : Organisation et fonction mésothéliales 21

Figure 4 : Causes d'ascite dans les pays occidentaux 25

Figure 5 : Principaux mécanismes de formation du liquide péritonéal physiologique, dont les perturbations peuvent être à l'origine de l'ascite 27

Figure 6 : Physiopathologie de l'ascite dans la cirrhose 28

Figure 7 : Concentration en protide dans l'ascite en fonction de deux étiologies différentes, seules ou associées 38

Figure 8 : Concentration en ACE et en Cholestéroldans l'ascite 44

Figure 9 : Ratio amylase (ascite/sérum) et concentration en amylase dans le liquide d'ascite 51

Figure 10 : Activité de la phosphatase alcaline sérique en fonction de pathologies 55

Figure 11 : Distribution de l'AFP sérique et ascitique de 125 patients 57

Figure 12 : Répartition des valeurs de l'activité de l'adénosine désaminase dans trois groupes 65

Figure 13 : Répartition des valeurs de l'activité de l'adénosine désaminase en fonction de l'étiologie 66

Figure 14 : Arbre diagnostic du liquide d'ascite 73

Glossaire

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ADA : Adénosine désaminase

AFP : Alfa Foeto-Protéine

CP : Carcinose péritonéale

CPRO : Concentration en protide dans le liquide d'ascite

HCC : Hépatocarcinome

IC : Insuffisance cardiaque

LDH : Lactate déshydrogénase

PAL : Phosphatase alcaline

RV+ : Rapport de vraisemblance positif

RV- : Rapport de vraisemblance négatif

SAAG : Gradient albumine

SBP : Péritonite bactérienne spontanée

Se : Sensibilité

SN : Syndrome néphrotique

Sp : Spécificité

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

TBP : Tuberculose péritonéale

1. Introduction

La place de la biologie médicale en médecine est centrale, elle permet en partie de poser un diagnostic, d'évaluer la gravité de la maladie, d'établir le pronostic clinique et de suivre la réponse au traitement. Dans le plus grand nombre de cas, les analyses sanguines suffisent à poser un diagnostic. Cependant pour le parfaire, il est parfois nécessaire d'avoir recours à l'analyse d'autres liquides biologiques. L'interprétation des résultats d'analyses biochimiques de ces liquides, en comparaison à ceux du sang, est plus difficile. On explique cette difficulté en partie par la présence limitée de seuils pathologiques consensuels.

Les objectifs de cette thèse, à travers une étude bibliographique, sont de proposer une aide à l'interprétation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite, d'évaluer la performance des paramètres qui y sont dosés, dans le but d'actualiser le catalogue d'analyses proposées par le CHU de Rouen, d'établir des propositions de commentaires pour les paramètres d'intérêt, et d'établir un arbre diagnostic permettant d'identifier les principales étiologies responsables de l'ascite.

2. Définition de l'ascite et repères historiques

L'ascite définit un épanchement liquidien péritonéal non sanglant [1]. L'ascite est un terme dérivant du grec *askos* désignant dans l'antiquité un vase contenant généralement du vin, en allusion à la forme que prend l'abdomen chez le patient alcoolique, ainsi qu'à une des étiologies principales de la cirrhose menant à l'ascite. On comprend donc que ce terme est lié à une situation pathologique en lien avec une accumulation de liquide péritonéal dans la cavité péritonéale [2]. L'accumulation de liquide péritonéale est un phénomène tellement remarquable qu'il a toujours intéressé les cliniciens. Déjà, 300 ans av. J.-C, Erasitratus de Cappadocia établissait un lien entre l'ascite et la maladie du foie. Cependant, c'est seulement au 17^{e} siècle, avec l'expérience de Richard Lower, que l'ascite et l'hypertension portale ont été mises en relation [3]. Les premiers mécanismes physiopathologiques ont ensuite été décrits au cours du 19^{e} et 20^{e} siècle. Starling et Heidenhain ont été les premiers à évaluer l'effet de l'hypertension portale sur le débit lymphatique du canal thoracique [4]. Puis, en 1931, Bolton et Barnard ont été les premiers à montrer que l'augmentation de la production lymphatique par le foie était impliquée dans la formation de l'ascite [5]. Quant au rôle de la rétention hydrosodée dans la pathogénie de l'ascite, il a été reconnu pour la première fois par Hecker et Sherlock en

1956 [6]. Concernant le traitement de l'ascite, la paracentèse thérapeutique était déjà effectuée à l'époque d'Hippocrate. Le traitement a peu évolué au fil des siècles, il a fallu attendre l'arrivée des diurétiques dans les années 1960 pour voir une avancée thérapeutique majeure [7].

3. Le péritoine

3.1. Anatomie du péritoine

Le péritoine est une membrane séreuse continue intra-abdominale composée schématiquement de trois éléments : le péritoine pariétal, le péritoine viscéral et l'espace péritonéal (figure 1).

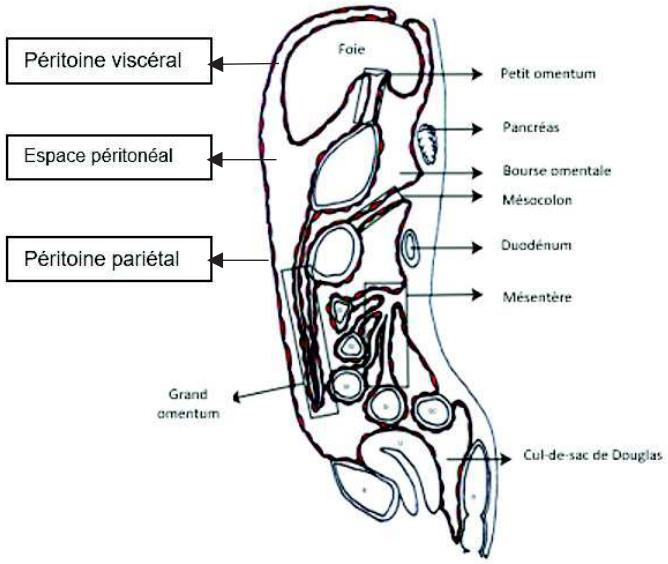


Figure 1 : Recouvrement par le péritoine des parois et des viscères de l'abdomen en coupe sagittale. D'après Simon [8]

3.1.1. Le péritoine pariétal

Le péritoine pariétal recouvre les parois abdominales antérieures et postérieures, la face antérieure du diaphragme et le pelvis [8].

3.1.2. Le péritoine viscéral

Le péritoine viscéral est en contact avec les viscères. Il recouvre, en position sous-mésocolique, le dôme de la vessie et la surface antérieure du rectum. Au niveau de la racine du mésentère, il enveloppe latéralement les parties rétropéritonéales du côlon descendant, ascendant et sigmoïde. Au-dessus de la racine mésentérique, il recouvre le duodénum avant de se projeter sur le côlon transverse. Dans la partie supra-mésocolique,

il tapisse notamment le pancréas, l'estomac et le foie. Chez la femme, il recouvre également la partie supérieure de l'utérus [8].

3.1.3. L'espace péritonéal

L'espace péritonéal se forme entre le péritoine viscéral et pariétal. Cet espace ne contient normalement qu'une petite quantité de liquide péritonéal (25-50 ml) [9] et n'est pas visible par des techniques d'imagerie à l'état physiologique. Ainsi, on qualifie l'espace péritonéal de virtuel. Cet espace, dépourvu d'organes et de structures, contient uniquement du liquide péritonéal, permettant un glissement du péritoine viscéral sur le pariétal [10].

3.2. Physiologie du péritoine

Le péritoine est la membrane séreuse la plus grande du corps humain avec une surface de 1,7 m^2. Le péritoine viscéral, qui recouvre les organes intra-abdominaux et les mésentères, forme une couche continue avec le péritoine pariétal qui tapisse la paroi abdominale et les cavités pelviennes. Il est composé d'une couche simple de cellules mésothéliales, soutenue par une membrane basale qui repose sur une couche de tissu conjonctif également, appelée sous-mésothélium (figure 2) [11].

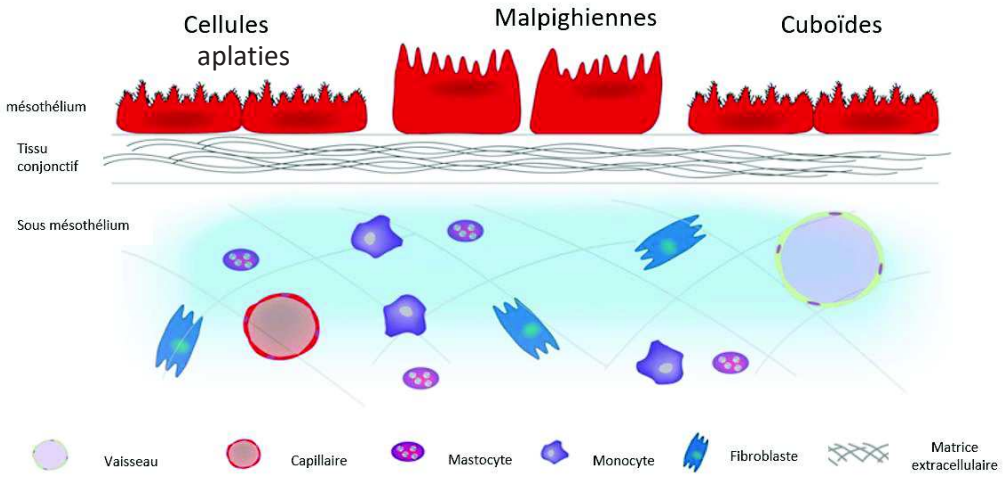


Figure 2 : Structure du péritoine. D'après Lemoine [11]

3.2.1. Le mésothélium

Il existe trois types de cellules mésothéliales : les aplaties, les cuboïdes et les malpighiennes, séparées entre elles par des jonctions serrées permettant une ultrafiltration sanguine. Les types de cellules varient en fonction de leurs structures et de leurs positions

anatomiques. Par exemple : les cellules de types cuboïdes se trouvent près des viscères parenchymateux, telles que le foie et la rate, tandis que les cellules aplaties sont plus courantes au niveau des intestins et des mésentères. Toutes les cellules mésothéliales ont des microvillosités apicales, mais leur densité fluctue en fonction de la localisation péritonéale. La densité des microvillosités et le type cellulaire changent également en fonction de l'état physiologique ou pathologique. En effet, les cellules mésothéliales délimitant une lésion deviennent cuboïdes, et la densité de leurs microvillosités augmente. Ces adaptations histologiques permettent de capturer des bactéries, contribuant à une fonction de barrière. Plus qu'une simple barrière mécanique, les cellules mésothéliales sont douées de fonctions immunomodulatrices. Elles sont capables de jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes et de sécréter des cytokines, induisant une réponse immunitaire et inflammatoire. Par ailleurs, entre les cellules mésothéliales cuboïdes se trouvent des stomates lymphatiques. Ces cellules ont des ramifications cytoplasmiques qui s'étendent à l'intérieur des stomates. Ces extensions cytoplasmiques agissent comme un système de contrôle permettant la migration des leucocytes et le drainage ou l'afflux des fluides vers le système lymphatique (figure 3).

Les cellules mésothéliales ont également un rôle dans la réparation et la cicatrisation des tissus en sécrétant des facteurs de croissance [11,12].

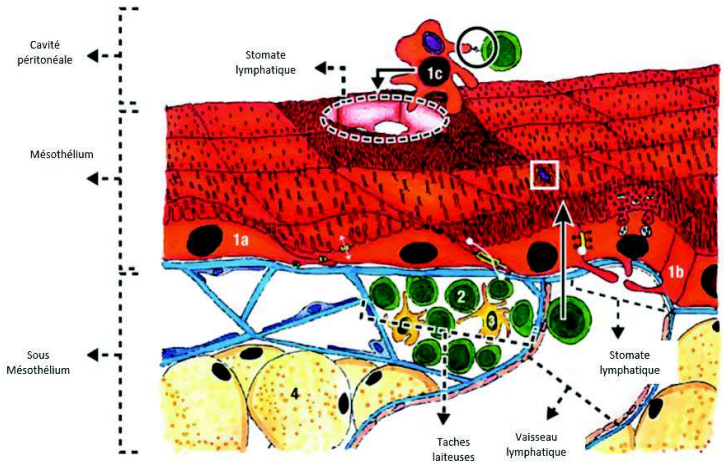


Figure 3 : Organisation et fonction mésothéliales. Le mésothélium est composé de cellules mésothéliales plates (1a), et de cellules mésothéliales cuboïdes (1b). Le transport de l'eau se fait par les aquaporines au pôle apical (flèche blanche à deux pointes). Les jonctions serrées (point blanc) jouent le rôle de barrière sélective. Les cellules mésothéliales peuvent également piéger des agents pathogènes (carré blanc), présenter un antigène (1c). D'après Isaza-Restrepo [12]

3.2.2. La membrane basale

La membrane basale est un mince réseau laminaire contenant du collagène de type 1 et 4, des protéoglycanes et des glycoprotéines. Elle joue le rôle de soutien des cellules mésothéliales et de barrière contre les molécules qui pénètrent la couche de cellules sous-mésothéliales [11].

3.2.3. Le sous-mésothélium

Le sous-mésothélium est constitué d'un réseau complexe de matrice extracellulaire, composé de collagène, de glycoprotéines, de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes. Des vaisseaux sanguins, lymphatiques et divers types de cellules (fibroblastes, macrophages, mastocytes, monocytes et adipocytes) se trouvent dans cette couche [11].

3.2.4. Le liquide péritonéal

Le liquide péritonéal se trouve entre les deux couches de mésothélium et permet notamment de les faire glisser l'une sur l'autre.

Le liquide péritonéal est un dérivé sanguin ultrafiltré provenant principalement du liquide interstitiel hépatique. Il franchit, dans un premier temps, la paroi des capillaires sinusoïdes, avant d'être déversé à travers la capsule de Glisson. Ce liquide interstitiel est riche en protides. En effet, la paroi des capillaires sinusoïdes est fenestrée et donc, leur est perméable. Ainsi, une large partie de l'albumine humaine circule dans la cavité péritonéale [13].

Le liquide péritonéal, composé d'électrolytes, contient également des éléments immunitaires comme des protéines du complément (C3 et C4) ainsi que des immunoglobulines, macrophages, lymphocytes et mastocytes. Le liquide péritonéal peut être considéré comme une barrière physiologique en raison de la présence de tous ces composants humoraux et cellulaires [12].

Sa réabsorption se fait par les vaisseaux lymphatiques sous-péritonéaux et sous-diaphragmatiques. Les capacités de résorption physiologique sont limitées à 600 ml/j [14].

Comme dit précédemment, le volume de liquide péritonéal présent à l'état physiologique dans la cavité péritonéale oscille entre 25 et 50 ml selon les individus [9]. Il est important de noter que ce liquide est équitablement réparti au sein de la cavité ne permettant pas le plus souvent, de le mettre en évidence par l'échographie abdominale. En effet le volume

de détection minimal est de 10 ml par cette technique [15]. Toutefois, un déséquilibre local de quelques ml peut être mis en évidence par l'IRM sans que cela soit pathologique [16].

Pour preuve, une étude japonaise de 2013 a investigué la prévalence, la localisation et le volume de l'accumulation de liquide péritonéal chez 1017 hommes et 310 femmes ménopausées, en bonne santé. Une accumulation de liquide péritonéal a été constatée par IRM chez 39 (3,8%) individus masculins et chez 52 (16,8%) femmes ménopausées. Dans ces deux populations, lorsqu'elle était présente, l'accumulation de liquide a été considérée comme n'étant pas liée à des causes pathologiques. En effet, le volume mis en évidence par l'IRM était très faible. Il était en moyenne de 3,0 $\pm$ 2,7 ml chez les hommes et de 2,3 $\pm$ 2,0 ml chez les femmes en post ménopause. Chez tous les individus, l'accumulation de liquide péritonéal se situait en dessous de la vertèbre S3 [16]. Cette localisation particulière s'expliquerait par la simple action de la gravité sur le liquide [16]. Ces résultats sont conformes avec l'observation de Healy et Reznek, qui en 1998 avaient décrit une accumulation possible à l'état physiologique de liquide péritonéal dans la région profonde du bassin [17].

Les épanchements de volume inférieur à 10 mL situés en dessous de la vertèbre S3 ne devraient donc pas être considérés comme pathologiques à l'IRM. En effet, cela pourrait entrainer une augmentation considérable du nombre de patients faussement étiquetés ascitiques et subissant des examens complémentaires [16].

Il est intéressant de noter que les femmes ménopausées en bonne santé ont une prévalence d'accumulation de liquide péritonéal beaucoup plus élevée que les hommes en bonne santé, avec une différence statistiquement significative ($p<0,0001$). Cette différence à deux explications [16].

La première est que le liquide péritonéal chez la femme est formé en partie par l'exsudation ovarienne [18]. Chez la femme ménopausée, il a été démontré que les concentrations d'estradiol et de progestérone dans le liquide péritonéal étaient plus de deux fois supérieures à celles trouvées dans le sérum, suggérant une probable activité ovarienne résiduelle responsable localement d'une faible accumulation de liquide péritonéal [19]. La seconde explication d'une prévalence plus forte chez les femmes ménopausées que chez les hommes est qu'elles sont plus susceptibles de présenter des adhérences péritonéales en raison de l'endométriose. Ces adhérences engendrent une

altération des propriétés d'absorption du péritoine et sont donc propices à une accumulation résiduelle de liquide péritonéal [20]. Par conséquent, les femmes sont plus susceptibles de retenir du liquide dans la cavité péritonéale. Même des antécédents d'endométriose subclinique peuvent provoquer des adhérences péritonéales et, par conséquent, une rétention de liquide péritonéal.

Chez les hommes, plusieurs études se sont intéressées à la présence de liquide péritonéal chez des patients ayant subi un traumatisme contondant [21-27]. L'étude de Yu et al, a montré que 49 hommes sur 1000 (4,9%) ayant subi un traumatisme contondant présentaient une petite quantité de liquide péritonéal sans cause pathologique associé. Le volume moyen retrouvé était de 2,3 ml et l'accumulation se trouvait en dessous de la vertèbre S3 [27]. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par l'étude japonaise chez les hommes en bonne santé, ce qui renforce l'idée qu'une faible accumulation de liquide localisé, bien que détectable à l'IRM, n'est pas forcément pathologique et qu'au contraire elle résulte d'une situation sans importance clinique [16].

En somme, une petite accumulation de liquide péritonéal est occasionnellement observée chez les hommes en bonne santé et chez les femmes ménopausées lors d'une IRM pelvienne. L'accumulation de liquide péritonéal pelvien de moins de 10 ml n'est pas considérée comme ayant une signification clinique dans ces deux populations.

4. Les causes de l'ascite

La cirrhose est de loin la cause la plus fréquente d'ascite en Europe et en Amérique du nord, suivi des cancers, et à un moindre degré, de l'insuffisance cardiaque (IC) et de la tuberculose péritonéale (TBP). Ces 4 pathologies représentent près de 95 % des étiologies d'ascite dans ces régions du monde (figure 4) [28].

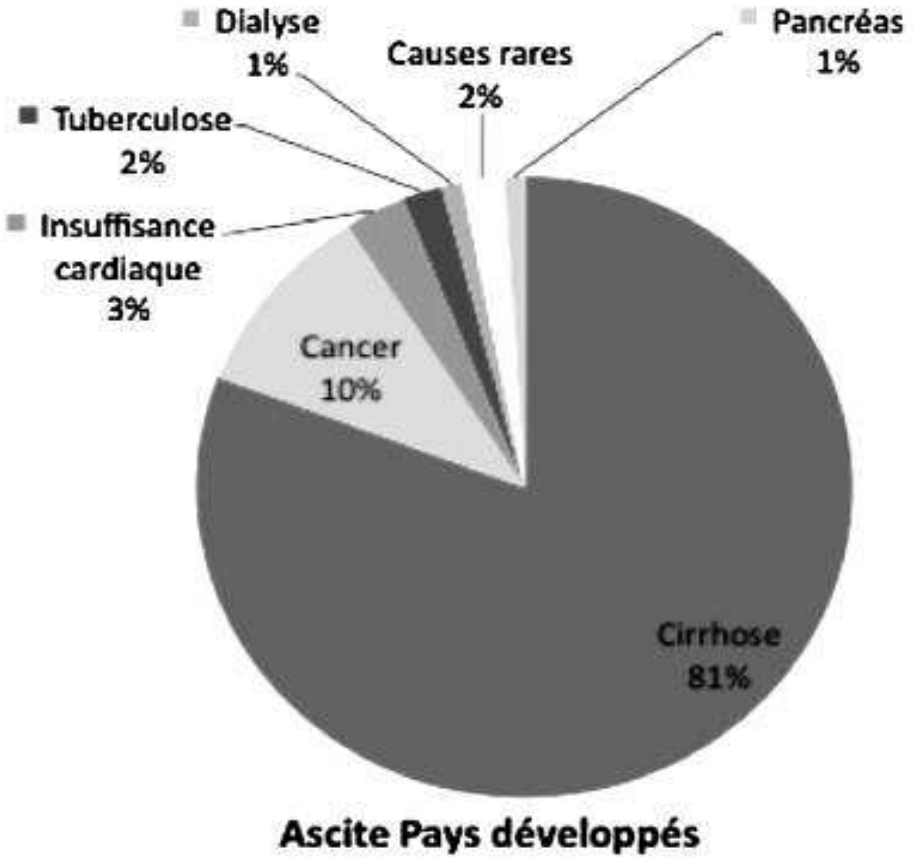


Figure 4 : Causes d'ascite dans les pays occidentaux. D'après Carrier [28]

De nombreuses maladies peuvent être à l'origine d'une ascite. Généralement, on peut distinguer les causes d'ascite en deux catégories : celles qui n'affectent pas directement le péritoine et celles qui résultent d'une atteinte du péritoine.

Dans le premier groupe, on retrouve les maladies responsables d'une hypertension portale sinusoïdale (cirrhose, IC, obstruction de la veine porte et syndrome de Budd-Chiari). On range également dans ce groupe les causes d'hypoalbuminémie (syndrome néphrotique (SN), entéropathie exsudative et dénutrition), ainsi qu'un grand nombre d'affections qui peuvent induire une ascite par divers mécanismes (hyperstimulation ovarienne, pancréatite chronique et épanchement biliaire).

Dans le second groupe, l'ascite est la conséquence de maladie primitive ou secondaire du péritoine (tuberculose, mycoses, maladies parasitaires, péritonite granulomateuse).

Il peut également s'agir de tumeurs primitives ou secondaires du péritoine. La plupart des étiologies sont listées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes des ascites

Ascite sans pathologie péritonéale	Ascite due à une pathologie du péritoine
Hypertension portale sinusoïdale intra-hépatique	*Péritonite granulomateuse*
Cirrhose	Tuberculose péritonéale
Hépatite alcoolique aiguë	Péritonite à *Chlamydia trachomatis*
Hépatite fulminante	Péritonite fongique
Hépatite subaiguë	Péritonite parasitaire
Maladie veino-occlusive du foie	Sarcoïdose
Envahissement métastatique massif du foie	Vascularités
Hypertension portale sinusoïdale extra-hépatique	*Maladies péritonéales diverses*
Insuffisance cardiaque	Gastro-entérite à éosinophiles
Péricardite obstructive	Maladie de Whipple
Obstacle sur la veine cave inférieure Obstruction des veines sus-hépatiques (Syndrome de Budd-Chiari)	Endométriose
Hypoalbuminémie	*Ascite maligne*
Syndrome néphrotique	Mésothéliome péritonéal
Entéropathie exsudative	Carcinose péritonéale secondaire
Dénutrition	
Maladies diverses	
Myxœdème Pathologie ovarienne (tumeurs, hyperstimulation ovarienne) Ascite pancréatique, biliaire, chyleuse, urinaire	

5. Physiopathologie de l'ascite

La formation d'une ascite résulte d'un déséquilibre entre production et résorption de liquide péritonéal. L'équilibre des fluides est influencé par la pression portale, la pression oncotique, l'équilibre hydrosodé et la perméabilité des canaux vasculaires pour les macromolécules et les cellules. Ainsi, toute pathologie modifiant ces équilibres peut conduire à l'ascite. Classiquement, on distingue deux entités physiopathologiques

responsables de la formation du liquide d'ascite : l'excès de production et le défaut de résorption (figure 5) [28].

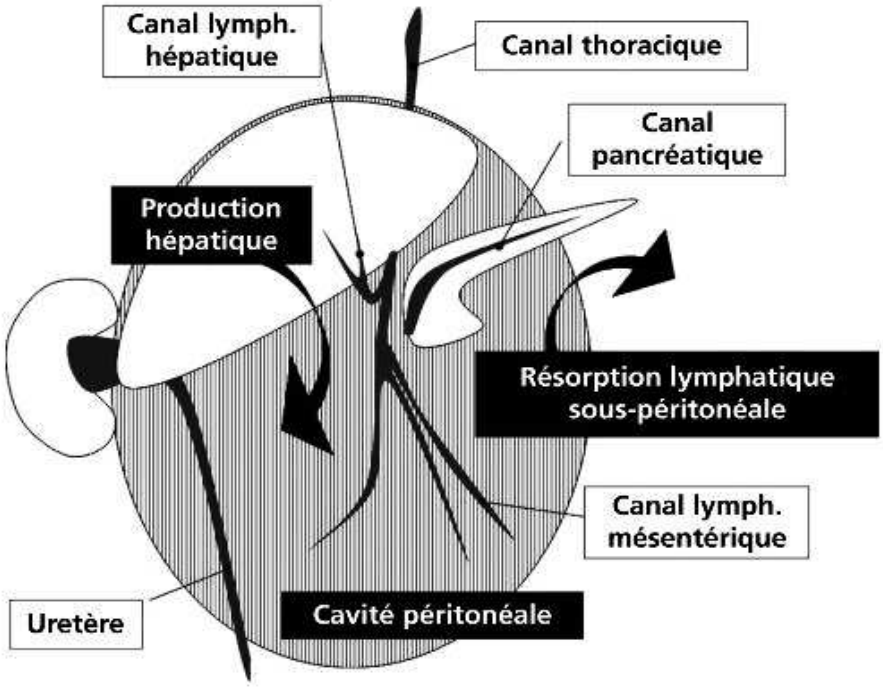


Figure 5 : Principaux mécanismes de formation du liquide péritonéal physiologique, dont les perturbations peuvent être à l'origine de l'ascite. D'après Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie [1]

5.1. Excès de production du liquide péritonéal

La physiologie des compartiments liquidiens obéit à la loi de Starling qui régit les échanges plasmatiques : un liquide se dirige d'un milieu à pression hydrostatique élevée vers un milieu à pression hydrostatique basse, et d'un milieu à pression oncotique basse vers un milieu à pression oncotique élevée. Un excès de production de liquide péritonéal s'observe donc dans les causes de rétention hydrosodée, par augmentation de la pression hydrostatique, ainsi que dans les cas d'une baisse de la pression oncotique, par diminution de la production ou fuite de l'albumine et de protides. Dans cette entité physiopathologique, on retrouve la cirrhose qui représente 80% des causes d'ascite dans les pays développés, vient ensuite l'IC, et plus rarement le SN et le syndrome de Budd-Chiari. Une autre cause de formation d'ascite est la rupture d'un canal lymphatique ou urinaire. Dans ces cas exceptionnels, les capacités de résorption du liquide péritonéal sont dépassées par l'afflux de liquide provenant de la rupture du canal [28].

5.1.1. Cirrhose

Le principal facteur contribuant au développement de l'ascite chez un patient atteint de cirrhose est l'hypertension portale. Celle-ci résulte d'une résistance intra-hépatique accrue au flux sanguin, aggravée par une vasodilatation splanchnique, résultant de la production locale de vasodilatateurs. La cirrhose est la conséquence d'un traumatisme hépatique caractérisé par une distorsion de l'architecture hépatique et par un remplacement du tissu sain, fonctionnel, par du tissu fibreux. L'augmentation de la résistance au flux sanguin portal, résultant de la cirrhose par bloc intra-hépatique, entraine la formation progressive d'une hypertension portale. La vasodilatation splanchnique se développe lorsque l'hypertension portale persistante entraine une surproduction locale de vasodilatateurs tels que l'oxyde nitrique. La vasodilatation artérielle splanchnique et l'accumulation du sang qui en résulte entrainent une diminution du volume sanguin artériel effectif et de la pression artérielle. En réponse à cette modification de la volémie, des mécanismes compensateurs se mettent en place : activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), activation du système nerveux sympathique et sécrétion de l'hormone antidiurétique. Ils ont pour but de corriger la volémie par réabsorption d'eau et de sodium par le rein. Ces mécanismes *in fine* entrainent un état d'hyperhydratation avec hyponatrémie de dilution et une augmentation de la pression hydrostatique. Par conséquent, la pression dans les capillaires sinusoïdes augmente, conduisant à un excès d'ultra filtrat vers le réseau lymphatique. En complément, le foie génère également de la lymphe participant au dépassement des capacités de résorption du système lymphatique (figure 6) [29].

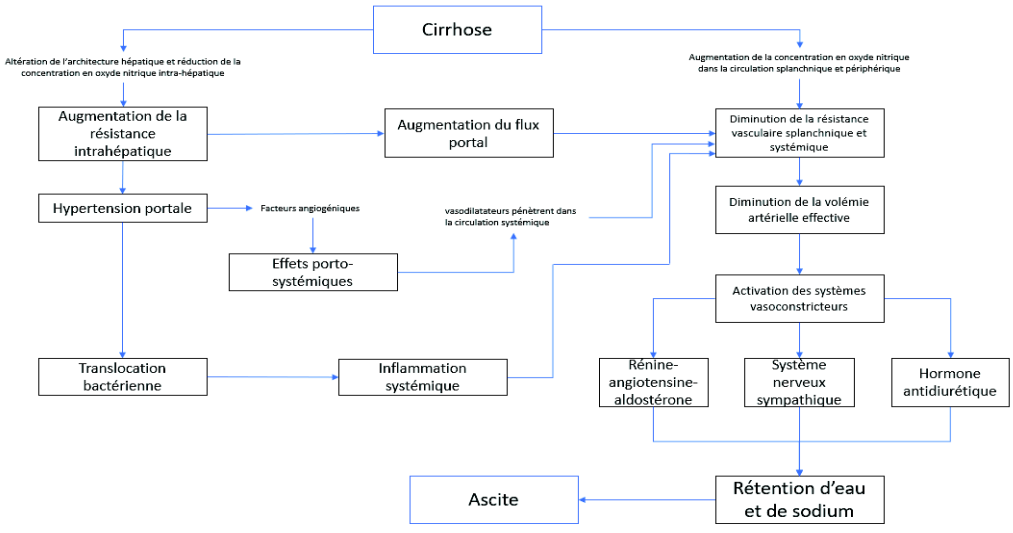


Figure6 : Physiopathologie de l'ascite dans la cirrhose. D'après Aithal [29]

En effet, lorsque la formation de liquide péritonéal dépasse les capacités des vaisseaux lymphatiques à le remettre en circulation, l'excès de liquide est alors maintenu dans la cavité péritonéale, formant l'ascite. Un cercle vicieux se met en place, l'ascite provoque une hypovolémie qui entraîne une activation des mécanismes vasoconstricteurs qui affectent les reins. Cette mauvaise adaptation conduit à une réabsorption de sodium et d'eau entretenant l'ascite. Dans les formes les plus exacerbées, elle induit le syndrome hépatorénal [30,31].

5.1.2. Insuffisance cardiaque

Le foie est hautement vascularisé et reçoit jusqu'à 25% du volume sanguin partant du cœur. Par conséquent, il est très sensible aux variations hémodynamiques liées à l'insuffisance cardiaque. Celle-ci conduit à :

- La diminution du débit sanguin hépatique
- L'augmentation de la pression dans la veine cave
- La diminution des apports en oxygène aux tissus hépatiques.

En résultante, le foie est congestionné. L'élévation de la pression sanguine dans la veine cave mène à une élévation de la pression sanguine des veines sus-hépatiques et des capillaires sinusoïdes. Au contraire de la cirrhose, leurs fenestrations s'élargissent permettant le passage d'un ultra filtrat riche en protéine dans l'espace de Disse. Quand l'excès de lymphe ne peut plus être drainé entièrement par le réseau lymphatique, celle-ci stagne dans la cavité péritonéale formant l'ascite. Par ailleurs, la diminution du débit cardiaque provoque une diminution du débit rénal, activant le SRAA. Un cercle vicieux se met en place, la réabsorption de sodium et d'eau conduit à un état d'hyperhydratation extracellulaire, contribuant à augmenter la volémie et donc le travail cardiaque. Le cœur, à terme, réduit de plus en plus son débit, accentuant l'activation du SRAA et l'hyperhydratation extracellulaire. En conséquence, l'ascite entretient, à l'état chronique, la congestion et l'hypoxie hépatique [32] qui sont les causes : d'une atrophie de l'hépatocyte, de l'inhibition de la régénération du tissu, et de la stimulation de l'angio-fibrogenèse. On parle alors de cirrhose cardiaque. Toutefois, la fibrose est hétérogène et se développe faiblement. Ainsi, l'hypertension portale, bien qu'existante, est rarement importante [33,34,35].

5.1.3. Syndrome néphrotique

La formation d'ascite, dans un contexte de syndrome néphrotique, est rare. Elle est généralement associée à un œdème généralisé : l'anasarque. Cet état se retrouve plus souvent chez les enfants que chez les adultes. Le mécanisme de la formation de l'ascite est le même que celui de la formation d'œdème. Celui-ci associe une diminution de la pression oncotique, en lien avec une protéinurie/albuminurie massive, et une augmentation de la pression hydrostatique, liée à une réabsorption de sodium et d'eau. Il s'ensuit un passage de liquide des capillaires sanguins vers le tissu interstitiel. Lorsque le drainage lymphatique est dépassé, il y a alors formation d'œdème, puis d'ascite, lorsque le réseau lymphatique péritonéal est atteint [28,36,37,38].

5.1.4. Syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari est une maladie rare, définie par une altération de l'écoulement sanguin veineux du foie, par bloc sus-hépatique, principalement au niveau des veines supra-hépatiques ou de la veine cave inférieure. Les étiologies notables comprennent les états d'hypercoagulabilité et les maladies myéloprolifératives. La diminution de l'écoulement sanguin, en lien avec une thrombose ou une stase leucocytaire, entraîne une augmentation de la pression dans les capillaires sinusoïdes hépatiques. En réponse, ceux-ci se dilatent, entraînant une extravasation érythrocytaire altérant les échanges bidirectionnels entre les hépatocytes et le sang. Ce dysfonctionnement déclenche en parallèle une réaction inflammatoire qui, à l'état chronique, conduit à la fibrogenèse et à la cirrhose. L'ascite, dans un premier temps, est liée au déséquilibre des forces hydrostatiques dans les veines supra-hépatiques, puis va dans un second temps suivre les mêmes processus physiopathologiques que précédemment décrits dans la cirrhose [39,40].

5.1.5. Rupture canalaire

La rupture canalaire est rare. La présence d'ascite est ici en lien avec un afflux liquidien péritonéal supérieur aux capacités de résorption. Les principales étiologies sont :

- La rupture du canal lymphatique mésentérique.
- La rupture du canal lymphatique hépatique
- La rupture du canal excréteur du pancréas
- La rupture de l'uretère

Ces ruptures sont le plus souvent liées à un traumatisme chirurgical, à une hyperpression lymphatique en rapport avec un obstacle (infectieux ou tumorale), à une hyperviscosité dans la maladie de Waldenström, ou encore à une complication de la cirrhose [1,2].

5.2. Diminution de la résorption du liquide péritonéal

Physiologiquement, près des 2/3 du liquide péritonéal sont réabsorbés par les canaux lymphatiques sous-diaphragmatiques. La résorption peut être gênée en cas d'obstruction des canaux lymphatiques, le plus souvent d'origine tumorale ou infectieuse. La baisse du retour du liquide lymphatique dans le canal thoracique entraîne également la baisse de la volémie efficace, activant le SRAA, favorisant une rétention hydrosodée et l'ascite. Les étiologies notoires sont : la carcinose péritonéale, le mésothéliome péritonéal et la tuberculose péritonéale [28].

5.2.1. Carcinose péritonéale

La formation d'ascite dans un contexte de carcinose péritonéale (CP) résulte de trois mécanismes. Le premier est la conséquence de la croissance tumorale dans la cavité abdominale, en lien avec la dissémination de métastases issues d'un cancer primitif tel que le cancer de l'ovaire, du poumon, du colon, du pancréas ou de la thyroïde. Cette dissémination entraine l'obstruction des vaisseaux lymphatiques drainant le liquide péritonéal. Dès lors, il y a accumulation de liquide en amont de l'obstacle. Le deuxième mécanisme est propre au processus tumoral, qui sous l'action du facteur de croissance vasculaire, de métalloprotéases matricielles et de l'inflammation, provoque une augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins majorant la formation de liquide péritonéal. Le troisième mécanisme implique le SRAA entretenant l'ascite [41]. La présentation d'une CP varie en fonction du cancer primitif, de son agressivité et de son stade. L'ascite apparait le plus souvent à un état avancé de la maladie. Elle représente environ 10% des cas d'ascite dans les pays développés.

5.2.2. Mésothéliome péritonéal

Le mésothéliome péritonéal, du fait de sa fréquence, est une cause exceptionnelle d'ascite. À l'inverse, l'ascite est présente dans 70% des cas de mésothéliome péritonéal. Les mécanismes de formation de l'ascite dans ce cas sont similaires à ceux de la CP. En effet, ce sont deux entités physiopathologiques proches. Alors que, la CP est le plus souvent secondaire à un processus tumoral métastatique, le mésothéliome péritonéal est, quant à

lui, lié à un envahissement primitif de la séreuse péritonéale. De ce fait, il a une évolution principalement locorégionale, sans atteinte ganglionnaire et métastatique. En pratique, la distinction avec une CP est difficile [42].

5.2.3. Tuberculose péritonéale

D'après le rapport de l'OMS sur la tuberculose dans le monde en 2019 [43], le nombre de nouveaux cas pour l'année 2018 est estimé à 10 millions. La répartition des cas est inégale à l'échelle mondiale. En effet, si l'Asie du sud-est et l'Afrique regroupent la majorité des cas (respectivement 44% et 24%), l'Europe quant à elle, en dénombre seulement 3%. La TBP représente 1 à 2 % des formes de tuberculoses. Ainsi, le poids statistique rend cette localisation de tuberculose beaucoup plus prégnante dans les pays en développement, comparativement aux pays développés. Les signes cliniques sont aspécifiques regroupant la triade : fièvre, douleur abdominale et ascite. Dans leur revue de la littérature regroupant 35 études sur la TBP, Sanai et Bzeizi ont retrouvé une ascite dans 73% des cas [44]. La TBP fait le plus souvent suite à une dissémination secondaire par voie hématogène ou lymphatique à partir d'un foyer primaire pulmonaire. Mais, elle peut également survenir à la suite d'une infection de proximité intestinale ou gynécologique. Le mécanisme de formation de l'ascite est lié à l'obstruction des vaisseaux lymphatiques sous-péritonéaux entrainant un blocage de la résorption du liquide péritonéal et à la perméabilité accrue du péritoine en raison de l'inflammation. Par ailleurs, il est intéressant de noter que 5 à 43% des patients présentant une TBP dans les pays occidentaux ont également une cirrhose sous-jacente [45,46].

6. Interprétation et évaluation des paramètres biochimiques du liquide d'ascite

Le diagnostic d'ascite est aisé lorsque le volume de liquide péritonéal accumulé dépasse 1 litre. Il est alors très fortement suggéré lorsque s'associent une augmentation du volume de l'abdomen et une matité des flancs. Pour les ascites de moindre importance, le diagnostic est aidé par l'imagerie telle que l'échographie. La ponction du liquide d'ascite permet d'avoir un diagnostic formel, sans toutefois, déterminer une étiologie précise. Bien que la cause sous-jacente soit souvent considérée comme cliniquement évidente, il n'en demeure pas moins nécessaire d'établir un diagnostic définitif. Ainsi, tout en considérant des critères cliniques, l'étude biologique du liquide d'ascite à l'aide de marqueurs biochimiques à son importance pour étayer des pistes étiologiques. En ce sens,

l'American Association for the Study of Liver Disease stipule que l'analyse du liquide d'ascite est la méthode la plus rapide et la plus rentable pour diagnostiquer la cause d'une ascite. L'évaluation des paramètres présentés dans cette thèse se fonde essentiellement sur des critères de performance diagnostique présents dans la littérature.

6.1. Marqueurs dosés au laboratoire

6.1.1. Protides

6.1.1.1. Concept transsudat-exsudat

L'idée de classer les liquides entre exsudat et transsudat n'est pas nouvelle. Déjà en 1895, le médecin italien Fabio Rivalta mettait au point un test qualitatif permettant de faire la distinction entre les deux [47]. Le test éponyme consiste à laisser tomber quelques gouttes de sérosité dans de l'eau distillée, à laquelle on ajoute de l'acide acétique permettant d'abaisser le pH et de faire précipiter les protéines. Le liquide devient donc trouble quand il provient d'un exsudat et reste limpide quand il provient d'un transsudat. Depuis, les protides sont dosés de manière quantitative. En 2019, au CHU de Rouen, la détermination de la concentration en protides dans le liquide d'ascite (CPRO), avec 998 demandes, est l'examen le plus demandé sur le liquide d'ascite. La détermination de la concentration de protéines dans ce liquide a pour objectif de distinguer les mécanismes de formation de l'ascite. Historiquement, les ascites sont classées en deux catégories associées à des étiologies: exsudat et transsudat (tableau 2).

Tableau 2 : concentration en protide attendue selon le concept transsudat-exsudat

Transsudat < 25 g/L	Exsudat ≥ 25 g/L
Cirrhose	Carcinose péritonéale
Syndrome de Budd-Chiari	Tuberculose péritonéale
Syndrome néphrotique	Péritonite bactérienne secondaire
Insuffisance cardiaque*	Ascite pancréatique
	Mésothéliome
	Ascite chyleuse

*Ce tableau représente les valeurs attendues selon le concept transsudat-exsudat : en pratique en cas d'insuffisance cardiaque la concentration en protide dans le liquide d'ascite est supérieure à 25 g/L

On parle d'exsudat pour les échantillons contenant au minimum 25 g/L de protides, et de transsudat pour ceux contenant moins de 25 g/L [48]. Toutefois, malgré une efficacité diagnostique moindre, le seuil de 30 g/L est également proposé pour faire la distinction (tableau 3). Le concept d'exsudat est basé sur l'assomption que lors d'une inflammation d'origine infectieuse ou tumorale, la concentration de protides dans le liquide d'ascite est

élevé, en lien avec une altération de la membrane péritonéale, induisant une perméabilité vasculaire accrue aux protides. Tandis que, lors d'un processus transsudatif, la surface péritonéale est saine, la formation d'ascite étant majoritairement liée au déséquilibre des forces de Starling, avec passage d'eau et d'éléments de bas poids moléculaire (Cirrhose, SN, IC) [49]. Malgré une précision diagnostique globale satisfaisante de la CPRO, pour classer les épanchements allant de 72% [50] à 93% [51] pour un seuil à 25 g/L, de nombreuses études rapportent des erreurs de classification. Pour exemple, en considérant 3 études différentes, il s'avère que sur un total de 293 patients atteints de cirrhose, 54 (18%) ont une CPRO supérieure à 25 g/L, les classant faussement dans la catégorie des exsudats [48,52,53]. Toujours au sujet des erreurs de classifications, en cas du syndrome de Budd-Chiari ou d'IC, l'ascite est le produit du déséquilibre des forces hydrostatiques et devrait donc, selon le concept, être classé dans la catégorie transsudat. Or, en pratique, l'ascite dans ces étiologies est riche en protides et devrait être catégorisé en exsudat [28]. De manière générale, on comprend donc que ce concept est imparfait. En effet, il est commun qu'une étiologie transsudative soit classée dans la catégorie des exsudats et inversement. De plus, ce concept est largement pris à défaut lorsque l'ascite a une origine mixte. Néanmoins, les performances diagnostiques de la CPRO sont globalement satisfaisantes, les rapports de vraisemblances moyens pour un seuil ≥ 25g/L témoignent d'un apport diagnostic fort de ce paramètre pour catégoriser les effusions (tableau 3).

Tableau 3: Performances des protides dans le liquide d'ascite pour déterminer une origine exsudative

Article	Seuil (g/L)	Se %	Sp %	RV+	RV-	Efficacité%
Gupta et *al* [52]	≥25	100	76	4,17	NC	87
Elis et *al* [50]	≥25	80	68	2,5	0,29	72
Zhu et *al* [54]	≥25	89	87	6,85	0,13	88
Prieto et *al* [51]	≥25	87	94	14,5	0,14	93
Jüngst et *al* [55]	≥25	82,3	75,6	3,37	0,23	79,4
Rana et *al* [56]	≥30	56	88	4,67	0,5	72
Boyer et *al* [53]	≥30	63	83	3,71	0,45	80
Moyenne	≥25			7	0,14	85
Moyenne	≥30			4,19	0,47	76

En conclusion, bien que le dosage des protides dans le liquide d'ascite ne permette pas d'affirmer ou d'infirmer la cause de l'ascite, il est utile dans l'orientation diagnostique de débrouillage et le seuil de 25 g/L devrait être celui retenu pour distinguer transsudat et exsudat. De plus, son dosage est indispensable au suivi des patients cirrhotiques, car une CPRO faible est liée au développement de péritonite bactérienne spontanée (SBP). En

effet, une faible CPRO indique que les immunoglobulines et protéines du complément sont diminuées, pouvant laisser une SBP se développer. En prévention, dès que la CPRO est inférieure à 10 g/L, une antibiothérapie prophylactique peut être discutée [57].

L'utilisation du ratio de la concentration en protéines du liquide d'ascite par rapport à la protéinémie est décrite pour séparer transsudats (cirrhose) des exsudats (CP et TBP). Un ratio inférieur à 0,5 est en faveur d'une ascite cirrhotique avec une sensibilité allant de 84,6 à 94% et une spécificité allant de 92,9 à 94% [52,53]

6.1.1.2. Cirrhose

Pour parfaire le concept transsudat-exsudat, Hoefs a démontré en 1983 que la concentration en protides dans le liquide d'ascite chez des patients atteints d'une pathologie hépatique chronique est corrélée directement à la protidémie, à l'albuminémie et négativement corrélée à la pression portale [58]. En accord avec ces résultats, dans leur série, Runyon et Epps ont constaté que la CPRO chez des patients cirrhotiques sous diurétiques augmente significativement, passant en moyenne de 15 à 27 g/L, et ce en lien avec l'augmentation de la protidémie [59]. En complément, Witte et *al* ont constaté chez 5 patients atteints de cirrhose compliquée d'ascite, qu'après réduction de la pression portale par un shunt porte cave, la teneur en protide de l'ascite passait en moyenne de 6 g/L à 29 g/L, sans modifications significatives de l'albuminémie et de la protidémie [60]. Cela souligne l'idée que la CPRO de patients cirrhotiques est liée à la protidémie, à l'albuminémie et à l'hypertension portale. Dans le plus grand nombre de cas, l'ascite des patients ayant une hépatopathie chronique est pauvre en protides. Comme vu précédemment, la formation d'ascite dans ce contexte est liée à un excès de production de liquide péritonéal dont l'origine est double :

- Excès de production de lymphe d'origine mésentérique en lien avec l'hypertension portale
- Excès de production de lymphe d'origine hépatique en lien avec la fibrose du tissu

La lymphe mésentérique, à l'état physiologique, a une teneur en protides de 30 à 35 g/L. En présence d'une hypertension portale sévère, la teneur en protide peut être inférieure à 5 g/L. En effet, à la suite de l'hypertension portale, de l'eau et du sodium s'échappent de manière disproportionnée des capillaires sinusoïdes vers le système lymphatique mésentérique diluant les protides s'y trouvant. En conséquence, l'ascite est pauvre en protide. De plus, le foie est le seul à pouvoir fabriquer de l'albumine, donc, lorsqu'il n'est

plus fonctionnel, l'albuminémie et la protidémie diminuent, accentuant la baisse de pression oncotique, favorable à la formation d'ascite. En outre, dans un contexte de cirrhose, la lymphe hépatique, bien qu'ayant une concentration en protides plus élevée que dans le liquide d'ascite, a une teneur en protides plus faible qu'à l'état physiologique. On l'explique par une modification de la morphologie des capillaires sinusoïdes hépatiques qui perdent leurs fenestrations. Les protides passent donc plus faiblement dans la lymphe hépatique. Ce mécanisme permettrait de lutter contre la formation d'ascite en fournissant à la circulation sanguine une quantité de protéine minimale, afin de rééquilibrer la balance entre la pression oncotique et hydrostatique [61,62].

Si ces mécanismes physiopathologiques dans un contexte d'hépatopathie chronique expliquent bien une concentration en protides basse dans les liquides d'ascites, ils n'en demeurent pas moins en contradiction avec un taux de protides élevé, se produisant dans environ 10 à 15% des cas. L'une des explications est que lorsque la pression portale est modérément augmentée, ou que la protidémie et l'albuminémie sont conservées, alors l'équilibre entre la pression hydrostatique et oncotique est partiellement maintenu. En conséquence, les protides se trouvant dans la lymphe mésentérique sont moins dilués. La résultante est un liquide d'ascite modérément pauvre en protide pouvant être $\geq$ 25 g/L. Autrement dit, un processus transsudatif générera une concentration relativement élevée en protide dans le liquide d'ascite, à condition que la pression oncotique, déterminée par la protidémie et l'albuminémie soit préservée et que l'hypertension portale soit modérée [58].

De plus, chez ce type de patient avec une hépatopathie modérée, les capillaires sinusoïdes restent fenestrés, ainsi, la lymphe d'origine hépatique participant à l'ascite a une teneur en protide plus élevée qu'en cas d'hépatopathie avancée, dans laquelle les capillaires sinusoïdes perdent leurs fenestrations [63].

6.1.1.3. Atteintes péritonéales

Les atteintes péritonéales sont le plus souvent liées à une pathologie infectieuse telle que la tuberculose ou liées à une cause tumorale primitive (mésothéliome) ou secondaire (carcinose péritonéale). Les mécanismes physiopathologiques entrainant l'ascite y sont similaires : augmentation de la perméabilité vasculaire du péritoine et obstruction du réseau lymphatique. Ainsi, la teneur en protide y est classiquement élevée et catégorisée en exsudat.

Dans la grande majorité des cas, l'ascite liée à la TBP est exsudative. Pour exemple, dans les cohortes de Gupta et Zhu comptabilisant 56 TBP, la CPRO est dans 98% des cas supérieure à 25 g/L [52,54].

Pour les causes tumorales, bien qu'il soit établi que la concentration en protide dans le liquide d'ascite soit supérieure à 25 g/L, il est également décrit des liquides d'ascite avec une teneur plus faible. En illustration, dans leurs séries portant sur les ascites d'origines malignes incluant 124 patients, Zhu et *al* comptabilise 11% d'ascite avec une teneur en protide inférieure à 25 g/L [54]. En effet la multitude des cancers, leurs stades, leurs agressivités, la localisation d'éventuelles métastases sont propices à des résultats discordants.

Un biais de classement est parfois présent dans les articles : certains auteurs ne font pas clairement la distinction entre la CP et des causes tumorales sans atteintes du péritoine (métastase hépatique massive ou hépatocarcinome), pourtant les mécanismes physiopathologiques menant à l'ascite y sont différents. Par conséquent, ils comptabilisent à tort toute ascite liée à un processus tumoral comme étant exsudative, ce qui finalement fausse les performances diagnostiques de la CPRO.

Il convient de distinguer deux sous-groupes pour traiter les « ascites malignes » : celles liées à une CP et celles liées à des métastases hépatiques massives sans implication du péritoine. En cas de CP, la valeur en protides dans le liquide d'ascite est le plus souvent supérieure à 30 g/L alors que cela est rare en cas de métastase hépatique isolée ou associée [64,65] (figure 7).

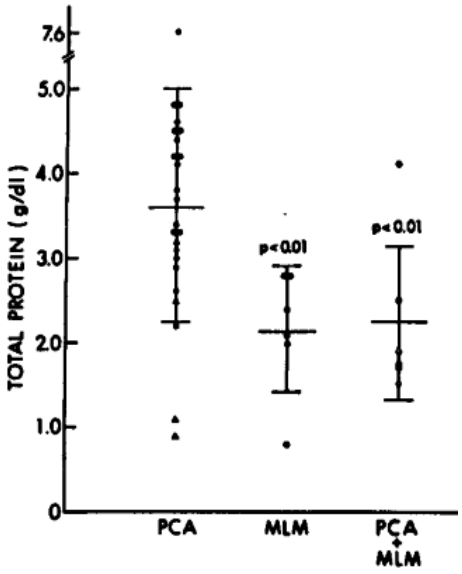


Figure 7 : Concentration en protide dans l'ascite en fonction de deux étiologies différentes, seules ou associées ; PCA : Carcinose péritonéale ; MLM : Métastase hépatique massive ; d'après Runyon [64]

Il s'avère que le gradient de pression dans les veines hépatiques en cas de métastase hépatique est similaire à celui du patient cirrhotique. Cela suggère que les mécanismes physiopathologiques entrainant l'ascite y sont communs et qu'en conséquence les résultats biochimiques du liquide d'ascite soient similaires. Concernant l'hépatocarcinome, il devrait être considéré comme une complication de la cirrhose et ne doit donc pas entrer dans la catégorie des ascites exsudatives [66].

6.1.1.4. Insuffisance cardiaque

Sur la base du concept transsudat-exsudat, la CPRO devrait être faible dans un contexte d'insuffisance cardiaque, car le mécanisme physiopathologique responsable de l'ascite est lié à un désordre des forces hydrostatiques et est sans lien avec un processus inflammatoire du péritoine. Or, il s'avère qu'elle est le plus souvent supérieure à 25 g/L [1]. Pour preuve, une revue de la littérature retrouve dans 100% (95/95) des cas une CPRO supérieur à 25g/L [67].

Comme vu précédemment, l'insuffisance cardiaque exerce une congestion hépatique, sans atteinte de la structure du foie. Les protéines passent à travers les fenestrations des capillaires sinusoïdes. Par conséquent, l'ascite est riche en protide. Lorsque l'évolution de l'insuffisance cardiaque est particulièrement prolongée, une fibrose et éventuellement une cirrhose peuvent se constituer. Pourtant, la CPRO reste supérieure à 25 g/L. Cela suggère que la formation de l'ascite dans l'insuffisance cardiaque relève d'un mécanisme qui lui

est propre et que la composante liée à l'hypertension portale, contrairement à la cirrhose, est minime [68].

Par ailleurs, l'utilisation de diurétique dans cette pathologie pourrait contribuer à maintenir une CPRO élevée [69].

6.1.1.5. Origines mixtes

Les ascites dites « mixtes » représentent environ 5% des cas d'ascite. Les principaux mécanismes de formation associent le plus souvent une cause liée à une hypertension portale (cirrhose ou métastase hépatique massive) et une cause liée à une atteinte péritonéale [49] :

- Cirrhose et tuberculose péritonéale
- Cirrhose et carcinose péritonéale
- Métastase hépatique massive et carcinose péritonéale

Dans ces situations, l'interprétation de la teneur en protide dans le liquide d'ascite est hasardeuse et les études sont contradictoires. Pour exemple, Runyon estime que 69,8% des ascites mixtes ont une CPRO inférieure à 25 g/L suggérant que la présence de l'hypertension portale est la composante principale du mécanisme physiopathologique des ascites mixtes [49]. En ce sens, dans leur série Witte et *al*, observent que chez des patients atteints d'ascite exsudative, la CPRO est en moyenne plus faible quand s'ajoute une hypertension portale passant parfois de 36 à 5 g/L [60].

Mais au contraire, une autre étude estime que l'atteinte péritonéale est la composante principale. Dans celle-ci, la CPRO des patients atteints d'ascite mixte associant atteinte péritonéale et hypertension portale est supérieure à 25 g/L dans 73% des cas. Ces résultats montrent la complexité d'interprétation de la teneur en protide dans le liquide d'ascite dont l'origine est multiple. Dans ces contextes, la CPRO dépend de l'équilibre entre l'hypertension portale qui tend à la diminuer et les causes impliquant l'intégrité du péritoine qui ont tendance à l'augmenter [54].

6.1.2. Triglycérides

Le dosage des triglycérides dans le liquide d'ascite permet de définir les ascites chyleuses. L'ascite chyleuse, a un aspect laiteux en raison de la concentration en chylomicron qui y est élevée, le dosage des triglycérides est le reflet de la concentration en chylomicrons [70]. L'apparition de cette forme d'ascite est rare, l'incidence est estimée à 1/20 000

admissions. Mais elle a tendance à augmenter en raison de la diminution de la mortalité des patients atteints de cancer et de l'augmentation des opérations chirurgicales qui sont les principales causes de ce type d'ascite. Ce dosage a été demandé 64 fois en 2019 au CHU de Rouen. Les mécanismes décrits sont les suivants :

- Fuite de chyle en raison d'une obstruction ou d'une compression des vaisseaux lymphatiques faisant suite à un processus tumoral ou à une infection. Les causes tumorales incluent la maladie de Waldenström qui induit une hyperviscosité de la lymphe, le lymphome et les tumeurs abdominales solides.
- Fuite de chyle en raison d'une fistule du système lymphatique péritonéal. Les causes sont majoritairement post opératoires et traumatiques.
- Fuite de chyle en raison d'un défaut anatomique du système lymphatique. Ces causes sont congénitales.
- La cirrhose qui produit une augmentation du débit lymphatique mésentérique en raison de l'hypertension portale.
- L'insuffisance cardiaque en augmentant le débit lymphatique et en diminuant le drainage du canal thoracique

Les ascites chyleuses doivent être distinguées des ascites chyliformes qui ont un aspect trouble lié à une infection, mais avec une concentration en triglycérides faibles [71]. Comme vu précédemment, la présence d'une ascite chyleuse n'est pas pathognomonique d'une pathologie. En effet, les étiologies donnant cet aspect sont multiples.

On retrouve dans les pays développés une majorité de causes néoplasiques malignes et particulièrement les lymphomes, mais elle peut dans de rares cas survenir au décours d'une cirrhose, d'une thrombose de la veine porte, de pancréatite, d'un traumatisme abdominal. Dans les pays en voie de développement, les causes infectieuses prédominent (tuberculose, filariose…).

D'autres étiologies sont également décrites, mais moins fréquentes (congénital, post opératoire, syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque) [72]. L'examen de référence pour diagnostiquer les ascites chyleuses est l'électrophorèse des lipides, cependant il n'est pas réalisé en routine. Il lui est substitué le dosage des triglycérides [73].

En 1980, Staats et *al* ont établi un seuil à 1,25 mmol/L (1,10 g/L) pour définir l'ascite chyleuse, mais il a le défaut d'avoir été établi uniquement à partir de liquide pleural [74]. Le seuil de 2,28mmol/L (2 g/L) est également présent dans la littérature.

Il apparait pour la première fois en 1982 dans l'étude de Press et *al* pour différencier les ascites chyleuses des non chyleuses. Cependant, comme précisé dans leur article, il est choisi de manière arbitraire [75]. L'utilisation de ces seuils est donc critiquable en pratique.

Une étude de 2016 tenant compte uniquement de liquide d'ascite propose un seuil à 2,11 mmol/L (1,87 g/L). Celui-ci donne la meilleure performance avec une sensibilité de 87%, une spécificité de 90% et une efficacité diagnostique globale à 89% pour les ascites chyleuses. Deux autres seuils sont également proposés à 1,68 mmol/L (1,48 g/L) ou 2,80 mmol/L (2,46 g/L) pour avoir respectivement une sensibilité ou une spécificité supérieure à 95% [73].

L'intérêt du dosage des triglycérides dans le liquide d'ascite pour diagnostiquer une ascite chyleuse n'est pas discuté, cependant, il est important de noter que son étiologie restera à définir le cas échéant. Du fait de sa rareté, l'utilisation des triglycérides devrait être réservée aux ascites d'aspect douteux pour distinguer les ascites chyleuses des chyliformes.

Cependant, il est important de noter que l'aspect laiteux de l'ascite chyleuse est mal corrélé au taux de triglycérides et dépend aussi de la taille des chylomicrons [75].

6.1.3. Cholestérol

De nombreuses études relatent que la mesure du cholestérol dans le liquide d'ascite permet de discriminer les ascites d'origines malignes des hépatopathies chroniques. Les mécanismes conduisant à l'augmentation du cholestérol sont mal définis, toutefois, cela serait lié à une augmentation de la synthèse du cholestérol *in situ* par les cellules cancéreuses et à la dégradation de leurs membranes cellulaires contenant du cholestérol.

Une autre possibilité est la diminution du drainage lymphatique qui provoquerait une séquestration du cholestérol dans l'espace péritonéal [76]. Une dernière hypothèse est que le cholestérol plasmatique se dirigerait vers l'ascite de manière disproportionnée en cas de carcinose péritonéale en comparaison à la cirrhose [157].

La moyenne du cholestérol dans le liquide d'ascite des patients cirrhotiques est significativement plus basse que celle des patients atteints d'ascite maligne (tableau 4).

Tableau 4 : Valeur moyenne du cholestérol dans l'ascite en fonction de son étiologie (cirrhose Vs maligne)

Article	Cirrhose mmol/L (mg/dL)	Maligne mmol/L (mg/dL)
Jüngst et *al* [55]	0,68 (26,5)	1,9 (74)
Mortensen et *al* [76]	0,79 (30,9)	2,88 (112,1)
Prieto et *al* [51]	0 ,61 (23,75)	2,58 (100,6)
Gupta et *al* [52]	0,73 (28,3)	1,93 (75)
Vyakaraman et *al* [77]	0,81 (31,4)	3,08 (120)
Mayank et *al* [78]	0,17 (6,7)	2,59 (100,85)
Prabhu et *al* [79]	0,46 (17,75)	2,39 (93,15)

Le seuil communément utilisé pour distinguer l'ascite maligne de l'ascite cirrhotique est de 1,2 mmol/L (46,4 mg/dL). Il est issu des travaux de Jüngst et *al* en 1986 [55]. Il a également été choisi par la suite dans les études de Mortensen et Prieto comme seuil diagnostic d'ascite maligne [51,76].

L'efficacité diagnostique de ce paramètre dans les études est de 85 à 97% pour ce seuil (tableau 6), rendant son intérêt supérieur à celui d'autres marqueurs tels que la concentration en protide ou le dosage de l'activité de la lactate déshydrogénase (LDH) dans le liquide d'ascite pour distinguer les ascites malignes des ascites cirrhotiques.

En ce sens, Prieto et *al* considèrent le cholestérol comme le marqueur de choix pour faire la distinction entre les deux étiologies [51]. Cela est confirmé par les rapports de vraisemblances qui témoignent d'un apport diagnostique très fort pour affirmer ou exclure une cause maligne (carcinose péritonéale) au seuil de 1,2 mmol/L (tableau 6). Toutefois, une valeur élevée de cholestérol n'est pas pathognomonique d'une ascite maligne. Dans leur cohorte Mortenssen et *al* observent une augmentation du cholestérol ascitique de deux patients insuffisants cardiaques (1,8 et 2,3 mmol/L) et dans un cas de pancréatite aigüe (2,0 mmol/L) [76], cependant ces diagnostiques sont facilement rattrapables par d'autres examens. Une limite est à noter concernant la plupart des études, celles-ci sont dépourvues de cas de tuberculose péritonéale.

L'étude de Gupta et *al* comparant le cholestérol entre ascite maligne et non maligne, quant à elle intègre 9 (21,4%) cas de TBP dans le groupe « ascite non maligne ». La totalité des patients atteints de TBP y ont un cholestérol supérieur à 1,4 mmol/L (55 mg/dL) générant dans leur étude des faux positifs. En conséquence, l'efficacité diagnostique chute à 80% [52]. Pour autant, il s'avère qu'à l'exception de l'étude de Gupta et *al*, la valeur moyenne du cholestérol dans l'ascite tuberculeuse est plus faible que dans l'ascite maligne (tableau 5).

Tableau 5 : Valeur moyenne du cholestérol dans l'ascite en fonction de son étiologie (maligne Vs TBP)

Article	Maligne mmol/L(mg/dL)	Tuberculose mmol/L (mg/dL)
Gupta et *al* [52]	1,93 (75)	1,99 (77,1)
Vyakaranam et *al* [77]	3,08 (120)	1,21 (46,66)
Mayank et *al* [78]	2,59 (100,85)	0,84 (32,43)
Sood et *al* [80]	2,32 (89,52)	0,91 (35,07)
Prabhu et *al* [79]	2,39 (93,15)	1,63 (63,15)

Cela suggère que le cholestérol permet de distinguer ces deux étiologies [78,80]. En effet, A Sood et *al* dans leur série constituée de 29 ascites malignes et de 15 ascites tuberculeuses discriminent les deux étiologies avec une sensibilité et une spécificité respective de 89,65% et 100% pour une efficacité diagnostique de 93,18% à un seuil de 1,41 mmol/L (54,5 mg/dL), contredisant les résultats de Gupta et *al* qui utilise un seuil similaire.

Cette observation est soutenue par l'étude de Vyakaranam et *al* qui malgré l'intégration dans leur cohorte « d'ascite non maligne » de 15 (37,5%) cas d'ascite tuberculeuse observe une efficacité diagnostic de 96% pour un seuil supérieur à 1,6 mmol/L (62 mg/dL).

Ces résultats ne permettent pas d'établir un seuil consensuel distinguant l'ascite maligne de l'ascite tuberculeuse. Toutefois, il apparait que plus le cholestérol dans le liquide d'ascite est élevé, plus il est spécifique d'une origine maligne.

Tableau 6 : performances du cholestérol dans l'ascite pour déterminer une étiologie maligne

Article	N° de TBP	Seuil mmol/L (mg/dL)	Se %	Sp %	RV+	RV-	Efficacité %
Gerbes et *al* [82]*	1	>1,2 (45)	90	82	5	0,12	85
Mortensen et *al* [76]*	*0*	>1,2 (46)	87,5	80	4,38	0,16	85
Prieto et *al* [51]*	0	>1,2 (46)	100	96	25	0	97
Jüngst et *al* [55]*	0	> 1,2 (48)	90,1	95,1	18,39	0,1	92
Castaldo et *al* [81]	0	> 1,3 (50)	95	97	31,67	0,05	97
Gupta et *al* [81]	9	> 1,4 (55)	91	74	3,5	0,12	80
Vyakaraman et *al* [77]	15	>1,6 (62)	90	97,5	36	0,10	96
Rana et *al* [82]	3	>1,8 (70)	88	100	NC	0,12	94
Mayank et *al* [77]	0	>2,6 (100)	65	100	NC	0,35	90
Moyenne*		>1,2			13,19	0,095	90

Gerbes et *al*, dans leur étude proposent un schéma diagnostic en deux étapes pour identifier les carcinoses péritonéales :

- La première, apportant une forte sensibilité, est basée sur le dosage du cholestérol dans l'ascite en utilisant un seuil de 1,2 mmol/L.

- La seconde, apportant une forte spécificité est basée sur l'association de la cytologie et de la présence de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) supérieur à 2,5ng/ml.

Avec cette stratégie, 92% des carcinoses péritonéales sont spécifiquement identifiées. Cependant cette stratégie échoue à identifier les causes malignes de type métastase hépatique sans atteinte péritonéale et les hépatocarcinomes. En effet dans ces cas, la valeur de cholestérol dans le liquide d'ascite est faible tout comme dans les cas de cirrhose [82]. En complément, une autre étude cherchant à identifier la carcinose péritonéale propose d'utiliser en association le cholestérol et l'ACE dans le liquide d'ascite à des seuils respectifs de 1,2 mmol/L et de 5 ng/ml. Des valeurs au-dessus de ces deux seuils est spécifique dans 100 % (73/73) des cas, mais la sensibilité est seulement à 49 % (28/57). En parallèle, la cytologie à une sensibilité de 77% et une spécificité de 100%. L'association des trois examens permet d'améliorer la sensibilité à 88% (50/57), sans perdre en spécificité. Ainsi lorsque la cytologie est négative ou incertaine, l'augmentation du cholestérol et de l'ACE permettrait de rattraper le diagnostic (figure 8) [83].

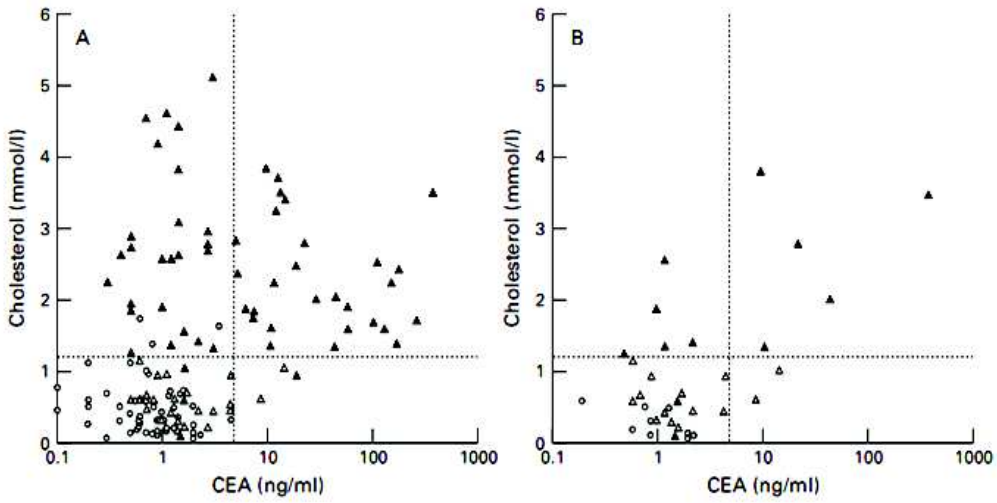


Figure 8 : Concentration en ACE et en cholestérol dans l'ascite ; A : 130 cas ; B : 35 cas où la cytologie n'est pas concluante ; cercles blancs : ascites sans cause tumorale ; Triangles blancs : ascites malines sans atteintes du péritoine ; Triangles noirs : ascites avec carcinose péritonéale ; les seuils sont représentés par les lignes en pointillé. D'après Gulyás [83]

Seulement 20 demandes de ce dosage ont été faites en 2019 au CHU de Rouen. Le cholestérol dans le liquide d'ascite semble sous utilisé dans la démarche diagnostique, on lui préfère la CPRO et la LDH aux performances diagnostiques plus faibles pour distinguer les ascites cirrhotiques des ascites malignes. Le gradient albumine davantage étudié apporte plus de certitude dans la démarche diagnostique initiale rendant l'intérêt

du cholestérol moindre en première intention. Cependant, il apparait clair que le cholestérol en association avec l'ACE pourrait venir en seconde ligne pour orienter le diagnostic vers une CP. Toutefois, le biologiste doit être vigilant dans l'interprétation du cholestérol ascitique : comme évoqué précédemment, le cholestérol est soumis à un passage du compartiment plasmatique vers l'ascite, en conséquence il ne serait pas étonnant que l'usage désormais répandue des agents hypolipidémiant puisse affecter les résultats lipidiques et donner des valeurs inférieures au seuil proposé [157].

6.1.4. Lactate déshydrogénase

La lactate déshydrogénase (LDH), est une enzyme cellulaire non spécifique, on retrouve une activité augmentée en cas de lésion tissulaire liée à une inflammation infectieuse ou en cas de processus tumoral. Son utilisation a principalement été étudiée pour diagnostiquer la péritonite bactérienne spontanée (SBP) et secondaire chez le cirrhotique et pour distinguer les ascites malignes des cirrhoses.

La SBP est définie par la survenue d'une infection de la cavité péritonéale en l'absence de perforation digestive. C'est une complication fréquente et grave des malades atteints de cirrhose. Elle survient chez 8 à 25 % des malades hospitalisés atteints de cirrhose avec ascite [84]. L'infection résulte d'une translocation de bactéries d'origines intestinale à travers la paroi digestive dans les canaux et les ganglions lymphatiques mésentériques, puis par le passage de ces bactéries dans la circulation sanguine avec colonisation secondaire de l'ascite [85]. Ces phénomènes de translocation intéressent essentiellement les bacilles Gram négatifs. La faible concentration de protides dans le liquide d'ascite explique en partie que les patients cirrhotiques qui par définition ont une CPRO faible soient particulièrement touchés par cette complication.

La faible concentration en protides et donc en immunoglobulines et en protéines du compliment limite la protection immunitaire locale. Cette baisse d'activité immunitaire est propice à une infection bactérienne spontanée. C'est pourquoi une CPRO inférieure à 10 g/L est un facteur prédictif de SBP. On comprend donc qu'elle se produise essentiellement chez les patients cirrhotiques et qu'il est donc nécessaire de distinguer dans ce groupe les ascites stériles, des ascites infectées. Seuls les résultats de la paracentèse permettent le diagnostic de SBP, celui-ci s'appuie essentiellement sur des analyses bactériologiques dont le compte des polynucléaires neutrophiles est le plus

important. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le nombre de PNN est supérieur à 250/mm^3.

Dans leur étude Lee et *al* comparent les performances diagnostiques du compte des PNN $\geq$ 240/mm^3 et le ratio de la LDH (ascite/sérum) $\geq$ 0,4 chez des patients cirrhotiques présentant ou non une SBP. Ils observent des sensibilités respectives de 75 et de 76%, et des spécificités respectives de 79 et 71% démontrant que le dosage de la LDH ne fait pas mieux que le compte des PNN. Toutefois aucun patient avec une ascite stérile n'a un ratio LDH > 1, tandis que 30% des patients compliqués d'une SBP ont un ratio LDH > 1, suggérant que dans ce contexte une valeur de LDH dans l'ascite supérieure à celle du sérum est spécifique d'une SBP [86].

Le principal diagnostic différentiel à envisager est celui des péritonites bactériennes secondaires. La distinction des deux entités est importante dans la prise en charge thérapeutique, en cas de perforation intestinale, une opération chirurgicale est nécessaire tandis qu'un traitement antibiotique peut suffire dans la SBP. Une péritonite bactérienne secondaire à une perforation est à considérer si l'ascite est pluri microbienne contenant notamment des bactéries anaérobies et si deux critères parmi les trois suivants sont présents dans l'ascite [87] : LDH > 225U/L ; protides > 10g/L ; glucose < 0,5 g/L. La sensibilité de ces critères est proche des 100%, en revanche la spécificité est médiocre allant de 45 à 56 % [88,89]. Le seuil des LDH initialement proposé par les auteurs est remplacé dans des articles lui succédant par : « une valeur supérieure à la valeur normale dans le sérum » [89]. En pratique, le diagnostic d'une péritonite secondaire est à évoquer en l'absence d'amélioration de l'état clinique et en l'absence de diminution des PNN dans l'ascite après 48 heures de traitement antibiotique.

Concernant l'utilité de la LDH dans les causes malignes, les études sont concordantes sur le fait que la LDH est en moyenne plus élevée dans les ascites malignes et que son ratio (ascite/sérum) est supérieur à 1 en comparaison à la cirrhose [90,91]. Toutefois, il n'est pas rare d'avoir des valeurs faibles dans des causes malignes ou liées à des métastases sans atteinte péritonéale.

Dans leur série Boyer et *al* observent que 43% (6/14) des patients atteints de carcinose péritonéale et 80% (4/5) atteints de métastase hépatique ont une valeur de LDH < 200 UI/L [53]. Ainsi, une valeur faible ne permet pas d'exclure une cause tumorale. En revanche, une activité élevée est en faveur d'une étiologie maligne et particulièrement

d'une carcinose péritonéale [51,53,92]. Cependant, tout en excluant fortement une étiologie hépatique, une valeur élevée (> 200 UI/L) ne permet pas de faire la différence entre un cas de carcinose péritonéal, de tuberculose péritonéale, d'ascite pancréatite et de péritonite bactérienne spontanée ou secondaire [53].

Un autre écueil est que les études qui étudient ce paramètre n'utilisent pas le même seuil (200,300 et 400 UI/L) et rapportent des sensibilités couvrant un large éventail, rendant l'interprétation difficile en pratique. Néanmoins, il semble que le seuil de 200 UI/L proposé par Boyer et *al* soit le plus pertinent [53]. En effet, en appliquant un seuil de 200 UI/L aux données de Prieto et Paré on note une efficacité diagnostique globale majorée par rapport aux seuils utilisés initialement (respectivement 300 et 400 UI/L) [51,92]. Concernant la performance diagnostique du test, les rapports de vraisemblance et les efficacités diagnostiques globales déterminées à partir de trois études, témoigne d'un apport diagnostique faible à fort de la LDH pour déterminer une cause maligne et donc inférieur à ceux du cholestérol (tableau 7).

Par ailleurs, les fortes spécificités présentées doivent être critiquées, car les échantillons des patients sélectionnés incluent très peu de causes infectieuses. Il est vraisemblable que le nombre de faux positifs augmenterait en incluant ce type de patient et qu'en conséquence la spécificité serait plus faible.

Tableau 7 : Performances du dosage de la LDH dans le liquide d'ascite pour déterminer une étiologie maligne

Article	Seuil (UI/L)	Se %	Sp %	RV+	RV-	Efficacité %
Boyer et *al* [53]	> 200	47	90	4,7	0,59	85
Prieto et *al* [51]	> 200	60	96	15	0,42	89
Pare et *al* [92]	> 200	80	88	6,67	0,23	86
Prieto et *al* [51]	> 300	20	96	5	0,83	80
Pare et *al* [92]	> 400	67	93	9,57	0,35	84
Moyenne	> 200			8,79	0,41	87

En conclusion, du fait de son augmentation aspécifique, la LDH est difficile à interpréter. Sur le plan infectieux, son utilité semble limitée au diagnostic différentiel des SBP et des péritonites secondaires perforées. Sur le plan tumoral, elle fait moins bien que le cholestérol ou le gradient albumine.

Ainsi son intérêt y semble également limité et permet tout au plus une orientation diagnostique de débrouillage. Pourtant cette analyse est la seconde plus prescrite au CHU de Rouen en 2019 dans le liquide d'ascite avec 120 demandes.

6.1.5. Glucose

Sa valeur dans le liquide d'ascite des patients cirrhotiques est similaire à la glycémie, le ratio (ascite/sang) y a été calculé à 1,04 [93]. En cas de SBP chez les cirrhotiques, la valeur du glucose dans le liquide d'ascite tend à diminuer légèrement en raison de sa consommation par les bactéries et les leucocytes, sans pour autant que cela soit significatif en comparaison à une ascite stérile [87,94]. En revanche, il a été observé une diminution significative de son ratio (ascite/sang) témoignant qu'il est plus sensible que la valeur isolée du glucose dans l'ascite pour détecter sa consommation. Le ratio moyen observé en cas de SBP est généralement inférieur à 1 (0,851 et 0,96) [86,94]. En cas de péritonite bactérienne secondaire, la charge bactérienne et le taux de leucocytes dans l'ascite sont plus importants, en conséquence dans ce contexte la valeur brute du glucose dans l'ascite est significativement différente de celle de patients atteints de SBP ou d'ascite stérile. Ainsi, comme vu précédemment, une valeur de glucose < 2,78 mmol/L (0,5 g/L) est un des trois critères biochimiques utilisé par Runyon pour distinguer SBP et péritonite secondaire perforée [87]. En cas de carcinose péritonéale ou de tuberculose péritonéale, une diminution du glucose et de son ratio (ascite/sang) dans l'ascite est également constatée en raison du processus tumoral ou infectieux le consommant. Les valeurs y sont plus basses que dans les ascites cirrhotiques stériles [95,96,97,98]. Une étude a cherché à utiliser le glucose et la LDH dans l'ascite pour distinguer les carcinoses péritonéales des tuberculoses péritonéales, cette étude observe que les deux paramètres sont plus bas en cas de tuberculose péritonéale et permettraient de ce fait de discriminer les deux étiologies [97].

La mesure du glucose dans l'ascite est étudiée au moins depuis les années 1960, les études à son sujet cherchent essentiellement à déterminer son intérêt dans le diagnostic des infections du liquide d'ascite (SBP, péritonite secondaire) et à distinguer les carcinoses péritonéales et tuberculoses péritonéales des ascites cirrhotiques, cependant elles sont peu nombreuses et présentent des données parcellaires. Son usage semble très limité voire inutile, car difficile d'interprétation. Un second écueil concerne le pré-analytique : une valeur fiable de glucose implique un prélèvement sur tube fluoré afin de bloquer la glycolyse post prélèvement. Or, en pratique cela est rarement le cas et la glycolyse continue in vitro faussant le résultat. Il en va de même pour la valeur sanguine en cas de prélèvement sur tube hépariné. On comprend donc que l'utilisation du ratio (ascite/sang) dont les deux paramètres sont soumis à variation en cas de non-respect pré-analytique est

ininterprétable. Pour preuve finale de l'inutilité de ce paramètre, seulement 4 demandes ont été réalisées au CHU de Rouen en 2019.

6.1.6. Bilirubine

La bilirubine peut être retrouvée dans le liquide d'ascite dans des contextes divers : cirrhose et cancer. Les valeurs dans ces contextes y sont rarement élevées. En accord avec les normes établies de 0 à 25 µmol/L, Hedendborg et *al* ont retrouvé chez des patients ayant une ascite d'origine hépatique ou carcinomateuse des valeurs faibles, respectivement de 3 à 49 µmol/L et de 4 à 24 µmol/L qui ne permettent pas de distinguer les deux étiologies [99]. Cependant, le dosage de la bilirubine dans le liquide d'ascite montre son intérêt dans le diagnostic d'ascite biliaire. L'ascite est de couleur verdâtre et survient habituellement après une intervention chirurgicale sur les voies biliaires, une ponction hépatique ou un traumatisme abdominal. L'érosion de la vésicule biliaire à la suite d'une lithiase est également décrite [100]. Runyon a établi qu'une valeur de bilirubine supérieure à 102 µmol/L dans le liquide d'ascite associée à un ratio supérieur à 1 entre la valeur retrouvée dans le liquide d'ascite par rapport celle du sérum est caractéristique d'un cholépéritoine [101]. Pour exemple, dans les rares cas décrits dans la littérature, les valeurs de bilirubines dépassaient les 300 µmol/L et les ratios étaient supérieurs à 7 [101,102]. De tels résultats suggèrent une rupture du tractus biliaire qui relève de l'urgence chirurgicale. Face à une suspicion de rupture du canal biliaire, le dosage de la bilirubine dans le liquide d'ascite se montre être le paramètre le plus efficient dans la démarche diagnostic ante-opératoire [102]. En complément, elle a également un intérêt en post opératoire : son dosage à partir d'un drain Jackson Pratt avec un ratio supérieur à 5 est hautement sensible et spécifique d'une fuite biliaire [103]. Il en est de même avec un ratio supérieur à 3,25 dans un contexte de transplantation hépatique [104]. Dans ces deux cas, une augmentation du ratio indique qu'une étude des voies biliaires et du pancréas à l'aide d'un produit de contraste est à réaliser [103,104]. En pratique la symptomatologie d'un cholépéritoine et d'une péritonite bactérienne spontanée est similaire. Or dans le premier cas, une intervention chirurgicale est nécessaire tandis qu'elle est dangereuse dans le second. Le dosage de la bilirubine est alors utile dans l'orientation diagnostique et dans l'indication chirurgicale.

Par ailleurs, il s'avère qu'un ratio supérieur à 0,6 est statistiquement associé à un processus exsudatif avec une efficacité diagnostic de 81,5%. Toutefois, que ce soit seul

ou en association, elle n'apporte pas d'intérêt supplémentaire par rapport à d'autres paramètres utilisés pour faire la distinction entre exsudat et transsudat [50]. La bilirubine dans l'ascite a été demandée 41 fois en 2019 au CHU de Rouen.

6.1.7. Amylase pancréatique et lipase

Le dosage de l'amylase pancréatique dans le liquide d'ascite permet de diagnostiquer une ascite pancréatique. Les ascites d'origine pancréatique représentent 1% des causes d'ascites, mais sont toutefois une complication inhabituelle des pancréatites, elle survient chez environ 3% des pancréatites chroniques. Le plus souvent, l'ascite pancréatique apparaît dans un contexte de consommation excessive d'alcool et sur un terrain de pancréatite chronique décompensée. Il est alors important de ne pas attribuer l'ascite à une cirrhose hépatique [105]. La cause sous-jacente de la constitution d'ascite dans ce contexte est l'obstruction du canal pancréatique ou de son système lymphatique avec fuite du liquide pancréatique vers la cavité péritonéale.

L'obstruction peut être provoquée par l'inflammation suite à un traumatisme ou une tumeur. L'exsudation du liquide pancréatique peut également résulter du suintement d'un pseudokyste [106]. Les enzymes pancréatiques à la suite de l'obstruction ou de la rupture du canal pancréatique sont rapidement libérées dans les tissus voisins, le sang, la lymphe et la cavité péritonéale.

En conséquence, une ascite à concentration élevée d'amylase et de lipase se forme [107]. Le rattachement de l'ascite à la pancréatite repose sur le dosage concomitant de la lipase ou de l'amylase dans le sang et dans le liquide d'ascite. La valeur de l'amylase dans le liquide d'ascite dépasse souvent de 1000 UI/L sa valeur sanguine, et reste élevée 2 à 3 jours suivant la normalisation sanguine [105]. On explique cela par deux mécanismes [108] :

- Les enzymes pancréatiques passant dans la cavité péritonéale s'accumulent sans être transférés vers le sang.
- Les enzymes pancréatiques passant dans le sang ont tendance à être éliminés plus rapidement que dans le liquide d'ascite.

Runyon dans son étude, a mesuré l'activité de l'amylase pancréatique dans des liquides d'ascite d'origine non pancréatique (cirrhose, péritonite, maligne et divers) de 65 patients et propose des valeurs normales de 0 à 130 UI/L (moyenne $\pm$ 2 SD). Toutefois, dans son

étude il observe des valeurs allant jusqu'à 240 UI/L sans liens avec une ascite pancréatique. Par ailleurs, le ratio amylase (ascite/sérum) ne dépasse pas 1,55 dans sa population contrôle (figure 9) [109].

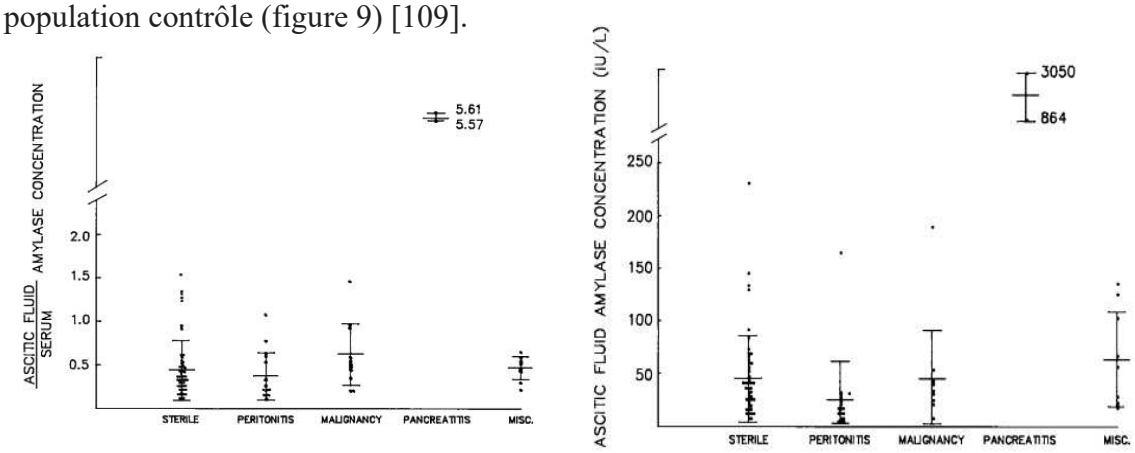


Figure 9 : Ratio amylase (ascite/sérum) et concentration en amylase dans le liquide d'ascite d'après Runyon [109]

Bien qu'utilisée en routine, l'étude de la lipase dans le liquide d'ascite est peu présente dans la littérature. Aucune étude ne présente de valeurs usuelles ou ne compare son intérêt par rapport à l'amylase. Certains auteurs considèrent que son dosage est au mieux complémentaire à celui de l'amylase [106]. Du fait de sa meilleure description, l'amylase devrait donc être utilisée à la place de la lipase.

De plus, notre expérience au laboratoire nous a montré que l'amylase est techniquement plus adaptée pour les liquides d'ascites. En effet, l'amylase présente une meilleure linéarité dans les valeurs fortes nécessitant une dilution de l'échantillon primaire. Pour autant, la lipase a été demandée 77 fois et l'amylase seulement 38 fois en 2019 au CHU de Rouen.

6.1.8. pH

Le pH est étudié dans le diagnostic des péritonites bactériennes spontanées. Une méta-analyse de 2008, reprenant les principaux articles d'intérêt, calcule des rapports de vraisemblance positifs forts dans le diagnostic des SBP pour un pH < 7,35 ou pour un gradient de pH (sang-ascite) ≥ 0,10 (tableau 8). De plus, ceux-ci sont meilleurs que celui du compte des PNN >250.

À l'inverse, un gradient de pH < 0,10 a un rapport de vraisemblance négatif fort permettant d'exclure une SBP et encore une fois, celui-ci est meilleur que celui du compte des PNN ≤ 250. Cela suggère que le pH dans le liquide d'ascite ainsi que sont gradient

(sang-ascite), seraient plus utiles que le compte des PNN dans le diagnostic ou l'exclusion des SBP [110].

Tableau 8 : Rapport de vraisemblance du pH, de son gradient et du compte des PNN dans le diagnostic des SBP. D'après Wong [110]

Paramètre	Seuil	RV+	RV-
PNN	> 250	6,4	0,2
pH	< 7,35	9	0,31
Gradient pH	≥ 0,10	11,3	0,12

Bien que tombée en désuétude et jugée inutile par les sociétés savantes [111], l'analyse du pH dans le liquide d'ascite mériterait d'être à nouveau étudiée. En effet, avec l'essor de la biochimie délocalisée, des automates de gaz du sang sont désormais présents dans certains services. Ces automates permettraient d'établir immédiatement le pH de l'ascite et éventuellement de diagnostiquer une SBP sans attendre le compte des PNN. Ils seraient d'autant plus utiles dans les centres où le plateau technique de bactériologie ne réalise pas cette analyse 24 heures sur 24.

6.2.Marqueurs non dosés au laboratoire

6.2.1. Gradient albumine

Le gradient albumine (SAAG) correspond à la soustraction de la concentration d'albumine dans le liquide d'ascite à la concentration en albumine sérique [112]:

SAAG = [albumine sérique] – [albumine ascite]

Il permet d'évaluer la pression oncotique et indirectement la pression portale. Les études préliminaires menées par Pare et Hoefs en 1983 ont montré que le SAAG est directement corrélé à la pression portale ($r = 0,73$; $p = 0,0001$), ces résultats ont été par la suite confirmés par Rector et Reynolds ($r = 0,81$; $p < 0,001$) [58,113]. Ainsi on s'est intéressé dans un premier temps à l'utiliser pour distinguer les ascites liées à une hypertension portale de celles sans lien avec une hypertension portale.

Les rapports de vraisemblance issus de trois principaux articles témoignent bien de son apport diagnostique pour catégoriser les ascites (tableau 9).

Tableau 9 : rapport de vraisemblance du SAAG pour le diagnostic d'une hypertension portale. D'après Wong [110]

Article	SAAG	RV +	RV -
Hoefs et *al* [58]	≥ 11 g/L	3,5	0,15
Runyon et *al* [49]	≥ 11 g/L	9,3	0,03
Dittrich et *al* [114]	≥ 11 g/L	5,9	0,02

L'article de Runyon est le plus puissant, car il intègre 901 échantillons. On observe dans celui-ci, qu'un gradient albumine supérieur ou égal à 11 g/L est 9,3 fois plus probable chez un patient avec une hypertension portale en comparaison à un patient sans hypertension portale et qu'un gradient albumine inférieure à 11 g/L est 33,3 (1/0,03) fois plus probable chez un patient sans hypertension portale en comparaison à un patient avec hypertension portale [49].

Après avoir catégorisé les ascites dans ces deux groupes on s'est intéressé à la capacité du SAAG à distinguer les ascites cirrhotiques des ascites carcinomateuses. Sans étonnement, un SAAG < 11 g/L est spécifique à 98% d'une carcinose péritonéale avec une sensibilité de 80% [51] et un SAAG ≥ 11g/L est spécifique à 91 % d'une cirrhose avec une sensibilité de 94% [52].

Cependant, comme observé dans l'étude de Gerbes et *al*, la spécificité du SAAG diminue à 71 % pour identifier une carcinose péritonéale lorsque l'on intègre dans les cohortes d'autres étiologies telles que l'ascite pancréatique ou la tuberculose péritonéale. En revanche, la sensibilité reste stable à 85% [82]. Bien évidemment, il en est de même de la spécificité d'un SAAG haut pour une cirrhose, celle-ci diminue si l'on intègre des patients présentant une ascite d'origine cardiaque ou liée à des métastases hépatiques massives. On comprend donc qu'il est plus juste d'utiliser le SAAG en orientation diagnostique, pour incriminer ou non l'hypertension portale dans le mécanisme physiopathologique plutôt que de l'utiliser à des fins de diagnostic spécifique. Les principales étiologies et leur SAAG attendu sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : valeur attendue du SAAG selon la pathologie

SAAG ≥ 11 g/L	*SAAG < 11 g/L*
Cirrhose	*Carcinose péritonéale*
Insuffisance cardiaque	*Tuberculose péritonéale*
Métastase hépatique massive	*Ascite pancréatique*
Carcinome hépatocellulaire	*Ascite biliaire*
Causes mixte	*Syndrome néphrotique*
Thrombose de la veine porte	*Infection à Chlamydia*
Syndrome de Budd-Chiari	*Mésothéliome*
Myxœdème	

Un SAAG supérieur ou égal à 11 g/L est en faveur d'une ascite dont le processus physiopathologique est lié à une hypertension portale tandis qu'un SAAG inférieur à 11 g/L marque une ascite non liée à une hypertension portale [92].

Ce seuil a été défini de façon empirique sur la base des travaux de Hoefs qui rapportait un SAAG supérieur à 10 g/L chez 100 % des patients atteints de cirrhose [112].
L'approche physiopathologique de cette classification rend le SAAG bien supérieur au concept transsudat-exsudat décrit précédemment pour classer les ascites [113] (tableau 11). En ce sens, l'efficacité diagnostique globale du SAAG pour classer les ascites est excellente, dépassant les 90 % [49,51,52,92,115].

Tableau 11 : Classification des ascites par le SAAG selon l'étiologie. D'après Runyon [49]

Ascites présumément liées à une hypertension portale	**SAAG ≥11 g/L**	**SAAG < 11 g/L**
Cirrhose	84 à 97 %	
Cardiaque	80 à 100 %	
Métastases hépatique massive	100%	
Carcinome hépatocellulaire	83%	
Ascite mixte	71 à 100%	
Ascites présumément liées à une hypertension portale	**SAAG ≥ 11 g/L**	**SAAG < 11 g/L**
Carcinose péritonéale		93 à 100 %
Tuberculose péritonéale		100%

Le SAAG est recommandé par les autorités américaines et britanniques comme examen de routine [29,116]. Conformément aux recommandations de l'European Association for the Study of the Liver, il est utilisé en France dans le cas d'un diagnostic de cirrhose cliniquement peu évident ou chez les patients cirrhotiques où une cause d'ascite autre que la cirrhose est suspectée [117].

Pourtant, associé à la concentration en protide dans le liquide d'ascite (CPRO), il permet de distinguer facilement trois catégories d'ascites représentant 95% des étiologies [49,51,52,65,92,115] :

- Les ascites cardiaques caractérisées par un SAAG et une CPRO élevée
- Les ascites avec atteinte hépatique (cirrhose/hépatocarcinome ou métastase hépatique massive) caractérisées par un SAAG élevé et une CPRO basse.
- Les ascites avec atteinte péritonéale (carcinose ou tuberculose) caractérisées par un SAAG bas et une CPRO élevée

Néanmoins, le SAAG ne permet pas d'établir un diagnostic précis lorsque le processus physiopathologique conduisant à l'ascite est similaire. Pour cela, des examens complémentaires sont nécessaires (imagerie, cytologie, biochimie, bactériologie...).

Pour exemple, afin de différencier les ascites liées à une cirrhose ou à un hépatocarcinome (HCC) des ascites liées à des métastases hépatiques, Runyon propose d'utiliser les

phosphatases alcalines sériques (PAL). En effet, une PAL sérique supérieure à 350 UI/L est en faveur de métastases hépatiques tandis qu'une valeur inférieure à ce seuil est en faveur d'une cirrhose et/ou d'un HCC (figure 10) [64]. Il est bien évident que ce critère est insuffisant pour affirmer la présence de métastase hépatique massive et qu'il convient de s'appuyer sur des critères cliniques (cancer primitif connu) et surtout sur des techniques d'imageries, voir même une biopsie pour un diagnostic de certitude [1]

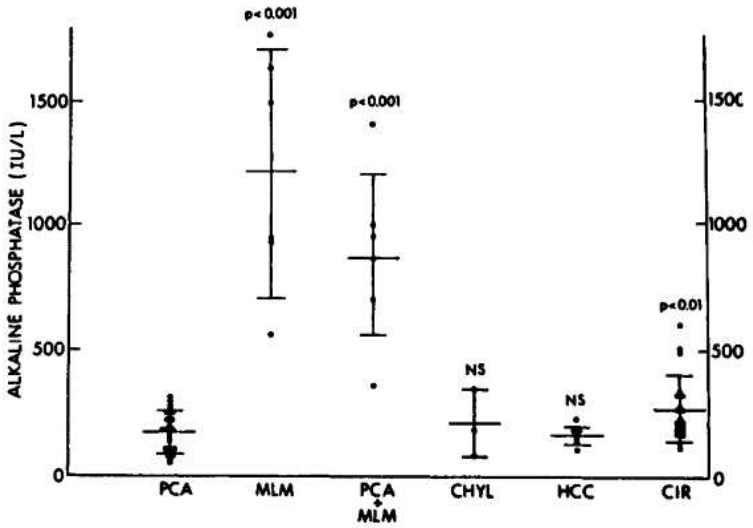


Figure 10 : Activité de la phosphatase alcaline sérique en fonction de pathologies ; PCA : Carcinose péritonéale ; MLM : Métastases hépatiques massives ; CHYL : chyleuse ; HCC : Hépatocarcinome ; CIR : Cirrhose. D'après Runyon [64]

Pour différencier les ascites liées à une carcinose des ascites liées à une tuberculose, le cholestérol, l'ACE et l'adénosine désaminase pourraient être utilisés [56,118,119].

Dans les cas d'ascite mixte, les principaux mécanismes de formation associent le plus souvent une cause liée à une hypertension portale et une cause liée à une atteinte péritonéale :

- Cirrhose et carcinose péritonéale
- Cirrhose et Tuberculose péritonéale
- Métastase hépatique massive et carcinose péritonéale

Dans ces situations, la présence d'une atteinte péritonéale ne change généralement pas l'interprétation du SAAG. Selon les études, celui-ci reste élevé dans 71 à 100% des cas en raison de l'hypertension portale. Cela sous-entend qu'il est possible de méconnaitre

un second mécanisme de formation de l'ascite en se basant uniquement sur cette analyse [49,64,120].

Il est établi qu'un SAAG supérieur à 13 g/L ou inférieur à 9 g/L reflète bien le processus physiopathologique responsable de l'ascite. Cependant, celui-ci peut être pris à défaut lorsqu'il se trouve autour du seuil (11 $\pm$ 2 g/L). En effet par définition le SAAG ne tient compte que des concentrations en albumine. Or, la pression oncotique et donc portale est également liée à la concentration des autres globulines. En conséquence, une valeur extrême en globulines sériques (< 30 g/L ou > 50 g/L) associée à un SAAG en zone grise peut être la cause d'une classification incorrecte de l'ascite. Ainsi, Hoefs a proposé dans ces situations d'utiliser une formule corrective du SAAG (C-SAAG) tenant compte de l'albumine et des globulines sériques [121] :

C-SAAG = 0,16 x ([globulines sériques] + 2,5) x SAAG

Le calcul du SAAG se faisant à partir d'un échantillon de sérum et d'ascite, il est idéalement préconisé de prélever les deux au même moment. Une étude menée par Jenkinson et Murphy a montré qu'un sérum prélevé 24 h après le liquide d'ascite pouvait être la cause d'erreur de classification dans 4,5% des cas [122].

6.2.2. Alfa Fœto-Protéine

L'alfa Fœto-Protéine (AFP) est une glycoprotéine sécrétée physiologiquement dans le sérum fœtal, principalement à partir des tissus dérivant de l'endoderme viscéral, essentiellement le foie fœtal et à moindre degré, le sac vitellin et la muqueuse gastro-intestinale. Sa concentration sérique diminue rapidement après l'accouchement, à la fois chez la mère et le nouveau-né jusqu'à devenir presque indétectable vers l'âge de 6-8 mois.

L'augmentation de sa concentration dans le sérum d'un sujet peut témoigner, soit d'un processus régénératif physiologique impliquant des cellules normales dérivées de l'endoderme viscéral, soit plus fréquemment, du développement d'un ou plusieurs foyers cancéreux à partir de tissus dérivés du même type de feuillet embryonnaire. En cancérologie, l'AFP est un marqueur de choix pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (HCC) chez les sujets à risque. Malheureusement, elle manque de sensibilité et n'est pas spécifique d'un HCC. On note que 10 à 30 % des sujets avec un HCC ont une concentration d'AFP sérique normale et qu'elle augmente en cas

d'hépatopathie diverse, d'affections intestinales, d'insuffisance rénale, et de cancer ovarien, digestif et pancréatique [123].

Le dosage de l'AFP dans le liquide d'ascite n'est pas une nouveauté, déjà en 1970, Sherlock et *al* en retrouvaient chez des patients avec un hépatocarcinome [124]. Par la suite, à l'image du dosage de l'AFP sérique, les études ont montré qu'en moyenne l'AFP dans le liquide d'ascite de sujets atteints d'hépatocarcinome, était significativement plus élevée, en comparaison aux autres populations, et significativement plus basse dans l'ascite que dans le sérum [125].

Les quelques études qui évaluent l'intérêt de l'AFP dans le liquide d'ascite pour le diagnostic de HCC rapportent les performances diagnostiques suivantes : une sensibilité allant de 17 à 67,7% et une spécificité de 95% pour des seuils respectifs de 4 ng/ml et de 5 ng/ml [125,126]. Une récente méta-analyse au sujet de l'AFP sérique révèle une sensibilité de 32 % et une spécificité de 99% pour un seuil élevé à 400 ng/ml dans le diagnostic de HCC [127].

Sans étonnement, ces performances diagnostiques sont équivalentes dans les deux types d'échantillons, car il existe une corrélation directe entre les deux types de matrices [125,126]. Ainsi, le dosage de l'AFP dans le liquide d'ascite est jugé inutile, car n'apporte aucune plus-value quant au diagnostic du CHC, en comparaison à son dosage dans le sérum (figure 11) [113,125].

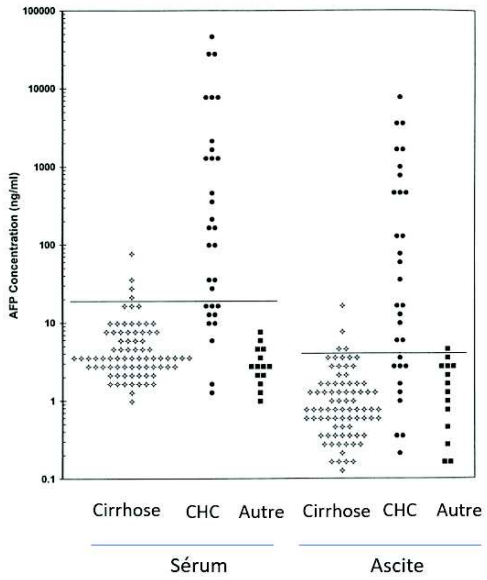


Figure 11 : Distribution de l'AFP sérique et ascitique de 125 patients ligne noire : représente le seuil pour lequel la spécificité est de 95%. D'après Miédougé [125]

6.2.3. Antigène Carcino-Embryonnaire

L'antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine qui semble jouer un rôle dans la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse, mais aussi dans la reconnaissance cellulaire et la régulation de la flore bactérienne du colon. L'ACE est un antigène non spécifique exprimé par divers tissus sains de l'organisme (tractus gastro-intestinal, foie, pancréas…). Sa synthèse est très réduite à la naissance, mais sa répression n'est pas totale chez l'adulte, ce qui explique une concentration sérique décelable.

Certains cancers peuvent provoquer une dépression de sa synthèse entraînant une élévation de sa concentration sérique au-dessus du seuil de référence fixé à 5 ng/ml. L'ACE sérique est un marqueur qui manque de spécificité et de sensibilité, ce qui écarte son utilisation à des fins de diagnostic ou de dépistage, il est principalement dédié au suivi thérapeutique. Bien que peu spécifique, une augmentation sérique supérieure à 20 ng/ml témoigne le plus souvent d'un processus malin (tumeurs coliques, gastriques, bronchopulmonaires, thyroïdiennes, gynécologiques, mammaires ou pancréatiques).

En plus du tabagisme, l'ACE est surexprimé dans de nombreuses pathologies non cancéreuses telles que la cirrhose, l'emphysème pulmonaire, la rectocolite ulcéreuse, la pancréatite chronique, l'insuffisance rénale et la lithiase biliaire. Dans ces contextes, sa valeur ne doit toutefois pas dépasser dans le sang les 20 ng/ml [123].

L'utilisation de l'ACE sanguin est bien documentée, à l'opposé, il l'est moins dans le liquide d'ascite. Pourtant, les articles à ce sujet sont nombreux et présents dans la littérature depuis les années 70 [128]. Le principal intérêt est de déterminer l'origine tumorale de l'ascite. En ce sens, l'ACE est hautement spécifique d'un processus tumoral et plus particulièrement d'une CP responsable de l'ascite.

Une méta-analyse rapporte une spécificité de 97,2% pour un seuil optimal $\geq$5 ng/ml. Malheureusement, sa sensibilité est faible (40,2%) et ne permet pas son utilisation seule en dépistage, une valeur inférieure au seuil ne permet pas d'exclure un processus malin responsable de l'ascite [129]. Deux raisons expliquent le manque de sensibilité [83,126] :

- Certaines tumeurs ne sécrètent pas d'ACE
- En l'absence d'atteinte péritonéale, l'ACE est faiblement présent dans l'ascite

En conséquence, les ascites liées à des causes tumorales sans implication du péritoine telles que l'hépatocarcinome ou les métastases hépatiques massives ont très peu de chance

d'être retrouvées par ce dosage. De plus, l'ACE s'avère peu sensible en dehors des cancers gastro-intestinaux [83]. L'une des explications est qu'en cas de cancer du tractus digestif elle serait en partie sécrétée pas les cellules tumorales directement dans la cavité péritonéale. Cela augmenterait donc sa concentration dans l'ascite pour ces types de cancer, tandis que cela serait moins le cas pour ceux qui sont à distance du système digestif. Ainsi, il a été observé dans les cancers pancréatiques, colorectaux, gastriques et les cholangiocarcinomes une sensibilité respective de 71, 72, 74 et 80%, tandis que la sensibilité pour un cancer gynécologique tombe à 3,8% [130]. Dans une autre cohorte de patients atteints d'ascites maligne avec une CP en lien avec un cancer digestif, la sensibilité monte jusqu'à 85% [131]. Pour corroborer ces résultats, une étude observe que la sensibilité de l'ACE est augmentée lorsque le dosage est réalisé chez des patients présentant un type de cancer connu pour sécréter l'ACE [130]. On comprend donc que la sensibilité du paramètre varie en fonction du type de cancer incriminé (tableau 12).

Tableau 12 : Sensibilité de l'ACE (sérum Vs ascite) en fonction du type de cancer, d'après Fang Liu [130]

	Sensibilité %	
Type de cancer	Sérum	Ascite
Gastrique	11	74
Colorectal	11	72
Gynécologique	4	4
Pancréatique	7	71
Hépatique	10	40
Cholangiocarcinome	20	80

Pour augmenter sa sensibilité, de nombreuses études l'associent à l'examen cytologique, la combinaison des deux analyses augmente la sensibilité globale des deux paramètres sans perdre en spécificité (tableau 13) [82,128,132].

Tableau 13 : performances de l'ACE seul ou associé à la cytologie dans le diagnostic d'une ascite d'origine maligne

		Cytologie		ACE		Cytologie + ACE	
Article	Seuil (ng/ml)	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Loewenstein [128]	10	41	100	48	100	69	100
Gerbes et *al* [82]	2,5	70	100	45	100	80	100
Torresini et *al* [132]	11	58	100	54	95	85	95

Les spécificités présentées sont excellentes, cependant les études n'incluent pas de causes mixtes et rarement des causes infectieuses. Sur cette dernière, les rares cas de faux positifs sont liés à des péritonites bactériennes secondaires. En outre, le dosage de l'ACE associé à la phosphatase alcaline (PAL) dans l'ascite, a été proposé pour distinguer les péritonites

bactériennes secondaires des péritonites bactériennes spontanées. Une augmentation de l'ACE > 5 ng/ml ou de la PAL > 240 UI/L ont une sensibilité de 92% et une spécificité de 88% pour la péritonite bactérienne secondaire [88]. On comprend donc que l'ACE n'est pas systématiquement augmenté en cas de processus infectieux (SBP). Pour preuve, comme observé dans l'étude de Fang-lai et *al* intégrant dans leur groupe témoins 21/31 patients atteints de tuberculose péritonéale, la valeur moyenne de l'ACE est seulement de 0,64 ng/ml [133].

La valeur de l'ACE dans l'ascite reste donc basse en cas de tuberculose péritonéale permettant le diagnostic différentiel des CP et des TBP [130]. En ce sens, Tong et *al* proposent un seuil à 2,43 ng/ml pour distinguer les deux étiologies pour une sensibilité de 86% et une spécificité de 94,7% [134]. D'autres études associent l'ACE et la cytologie à d'autres marqueurs tumoraux pour augmenter la sensibilité, mais cela semble peu efficient [135,133].

Très peu d'études comparent l'efficacité diagnostic de l'ACE dans l'ascite à celle du sérum. Certains auteurs estiment que son dosage dans l'ascite est inutile, car les concentrations dans les deux types de matrices sont corrélées [136]. Or, la concentration de l'ACE dans l'ascite est globalement supérieure à celle retrouvée dans le sang, car sa dégradation est limitée dans la cavité péritonéale. De ce fait, il semble qu'une élévation de sa concentration dans l'ascite serait plus simple à déterminer et augmenterait la sensibilité (tableau 12) [130,131,133]. Pour exemple, dans leur étude Fang-lai et *al*, ont comparé la sensibilité de l'ACE à des seuils optimisés dans le sérum et dans l'ascite pour identifier une ascite maligne. Celle-ci était à 41% dans le sérum contre 67% dans l'ascite, de plus la spécificité était meilleure dans l'ascite atteignant les 100% [133].

Le dosage de l'ACE dans le liquide d'ascite a également permis d'établir un critère de survie. Chez des patients atteints de cancer gastrique avancé, une valeur d'ACE supérieure à 5 dans l'ascite est de très mauvais pronostic avec une survie de 2,3 mois contre 7,4 mois lorsqu'elle est inférieure au seuil [131].

En résumé, bien que discuté, il semble que l'utilisation de l'ACE dans le liquide d'ascite pour orienter vers une étiologie maligne soit pertinente et meilleure que son équivalent sanguin. L'ACE pourrait donc être intégré dans le schéma diagnostique pour identifier une cause tumorale responsable de l'ascite, notamment chez des patients suspectés de cancer digestif sécrétant l'antigène. En ce sens, des propositions existent l'associant à la

cytologie et au cholestérol dans l'ascite. De plus, il a un intérêt pour différencier les péritonites bactériennes secondaires des péritonites bactériennes spontanées.

6.2.4. Carbohydrate Antigène 125 (CA 125)

Le CA 125 est une glycoprotéine appartenant à la famille des mucines. Il n'est pas présent à la surface des cellules ovariennes normales, mais il est principalement exprimé par les cellules des cancers ovariens. On le retrouve également à la surface des cellules saines et cancéreuses de diverses origines (pleurales, péricardiques, péritonéales, endométriales, trachéobronchique et amniotique). Le CA 125 sérique est le marqueur de l'adénocarcinome ovarien, mais son manque de sensibilité (50% à un stade précoce) et de spécificité n'est pas propice à une stratégie de dépistage de ce cancer. Son augmentation est observée en cas de tumeurs malignes non ovariennes (sein, endomètre, trompes, col de l'utérus, poumon, tractus gastro-intestinal, métastase hépatique), mais aussi en cas de pathologies non tumorales (endométriose, kyste ovarien, cirrhose, cholécystite, pancréatite, péritonite, pleurésie et pneumopathie). Sa principale utilisation est dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des cancers ovariens. En effet, la réduction du CA 125 sérique est un bon indicateur de l'efficacité thérapeutique [123].

À l'image de son équivalent sanguin, le dosage du CA 125 dans le liquide d'ascite n'est pas spécifique. Dans leur étude, Azmi et *al* ont dosé le CA 125 dans le liquide d'ascite dans diverses étiologies, dont la cirrhose, la tuberculose péritonéale, et en cas d'ascite néoplasique. Sans étonnement, il est observé un chevauchement des valeurs retrouvées dans les trois étiologies ne permettant pas leurs discriminations (tableau 14) [137].

Tableau 14 : étendue des valeurs du CA 125 (U/mL) de patients avec une ascite d'après Azmi et al [137]

Pathologie	Effectif	Valeur la plus basse	Valeur la plus haute
Cirrhose	33	9	1500
Tumorale	6	55	1015
Tuberculose péritonéale	9	178	1200

Ces résultats ont été confirmés par une étude chinoise, celle ce ci retrouvait dans le groupe « ascite maligne » et dans le groupe « ascite bénigne » incluant des cas de cirrhoses et de TBP, des valeurs moyennes respectives de CA 125 à 1133 et 898 U/ml. Les performances diagnostiques de ce paramètre dans l'ascite pour un seuil de 35 U/ml (similaire au seuil sanguin) sont clairement insuffisantes avec une sensibilité de 97,8%, une spécificité

13,8% et une efficacité diagnostic de seulement 32,2% [138]. On comprend donc que ce paramètre est inutile pour déterminer l'étiologie de l'ascite.

6.2.5. Carbohydrate Antigène 19-9 (CA 19-9)

Le CA 19-9 est un déterminant antigénique porté par une protéine de type mucine.

Le CA 19-9 est présent dans de nombreux tissus fœtaux et chez l'adulte sain, dans le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, le foie, les glandes salivaires, les bronches, les poumons et la prostate. L'épitope du CA 19-9 est fixé sur un antigène du groupe Lewis a, puis exprimé à la surface des cellules. Ainsi, les sujets négatifs pour le groupe Lewis (a- b-) auront une concentration sérique de CA 19-9 nulle, on ne retrouvera donc pas de CA 19-9 dans l'ascite. Cette situation se rencontre chez 7 à 10 % de la population, ce qui limite la sensibilité de ce marqueur. Son dosage dans cette population est inutile, voire nuisible, car pouvant être faussement rassurant. Son dosage sanguin a un intérêt dans l'évaluation pronostique et le suivi thérapeutique du cancer pancréatique, mais, du fait de sa présence au sein de l'épithélium de nombreux tissus, une élévation peut être observée en cas d'affections bénignes (digestives, cirrhoses ou mucoviscidose) ou malignes (colorectal, estomac, ovaire ou utérin) [123]. Le CA 19-9 est en moyenne plus élevé dans l'ascite maligne que dans l'ascite bénigne. La concentration entre le sérum et l'ascite est corrélée.

Les données sur sa performance dans le liquide d'ascite pour déterminer une origine maligne sont très limitées, les travaux rapportent une sensibilité allant de 19 à 60 % en population générale pour une spécificité supérieure à 95%. La variation de sensibilité s'explique par la diversité des causes de cancers recrutés dans les études. Les seuils proposés sont variables allant de 14,5 à 200 UI/L et ne permettent donc pas de donner un seuil d'interprétation consensuel.

Toutefois, sans étonnement, la sensibilité monte à 86% en cas de cancer pancréatique et chute à 16 % en cas de cancer gynécologique pour un seuil supérieur à 200 U/L (tableau 15) [126,130,133,136].

Tableau 15 : Sensibilité du CA 19-9 (sérum Vs ascite) en fonction du type de cancer d'après Fang-L [130]

	Sensibilité %	
Type de cancer	Sérum	Ascite
Gastrique	35	48
Colorectal	41	76
Gynécologique	4	16
Pancréatique	93	86
Hépatique	69	77
Cholangiocarcinome	80	100

Par ailleurs, il semble que la sensibilité soit plus importante dans le liquide d'ascite que dans le sérum. Similairement à l'ACE, l'association de la cytologie et du CA 19-9 augmente la sensibilité sans diminuer la spécificité.

En conclusion, le CA 19-9 semble intéressant pour déterminer une étiologie maligne liée à un cancer pancréatique ou à un cholangiocarcinome, mais sa faible sensibilité générale, l'absence de seuil consensuel, et son inutilité chez les patients Lewis négatifs rend à ce jour son utilisation hasardeuse.

6.2.6. Lactate

Le postulat de départ repose sur le fait que le lactate dans le liquide d'ascite à l'image du LCR est augmenté en cas d'infection bactérienne. La présence des germes conduit à une situation anaérobie locale et à une augmentation de la glycolyse propice à la formation du lactate. Ainsi l'idée était d'utiliser ce paramètre peu coûteux et rapide à doser en cas d'infection bactérienne spontanée du liquide d'ascite afin de mettre en place une antibiothérapie probabiliste rapidement [139,140].

Cependant, l'augmentation du lactate n'est pas spécifique d'une étiologie bactérienne, en effet : en cas d'ascites tumorales, une situation d'anoxie locale génère une augmentation de lactate. De plus, la valeur du lactate dans le liquide d'ascite est corrélée à celle de la lactatémie.

De ce fait, l'hyperlactatémie conduit à une augmentation de la concentration de lactate dans l'ascite. On retrouve également des valeurs élevées dans les ascites hémorragiques [141,142]. Les premières études menées par Reynart et Yang dans les années 60 à 80 portant sur le dosage du lactate dans le liquide d'ascite étaient prometteuses pour le diagnostic des infections du liquide d'ascite. Les performances diagnostic proposées dans leurs articles sont excellentes (tableau16).

Tableau 16 : performances du lactate dans le liquide d'ascite pour déterminer une origine infectieuse

Article	Seuil (mmol/L)	Se %	Sp %	RV+	RV-	Efficacité %
Reynaert et *al* [141]	Gradient de 2,2	95	96	23,75	0,05	95
Reynaert et *al* [141]	> 3,7	95	76	3,96	0,07	84
Yang et *al* [142]	> 2,8	100	90	10	0	91
Yang et *al* [142]	> 3,7	38	96	9,5	0,65	88
Yang et *al* [142]	Gradient de 1,7	50	100	NC	0,5	96
Runyon et *al* [111]	> 3,6	36	89	3,27	0,72	73
Runyon et *al* [111]	Gradient 2,2	16	96	4	0,88	76

Cependant, la méthodologie de ces études est discutable : faible nombre des effectifs, sensibilité des cultures médiocres, et exclusion des calculs de sensibilité et spécificité de certaines sous-populations [111].

L'étude menée par Runyon en 1991 vient apporter une réponse claire : l'utilisation du lactate ou de son gradient est peu sensible des infections du liquide d'ascite (36%) et ne devrait pas être utilisée dans ce but. De plus, cette utilisation n'améliore pas les résultats obtenus par la numération des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles dans le diagnostic des péritonites bactériennes spontanées [111].

6.2.7. Adénosine désaminase

L'adénosine désaminase (ADA) intervient dans le catabolisme des bases puriques. Cette enzyme participe à la multiplication et à la différenciation des lymphocytes et augmente dans les épanchements tuberculeux [89] en raison de la stimulation de l'immunité cellulaire et de l'augmentation du nombre des lymphocytes T [143].

L'évaluation de l'ADA est simple et rapide. *Mycobactérium tuberculosis* étant une bactérie à croissance lente, l'utilisation de l'ADA permet d'accélérer le diagnostic, d'autant plus que l'examen direct par la technique de Ziehl-Neelsen révèle très rarement la présence des bacilles-acido-alcoolo-résistants [144].

À l'exception de l'étude menée par Hillebrand et *al* qui rapporte une sensibilité globale de l'enzyme à 59 % et seulement à 30% chez les patients atteints de TBP associée à une cirrhose [46], les nombreuses autres publications trouvent des performances diagnostic excellentes avec une sensibilité et spécificité dépassant les 90% [145].

Les résultats d'Hillebrand s'expliqueraient par le fait que la concentration en ADA dans le liquide d'ascite au cours de la péritonite tuberculeuse est en corrélation directe avec la

concentration totale en protéine dans l'ascite [46,146]. Par conséquent, il ne serait pas surprenant que le nombre de résultats faussement négatifs avec l'ADA dans la TBP soit plus élevé chez les malades atteints de cirrhose que chez les malades qui n'ont pas de maladie chronique du foie [46].

Ce postulat a été contredit par l'étude de Burgess et *al* et plus récemment par l'étude de Liao et *al*. Dans cette dernière, bien que l'activité de l'ADA soit directement corrélée à la teneur en protide dans le liquide d'ascite et qu'en conséquence l'activité de l'ADA dans le liquide d'ascite soit supérieure dans le groupe de patients atteints de TBP isolée (70,6 U/L) par rapport au groupe de patients associant TBP et cirrhose (58,1 U/L) (figure 12), celle-ci n'est pas significativement différente et est sans conséquence sur le diagnostic de péritonite tuberculeuse chez des patients présentant une cirrhose [118,119].

Dans cette étude, l'utilisation d'un seuil à 27 U/L donne une sensibilité de 100% et une spécificité de 93,3 %. Les résultats discordants d'Hillebrand seraient finalement liés à une technique de dosage différente de celle de Giusti qui est utilisée dans la plupart des expériences pour mesurer l'activité de l'ADA [119]. La méthode de Giusti est très bien décrite permettant une uniformité des résultats à l'échelle internationale. Le principe est d'utiliser l'adénosine comme substrat et le sulfate d'ammonium comme standard. Une unité d'enzyme correspond à la libération de 1 µmol d'ammoniaque/L/min à 37 °C quantifiée par la réaction chimique de Berthelot [147].

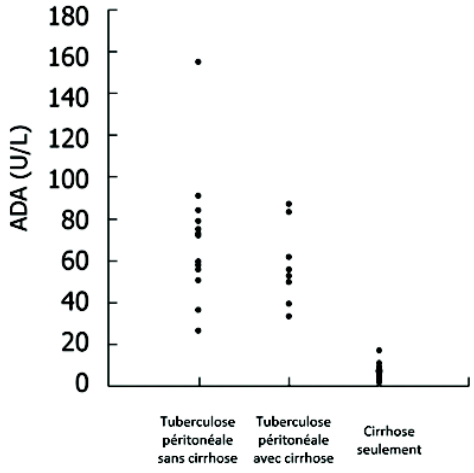


Figure 12 : répartition des valeurs de l'activité de l'adénosine désaminase dans trois groupes. D'après Liao [119]

Une méta-analyse de 2006 regroupant 4 études rapporte des performances diagnostiques excellentes pour un seuil optimal évalué à 39 UI/L : une sensibilité de 100%, une

spécificité de 97%, un rapport de vraisemblance négatif de 0,0038 et un rapport de vraisemblance positif de 26,8 [148].

Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse en 2013 [144]. La plupart des faux positifs sont principalement liés à des pathologies impliquant un dérèglement ou une stimulation du système immunitaire tel que les hémopathies (lymphome, leucémie, myélome), ou la polyarthrite rhumatoïde [118,143].

Son augmentation est également décrite en cas de carcinose péritonéale et de péritonite bactérienne secondaire (figure 13) [119]. Toutefois, le seuil proposé à 39 UI/L par Riquelme et *al*, engendre seulement 3 faux positifs parmi les 63 patients atteints de carcinose péritonéale. L'ADA à ce seuil, permet donc bien de distinguer les deux étiologies [148]. Mais leur série intègre très peu de patients associant cirrhose et tuberculose. Or, dans les pays développé les cas de tuberculose péritonéale ont souvent une cirrhose sous-jacente. En conséquence dans cette sous population, le seuil de 27 UI/L serait plus pertinent mais pourvoyeur d'avantage de faux positifs.

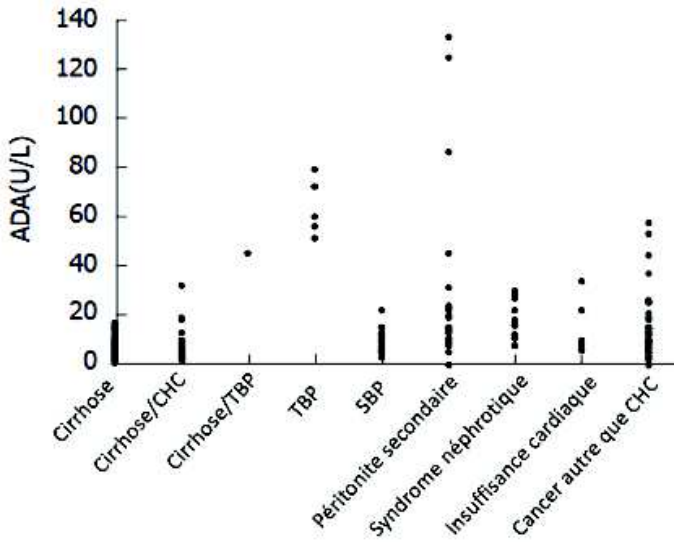


Figure 13 : répartition des valeurs de l'activité de l'adénosine désaminase en fonction de l'étiologie. D'après Liao [119])

Bien que la tuberculose péritonéale ait une faible prévalence dans les pays occidentaux, l'ADA est utile pour faire un diagnostic rapide de TBP et ses performances diagnostiques sont excellentes. Elle pourrait aider dans le diagnostic différentiel des carcinoses péritonéales et des TBP qui ont toutes deux un SAAG ≥ 11g/L et une CPRO

≥ 25 g/L. La pertinence générale des résultats des différentes études devrait inciter à réévaluer les recommandations des sociétés savantes.

6.2.8. Urée et Créatinine

Le dosage de l'urée et de la créatinine dans le liquide d'ascite permet de détecter la présence d'urine dans la cavité péritonéale liée à un traumatisme du tractus urinaire faisant le plus souvent suite à une complication chirurgicale. Les valeurs normales de l'urée et de la créatinine dans le liquide d'ascite sont similaires aux valeurs usuelles sanguines [149].

En cas de traumatisme du tractus urinaire, il est constaté une augmentation massive de l'urée et de la créatinine dans le liquide d'ascite tandis qu'elle reste stable dans le sang. Ainsi, il est pertinent d'utiliser le ratio entre la valeur retrouvée dans l'ascite et celle retrouvée dans le sang. Dans ce contexte, les valeurs moyennes de l'urée et de la créatinine dans le liquide d'ascite sont respectivement 17,3 et 46,5 fois plus hautes que dans le sang (tableau 17) [150].

Tableau 17 : valeurs moyennes de l'urée et de la créatinine dans l'ascite, d'après Wang [150]

	Rupture du tractus urinaire (n=23)	Groupe control (n=20)
Liquide d'ascite		
Urée (mmol/L)	53,6	1,6
Créatinine (µmol/L)	6134	86
Sang		
Urée (mmol/L)	3,1	2,6
Créatinine (µmol/L)	132	78
Ratio urée (ascite/sang)	17,3	0,6
Ratio créatinine (ascite/sang)	46,5	1,1

L'utilisation de ces paramètres pourrait être un prérequis pour réaliser des examens complémentaires d'imagerie pour visualiser une lésion sur l'arbre urinaire [150]. Toutefois, l'utilisation des deux paramètres semble superflue. Le dosage de l'un ou de l'autre devrait être suffisant pour orienter le diagnostic. Étant donné que la créatinine augmente beaucoup plus que l'urée en cas de rupture du tractus urinaire, il semble opportun d'utiliser uniquement ce paramètre.

6.2.9. Autres marqueurs

D'autres paramètres ont été étudiés dans le liquide d'ascite avec des résultats peu concluants.

Phosphatase alcaline (PAL) : La PAL est augmentée en cas de maladie hépatique métastatique et de carcinose péritonéale, mais ne fournit pas d'informations supplémentaires par rapport à la PAL sérique [64]. L'activité de la PAL a été mesurée dans des échantillons de lavage péritonéal et s'est avérée être significativement augmentée chez les patients présentant une lésion de l'intestin grêle [151]. Elle est également augmentée chez les patients présentant une péritonite secondaire liée à une perforation [88]

Gamma Glutamyl Transférase : son augmentation a été décrite dans de rares cas d'hépatome [152]

Ferritine : La ferritine est une protéine de stockage du fer naturellement présente dans le sérum et dans les liquides divers. L'augmentation de la ferritine sérique a été décrite dans les pathologies cancéreuses et infectieuses. Les principaux mécanismes responsables de cette augmentation sont associés à l'inflammation ou à la sécrétion de ferritine directement par les cellules tumorales.

La ferritine a donc été proposée pour distinguer les ascites malignes des autres. Les rares études à ce sujet ne sont pas probantes. Une ferritine supérieure à 1000 ng/ml est hautement spécifique d'un exsudat, mais une valeur inférieure à ce seuil ne permet pas de distinguer un exsudat d'un transsudat. De plus, elle échoue au sein des exsudats à séparer les causes inflammatoires sans néoplasie des véritables carcinoses péritonéales [153]. Son dosage n'est pas utile dans le liquide d'ascite pour orienter vers une étiologie.

NT-pro BNP : Classiquement, les ascites provoquées par une cirrhose peuvent être difficiles à distinguer des ascites causées par l'insuffisance cardiaque. En se basant uniquement sur l'anamnèse et l'examen clinique, il est possible de négliger l'étiologie responsable de l'ascite. Par exemple, chez des patients alcooliques, l'ascite est présumément liée à une cirrhose alors qu'une cardiomyopathie alcoolique peut également en être la cause.

Des facteurs confondants peuvent conduire à étiqueter trop rapidement l'ascite à la cirrhose sans penser à l'insuffisance cardiaque. De plus, l'ascite chez l'insuffisant

cardiaque est riche en protide (≥ 25 g/L) tandis qu'elle est pauvre en protide en cas de cirrhose. Cependant, la concentration en protide dans le liquide d'ascite est supérieure ou égale à 25 g/L dans 10 à 15% des cas de cirrhose. Le gradient albumine quant à lui est ≥ 11 g/L dans les deux contextes.

On comprend donc qu'un patient cirrhotique peut avoir un profil de liquide d'ascite similaire à celui d'un insuffisant cardiaque. Par conséquent, l'usage du NT-pro BNP a été envisagé dans le liquide d'ascite pour distinguer les deux étiologies. Les performances diagnostiques sont excellentes avec une sensibilité à 93,3% et une spécificité à 97,5% pour un seuil choisi de façon empirique à 1000 ng/L.

Toutefois, cette distinction est également possible dans le sang. Pour le même seuil, la sensibilité y est plus élevée à 100% et la spécificité y est similaire à 97%. Ainsi, le dosage du NT-pro BNP est inutile dans le liquide d'ascite. Son dosage dans le sérum suffit à distinguer les deux étiologies et devrait être utilisé en cas de doute notamment chez les 10 % de patients cirrhotiques qui présentent un liquide d'ascite à CPRO ≥ 25 g/L et un SAAG ≥ 11 g/L [154].

7. Synthèse et discussion

À l'issue de ce travail, nous proposons une synthèse de l'évaluation de 22 paramètres biochimiques dosables sur le liquide d'ascite, une série de commentaires d'interprétations utilisables au laboratoire ainsi qu'un arbre diagnostic à visée étiologique.

7.1. Synthèse de l'intérêt des paramètres biochimiques du liquide d'ascite

L'analyse biochimique du liquide d'ascite est utile pour l'identification de sa cause et-son management. Sur la base des données présente dans la littérature, nous proposons une classification des paramètres en trois catégories (tableau 18) : utile, intérêt limité, et inutile.

Une analyse est jugée utile lorsque : les études sur son intérêt sont concordantes et nombreuses dans l'orientation diagnostique de pathologies courantes ou rares, ses performances diagnostiques sont fortes, l'application d'un seuil consensuel est possible.

Une analyse est jugée d'un intérêt limité lorsque : il y a un manque de consensus sur son intérêt, des études sont concluantes mais peu nombreuses, un seuil clairement établi dans plusieurs articles est applicable.

Une analyse est jugée inutile lorsque : elle n'apporte pas de plus-value en comparaison à son utilisation dans le sérum, un autre paramètre biologique peut être utilisé à la place, aucun seuil ne fait consensus, son inutilité est prouvée, ou lorsque le manque de données ne permet pas son utilisation en pratique.

Tableau 18 : intérêt des paramètres dans le liquide d'ascite

Paramètres dosés au laboratoire	Utile	Limité	Inutile
Protides	X		
Triglycérides	X		
Cholestérol	X		
LDH			X
Glucose			X
Bilirubine	X		
Amylase	X		
Lipase			X
pH		X	
Paramètres non dosés au laboratoire	Utile	Limité	Inutile
SAAG	X		
AFP			X
ACE		X	
CA 125			X
CA 19-9			X
Lactate			X
ADA	X		
Urée			X
Créatinine	X		
NT-pro BNP			X
Ferritine			X
PAL			X
GGT			X

Cette évaluation devrait être à l'origine d'une réflexion sur l'actualisation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite proposé par le laboratoire de biochimie du CHU de Rouen. Parmi les trois analyses jugées inutiles présentes au laboratoire, le glucose a été supprimé au cours de la rédaction de cette thèse lors de la dernière mise à jour de la

feuille de prescription en décembre 2020. En ce qui concerne les dosages de lipase, ils devraient être remplacés par des dosages d'amylase en cas de suspicion d'ascite pancréatique. Concernant la LDH, bien que son évaluation bibliographique ne soit pas concluante, il apparait difficile de la supprimer de notre catalogue en raison de la forte demande des services qui l'utilisent en pratique courante.

Parmi les paramètres non dosés au laboratoire, 3 retiennent notre attention. Le gradient albumine, puis dans une moindre mesure l'adénosine désaminase et la créatinine. En ce qui concerne l'adénosine désaminase, elle est plus sensible que la culture bactérienne et la PCR *Mycobacterium tuberculosis* qui présentent respectivement une sensibilité de 65 à 85% et de 32 à 72% selon les études [155]. L'ADA pourrait être concurrencée par l'usage du quantiferon qui est recommandé par la HAS en aide diagnostique en cas de formes extra-pulmonaires de la tuberculose maladie, en effet, la spécificité est excellente allant de 95 à 100%, mais la sensibilité d'environ 80% ne permet pas d'exclure la pathologie en cas de résultat négatif [156]. On comprend donc que l'ADA est un paramètre performant dans la recherche d'une tuberculose péritonéale, de plus elle a l'avantage de ne pas être invasive en comparaison à la biopsie péritonéale. L'ADA pourrait en théorie permettre d'instaurer une antibiothérapie probabiliste rapidement sans attendre le résultat potentiel des cultures, mais elle est externalisée et le délai de rendu du résultat est de 6 semaines limitant son utilisation en pratique au CHU de Rouen. Bien que les études soient concluantes, il n'en demeure pas moins que le faible nombre de demandes potentielles est un frein à sa mise en place au sein de notre laboratoire, d'autant plus que celle-ci n'est actuellement dosée sur aucun liquide biologique.

En revanche, le gradient albumine est quant à lui, à considérer comme un examen de routine d'orientation étiologique de première ligne, le laboratoire a d'ores et déjà la capacité de doser l'albumine que ce soit dans le sang ou dans l'urine. Son dosage dans l'ascite ne devrait donc pas présenter de difficulté. Il serait donc envisageable de le mettre facilement en place au sein de notre structure. Cependant, une discussion préalable avec les services potentiellement demandeurs devrait être réalisée pour déterminer si l'ajout de cette analyse est pertinent. Il en va de même pour le dosage de la créatinine dans l'ascite, malgré une probable rareté de sa demande, le laboratoire à la capacité technique de l'effectuer.

7.2. Proposition de commentaires

En accord avec la littérature, nous proposons une série de commentaires que l'on pourrait incrémenter à nos comptes rendus pour orienter les cliniciens. Ces commentaires portent sur les paramètres jugés utiles ou d'intérêts limités (tableau 19).

Tableau 19 : commentaires des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite

Paramètre	Seuil	Commentaire
Protides	< 25 g/L	Concentration en protides compatible avec un transsudat
Protides	≥25 g/L	Concentration en protides compatible avec un exsudat
Triglycérides	> 2,11 mmol/L	En association à un aspect lactescent : probable ascite chyleuse
Cholestérol	> 1,2 mmol/L	Un examen cytologique et un dosage d'ACE peut être conseillé
Bilirubine	> 102 µmol/L et ratio (ascite/sang) > 1	En faveur d'un cholépéritoine
Amylase	> 130 UI/L	En faveur d'une ascite pancréatique
pH	Gradient (sang-ascite) ≥0,10	En faveur d'un processus infectieux, étude bactériologique du liquide d'ascite conseillée
SAAG	≥11 g/L	En faveur d'une ascite liée à une hypertension portale
SAAG	< 11 g/L	En faveur d'une ascite non liée à une hypertension portale
ACE	> 5 ng/mL	Un examen cytologique et un dosage de cholestérol peut être conseillé
ADA	≥39 UI/L	Atteinte tuberculeuse probable, examen microbiologique conseillé
Créatinine	Ratio (ascite/sang) > 1,1	L'augmentation du ratio est compatible avec la présence d'urine dans la cavité péritonéale

7.3. Arbre diagnostic

Il est clair que la cirrhose, l'insuffisance cardiaque, la carcinose péritonéale, et la tuberculose péritonéale représentent la quasi-totalité des causes d'ascite en France. Ainsi, différencier ces 4 étiologies est essentiel. En ce sens, nous proposons un algorithme théorique visant à diagnostiquer ces 4 étiologies (figure 14).Il est bien évident que le cas échéant le diagnostic doit également s'appuyer sur le contexte clinique et sur les analyses d'imagerie, cytologiques, et bactériologiques. Les complications infectieuses (SBP) et les péritonites secondaires ne sont pas ici traitées.

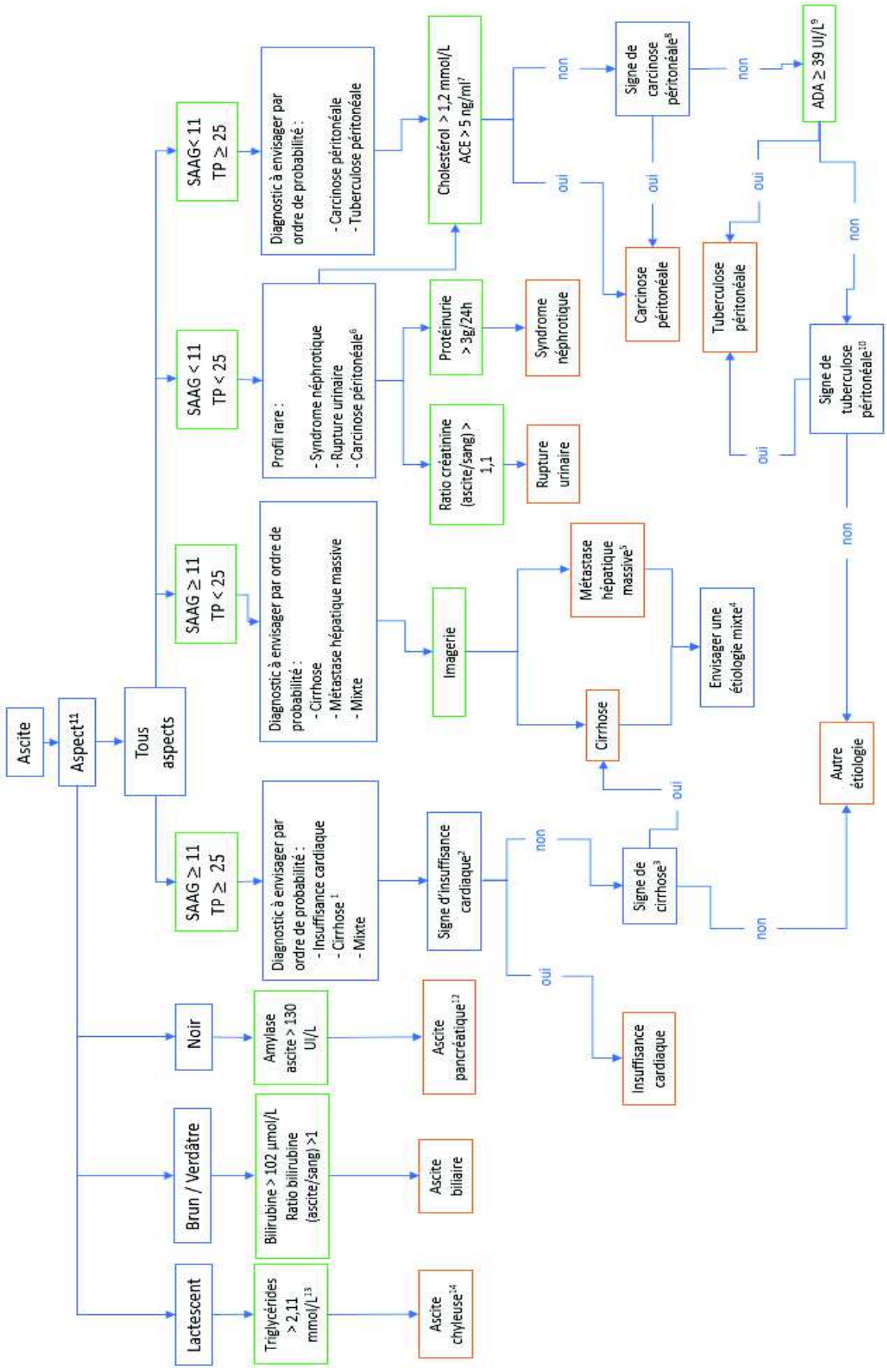


Figure 14 : arbre diagnostic du liquide d'ascite

Commentaires

1) Les principales causes d'un gradient albumine haut sont l'insuffisance cardiaque et la cirrhose. La CPRO en cas d'insuffisance cardiaque est généralement supérieure ou égale à 25 g/L. Cependant, elle l'est également dans 10 à 20 % des cas de cirrhose. Il convient donc de s'appuyer sur des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou le cas échéant de cirrhose pour distinguer les deux entités pathologiques.

2) Les signes d'insuffisance cardiaque incluent, le terrain (l'âge) et les symptômes respiratoires (dyspnée, orthopnée, œdèmes). Le diagnostic doit être aidé par le dosage du NT-pro BNP et par l'échocardiographie. Des valeurs de NT-pro BNP sérique < 300 pg/ml rendent le diagnostic d'IC très improbable pour un patient se présentant avec une dyspnée aigüe. Dans un contexte non aigu, des valeurs plus basses permettent d'exclure une IC (NT-pro BNP < 125 pg/ml). Au contraire des valeurs plus hautes orientent vers le diagnostic d'IC :

a) NT-pro BNP > 450 pg/ml chez le patient de moins de 50 ans
b) NT-pro BNP > 900 pg/ml chez le patient de 50 à 75 ans
c) NT-pro BNP > 1800 pg/ml chez le patient de plus de 75 ans

3) En l'absence de signes d'insuffisance cardiaque, le diagnostic de cirrhose doit être envisagé. Il s'appuie sur des faisceaux d'arguments convergents en associant des critères cliniques (signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatique), biologiques (transaminases, GGT, ferritinémie, électrophorèse des protides, macrocytose, thrombopénie) et échographiques.

4) Dans les causes mixtes, le gradient albumine est le plus souvent élevé (71 à 100%), car une étiologie responsable d'une hypertension portale est présente (cirrhose ou métastase hépatique massive). Elles associent donc le plus souvent un mécanisme transsudatif et exsudatif rendant l'interprétation de la CPRO hasardeuse. Les principales étiologies secondaires à rechercher sont la tuberculose péritonéale et la carcinose péritonéale. Ainsi, pour ne pas méconnaître une de ces deux étiologies et en cas de suspicion, des analyses complémentaires devront être entreprises.

5) Le foie est un organe fréquemment atteint au cours de l'extension de tumeurs malignes de différentes origines. Toutefois, alors que certaines tumeurs cancéreuses ne s'étendent jamais au niveau du foie, d'autres tumeurs, en particulier celles d'origines primitives

abdominales, sont responsables de la majorité des cas de métastase. Dans ce contexte, les métastases vont compresser les veines sus-hépatiques, augmentant la pression dans les capillaires sinusoïdes, engendrant une hypertension portale. Bien que l'origine de l'ascite soit cancéreuse, le SAAG est haut. Les caractéristiques du liquide d'ascite sont similaires à celles d'une cirrhose. La cytologie est négative et le diagnostic différentiel entre les deux pathologies sera aisément résolu par l'échographie ou le scanner.

6) Habituellement, la CPRO est supérieure à 30 g/L, or il a été rapporté dans environ 10% des cas de carcinose péritonéale une CPRO faible.

7) Le diagnostic de la carcinose péritonéale s'appuie sur le dosage du cholestérol en association avec l'ACE. Les deux paramètres indépendamment ont une excellente spécificité pour la carcinose péritonéale et l'augmentation des deux au-dessus des seuils respectifs de 1,2 mmol/L et de 5 ng/ml apporte une spécificité excellente proche des 100%, mais la sensibilité est seulement de 49%. Par ailleurs, il est hautement improbable qu'une tuberculose péritonéale réponde à ces deux critères.

8) Du fait de la faible sensibilité de l'association du cholestérol et de l'ACE, le diagnostic de carcinose péritonéale ne peut pas être exclu. Il doit être envisagé si un cancer primitif de l'appareil digestif ou de l'ovaire est connu. Le diagnostic peut être aidé par le taux de leucocytes élevé (> 250/mm3), l'examen cytologique (augmentant la sensibilité à 88%) et par les examens d'imageries. L'usage de la biopsie peut être utile si aucun examen n'est concluant après avoir écarté les causes communes (cirrhose et insuffisance cardiaque).

9) L'adénosine désaminase au seuil de 39 UI/L apporte une sensibilité de 100% et une spécificité de 97% pour une TBP. Toutefois, il a été observé de rares faux positifs en cas de carcinose péritonéale. De plus, ce seuil a été déterminé chez des patients sans cirrhose sous-jacente.

10) La tuberculose péritonéale peut être envisagée en cas de tuberculose déjà documentée au niveau digestif ou pulmonaire notamment chez les immunodéprimés et les migrants. Le liquide est souvent riche en leucocytes (> 1000 /mm3) à prédominance de lymphocyte (> 70%), mais une formule mixte (polynucléaire et lymphocyte est également possible). La recherche de bacille de Koch (BK) par l'examen direct est habituellement négative. La culture est rarement positive et le résultat exige d'attendre plusieurs semaines. Le diagnostic peut se faire par la biopsie du péritoine sous cœlioscopie sur d'éventuelles

granulations péritonéales avec mise en évidence de granulomes tuberculeux et mise en culture révélant du BK. La recherche de BK par une méthode PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'avoir un diagnostic plus rapide que la culture.

11) Dans les cas typiques, l'aspect de l'ascite permet d'orienter le diagnostic. Un aspect lactescent, noir, ou brun/vert doit faire penser respectivement à une ascite chyleuse, pancréatique ou biliaire. Dans ces situations, il convient de réaliser respectivement et directement le dosage des triglycérides, de l'amylase ou de la bilirubine. Cependant, l'aspect n'est pas toujours tranché, par exemple, l'aspect laiteux de l'ascite chyleuse est mal corrélé au taux de triglycérides et dépend aussi de la taille des chylomicrons. De même dans les ascites pancréatiques, le liquide est généralement transparent, mais il peut être sérosanglant, opalescent ou même chyleux.

12) La concentration en protéine dans le liquide d'ascite est généralement supérieure à 30 g/L, la concentration de leucocyte est élevé allant de 70 à 2200/mm3 avec plus de 80% de lymphocytes. L'échographie et la scanographie sont importantes pour le diagnostic, car elles peuvent déceler la présence d'un pseudokyste qui déverse de façon continue du suc pancréatique dans la cavité péritonéale. Le seuil pathologique est supérieur à 130 UI/L.

13) Le seuil de 2,11 mmol/L a une sensibilité de 87%, une spécificité de 90% et une efficacité diagnostique globale de 89% pour les ascites chyleuses. Deux autres seuils sont également proposés à 1,68 mmol/L ou 2,80 mmol/lL pour avoir respectivement une sensibilité ou une spécificité supérieure à 95%.

14) En cas d'ascite chyleuse, l'étiologie reste à définir. Les causes à envisager sont tumorales (Waldenström, lymphome et tumeurs solides), traumatiques, chirurgicales ou congénitales. Elle est également décrite en cas de cirrhose ou d'insuffisance cardiaque.

8. Conclusion

L'analyse du liquide d'ascite par des marqueurs biochimiques est indispensable pour aider à en déterminer l'étiologie. La littérature à ce sujet est pléthorique, mais paradoxalement l'utilité et l'interprétation de certains paramètres restent floues, de plus les recommandations émanant des sociétés savantes nationales sont parfois en contradiction avec les recommandations internationales.

L'exemple le plus parlant est celui du gradient albumine qui est considéré en France comme une analyse d'appoint dans un contexte d'ascite en raison d'une cirrhose peu évidente, tandis qu'il est considéré aux États-Unis et en Grande Bretagne comme un examen de première intention.

De plus, la littérature présente une grande variabilité au sujet des seuils pathologiques à utiliser, on comprend donc la difficulté à laquelle se heurte le biologiste médical pour établir une liste d'analyses pertinentes et pour interpréter les résultats. En réponse à cette problématique, cette thèse pourra le cas échéant servir de document utile pour l'interprétation quotidienne du liquide d'ascite, et constituer une base de réflexion sur l'actualisation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite disponibles au laboratoire de biochimie du CHU de Rouen.

Bibliographie

[1]. Membres de la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. *Les référentiels des collèges Hépato-gastro-entérologie Chirurgie digestive.* 4e édition : Elsevier Masson, 2018

[2]. Moore CM, Van Thiel DH. (2013). Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatology*. 5(5) :251-263

[3]. Besnier E. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*. Asselin et Masson, 1884

[4]. Starling EH. (1884). The influence of mechanical factors on lymph production. *Journal of physiology*. 16:224-67

[5]. Bolton C, Barnard WG. (1931). Pathological Occurrences in Liver in Experimental Venous Stagnation. *J.Path.Bact*. 34:701-709

[6]. Arroyo, V. (2002). Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure [Lancet 1956;2:1221–1225]. *Journal of Hepatology, 36(3), 315–320.*

[7]. Liddle GW. (1957). Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone.*Science*. 126:1016-18

[8]. Simon C, Stanton MP. (2014). Anatomy and physiology of the peritoneum. *Seminar in pediatric surgery.* 23:326-330

[9]. Finci L, Mouraux JK, Bochatay L. (2017). Prise en charge initiale de l'ascite inaugurale chez le patient cirrhotique. *Rev med Suisse*. 3:1509-1515.

[10]. Pannu HK, Oliphant M. (2015). The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. *Abdominal imaging.* 40:2710-2722

[11]. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. (2016). Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World Journal of gastroenterology*. 22(34):7692-7707

[12]. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas Barato F, Riveros Duenas R. (2018). The peritoneum: Beyond the tissue - A review.*frontiers in physiology.* 15(9):738

[13]. Shoenberger JA, Kroll G, Sakamoto A, Kark RM. (1952) Investigation of the permeability factor in ascites and edema using albumin tagged with I 131. *Gastroenterology* 22(4):607-22

[14]. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. (1970). Compartmentalization of ascites and edema in patient with hepatic cirrhosis. *NEJM*. 282 :1391-6

[15] Dinkel, E., Lehnart, R., Tröger, J., Peters, H., Dittrich, M., 1984. Sonographic evidence of intraperitoneal fluid. An experimental study and its clinical implications. Pediatr Radiol 14(5), 299-303.

[16] Yoshikawa, T., Hayashi, N., Maeda, E., Matsuda, I., Sasaki, H., Ohtsu, H., Ohtomo, K., 2013. Peritoneal fluid accumulation in healthy men and postmenopausal women: evaluation on pelvic MRI. AJR Am J Roentgenol 200(6), 1181-1185.

[17] Healy, J.C., Reznek, R.H., 1998. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes. Eur Radiol 8(6), 886-900.

[18] Koninckx, P.R., Renaer, M., Brosens, I.A., 1980. Origin of peritoneal fluid in women: an ovarian exudation product. Br J Obstet Gynaecol 87(3), 177-183.

[19] Donnez, J., Langerock, S., Thomas, K., 1982. Peritoneal fluid volume and 17 beta-estradiol and progesterone concentrations in ovulatory, anovulatory, and postmenopausal women. Obstet Gynecol 59(6), 687-692.

[20] Hoffer, F.A., Kozakewich, H., Colodny, A., Goldstein, D.P., 1988. Peritoneal inclusion cysts: ovarian fluid in peritoneal adhesions. Radiology 169(1), 189-191.

[21] Brasel, K.J., Olson, C.J., Stafford, R.E., Johnson, T.J., 1998. Incidence and significance of free fluid on abdominal computed tomographic scan in blunt trauma. J Trauma 44(5), 889-892.

[22] Breen, D.J., Janzen, D.L., Zwirewich, C.V., Nagy, A.G., 1997. Blunt bowel and mesenteric injury: diagnostic performance of CT signs. J Comput Assist Tomogr 21(5), 706-712.

[23] Cunningham, M.A., Tyroch, A.H., Kaups, K.L., Davis, J.W., 1998. Does free fluid on abdominal computed tomographic scan after blunt trauma require laparotomy? J Trauma 44(4), 599-602; discussion 603.

[24] Levine, C.D., Patel, U.J., Wachsberg, R.H., Simmons, M., Baker, S., Cho, K., 1995. CT in patients with blunt abdominal trauma: clinical significance of intraperitoneal fluid detected on a scan with otherwise normal findings. AJR. American journal of roentgenology 164(6), 1381-1385.

[25] Livingston, D.H., Lavery, R.F., Passannante, M.R., Skurnick, J.H., Baker, S., Fabian, T.C., Fry, D.E., Malangoni, M.A., 2001. Free fluid on abdominal computed tomography without solid organ injury after blunt abdominal injury does not mandate celiotomy. Am J Surg 182(1), 6-9.

[26] Yegiyants, S., Abou-Lahoud, G., Taylor, E., 2006. The management of blunt abdominal trauma patients with computed tomography scan findings of free peritoneal fluid and no evidence of solid organ injury. Am Surg 72(10), 943-946.

[27] Yu, J., Fulcher, A.S., Wang, D.B., Turner, M.A., Ha, J.D., McCulloch, M., Kennedy, R.M.t., Malhotra, A.K., Halvorsen, R.A., 2010. Frequency and importance of small amount of isolated pelvic free fluid detected with multidetector CT in male patients with blunt trauma. Radiology 256(3), 799-805.

[28]. Carrier P, Jacques J, Debette-Gratien M, Legros R, Sarabi M, Vidal E et al. (2014). L'ascite non liée à la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et étiologies. *La revue de médecine interne* 35(6) :365-371

[29]. Aithal P, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM et al. (2020).Guidelines on the management of ascites in cirrhosis Guruprasad. *Gut*. 0:1–21.

[30]. Vitrorovich Garbuzenko D, Olegovich Arefyev N. (2019). Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World Journal of Gastroenterology*. 25(28):3748-3752

[31]. Wei Hou MD, Sanyal AJ. (2009) Ascites: Diagnosis and Management. *Medical clinics.*4(93):801-817

[32]. Kemp CD, Conte JV. (2012) The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular pathology 21:365-371

[33]. Runyon BA, (1988). Cardiac Ascites: A characterization.*J Clin Gastroenterol*. 10(4):410-2

[34]. Dunn GD, Hayes P, Breen KJ et al, (1973) The liver in congestive heart failure: a review, *The American Journal of the medical sciences*. 265 174-190

[35]. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. (2002). The liver in heart failure. *Clin Liver Dis.* 6:947-967

[36]. Eder HA, Lauson HD, Chihard FP, Greif RL, Cotzias GC, Van Slyke DD. (1954) A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. *J clin invest*. 33:636.

[37]. Walle JGV, Donckerwolcke R, Van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. (1995) Volume regulation in children with early relaps of minimal change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *The Lancet*. 1995, 33:636

[38]. Ackerman Z, (1996). Ascites in Nephrotic syndrome. Incidence, patients' characteristics, and complications. *J Clin Gastroenterol*. 22 :31-4

[39]. Grenard P, Mallat A, Lotersztajn S. (2005). Rôle des myofibroblastes dans la fibrogenèse hépatique. *Hépato-Gastro et Oncologie Digestive*. 12(2) :143-52

[40]. Grus T, Lambert L, Grusova G, Banerjee R, Burgetova A. (2017). Budd-Chiari Syndrome. *Prague Medical Report*. 118(2-3) :69-80

[41]. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A.(2013). Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J clin Oncol*. 18(1):1-9

[42]. Bofetta P. (2007). Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol*. 18(6):985-90

[43]. Organisation Mondiale de la Santé. (2019). Rapport sur la tuberculose dans le monde.

[44]. Sanai FM, Bzeizi KI. (2005). Systematic review: tuberculosis peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 22: 685-700.

[45]. Aguado J. M, Pons F, Casafont F, Miguel G. S, Valle R. (1990). Tuberculous Peritonitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 12(5), 550–554

[46].Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. (1996). Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*. 24(6):1408–1412

[47]. Vial F, Heymans G, Rulliere R. (1979). Fabio Rivalta (1861-1938), ce méconnu. *Hist Sci Med*. 13(2) :171-4.

[48]. Sampliner RE, Iber FL. (1974). High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 267: 275-9

[49]. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, McHutchison JG. (1992). The serum-ascites albumin gradient is superior to the exsudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of Medicine*. 117:215-220

[50]. Elis, A., Meisel, S., Tishler, T., Kitai, Y., Lishner, M. (1998). Ascitic Fluid to Serum Bilirubin Concentration Ratio for the Classification of Transudates or Exudates. *American Journal of Gastroenterology*. 93(3):401–403

[51] Prieto M, Gómez-Lechón MJ, Hoyos M, Castell JV, Carrasco D, Berenguer J. (1988). Diagnosis of malignant ascites. *Digestive Diseases and Sciences*, 33(7):833-838

[52]. Gupta R, Misra SS, Dwivedi M, Misra V, Kumar S, Gupta SC. (1995). Diagnosing ascites: Value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum-ascites albumin, and cholesterol gradient. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 10:295-299

[53]. Boyer TD, Kahn AM, Reynolds TB. (1978). Diagnostic Value of Ascitic Fluid Lactic Dehydrogenase, Protein, and WBS levels. *Arc Intern Med*. (138)

[54]. Zhu S, Du L, Xu D, Lu Z, Xu T, Li J et al. (2020). Ascitic fluid total protein, a useful marker in non-portal hypertensive ascites.*J Gastroenterol Hepatol*. 35(2):271-277.

[55]. Jüngst D, Gerbes AL, Martin R, Paumgartner G. (1986). Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. *Hepatology*. 6(2) :239-43

[56].Rana SV, Venkatesh Babu SG, Kocchar R, (2005).Usefulness of ascitic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites. *Med Sci Monit*. 11(3) :CR136-42.

[57].Grangé, JD. (2005). Conduite à tenir devant une ascite. *EMC - Hépato-Gastroenterologie*. 2(4), 297–306

[58]. Hoefs JC. (1983). Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *The journal of laboratory and clinical medicine*.102(2) 250-273

[59]. Runyon BA, Van Epps DE. (1986). Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 6(3):396-9.

[60]; Witte MH, Witte CL, Davis WM, Cole WR, Dumont AE.(1972). Peritoneal transudate: a diagnostic clue to portal system obstruction in patients with intraabdominal neoplasms or peritonitis. *JAMA*. 221(12):1380-3

[61]. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. (1971). PROGRESS IN LIVER DISEASE: PHYSIOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN THE CAUSATION OF CIRRHOTIC ASCITES.*GASTROENTEROLOGY*. (61)5

[62]. Dongaonkar RM, Quick CM, Laine GA, Uray K, Cox CS, Stewart RH.(2020). Adaptation of the Hepatic Transudation Barrier to Sinusoidal Hypertension.*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. ;318(4):722-729

[63]. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, Da Costa Seguro LFB, De Campos Mazo DF, BacalF. (2014). Serum B-Type Natriuretic Peptide in the Initial Workup of Patients with New Onset Ascites: A Diagnostic Accuracy Study. *HEPATOLOGY*, 59(3)

[64]. Runyon BA, Hoefs, JC, Morgan, TR. (1988). Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. Hepatology, 8(5), 1104–1109.

[65]. MAUER K, MANZIONE NC. (1988).Usefulness of Serum-Ascites Albumin Difference in Separating Transudative from Exudative Ascites Another Look. *Digestive Diseases and Sciences*. 33(10):1208-1212.

[66].Lee S, Koshy A. Hadengue A, Lebrec D. (1986). Hemodynamic derangements of primary and metastatic hepatic carcinomas. *Hepatology* 6:1109

[67]. CHRISTOU L, ECONOMOU M, ECONOMOU G, KOLETTIS TM, TSIANOS EV. (2007). Characteristics of ascitic fluid in cardiac ascites.*Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 42:1102-1105

[68]. Wang Y, Attar BM, Gandhi S, Jaiswal P, Bedsore S, Paranji N, Sharma S. (2017). Characterization of ascites in cardiac cirrhosis: the value of ascitic fluid protein to screen for concurrent cardiac cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 52(8) :898-903

[69]. Parikh SS, Amarapurkar DN, Viswanath N, Desai HG, Kalro RH. (1991). Ascitic fluid protein and cellular changes during diuretic therapy in cirrhosis of liver. *J Assoc Physicians India.*39(3):263-4

[70]. Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier R. *Etiology, Diagnosis, and Management of Non-cirrhotic Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Blackwell Publishing Ltd. 2005

[71]. Aalami OO, Allen DB, and Organ CH, (2000). Chylous ascites: A collective review.*Surgery*. 128:761-78

[72]. Cardenas A., Chopra S. (2002). Chylous Ascites, *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*. 97(8):1896-900

[73]. Thaler MA, Bietenbeck A, Schulz C, Lupp PB. (2017). Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusion. *Clin Biochem.*50(3):134-138

[74] Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. (1980). The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 55:700–704

[75]. PRESS OW, PRESS NO, KAUFMAN SD. (1982). Evaluation and Management of Chylous Ascites. Annals of Internal Medicine. 96:358-364.

[76]. MORTENSEN PB, KRISTENSEN SD, BLOCH A, JACOBSEN BA, RASMUSSEN SN. (1988). Diagnostic Value of Ascitic Fluid Cholesterol Levels in the Prediction of Malignancy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 23(9):1085-1088

[77]. Vyakaranam S, Nori S, Sastry G, Vyakaranam SB, Bhongir AV. (2011). Serum-Ascites Albumin and Cholesterol Gradients in Differential Diagnosis of Ascites. *NJIRM*. 2(3):22-28

[78].Mayank, Priyadarshi BP, Singh M, Verma AK, Middha T. (2018). Study the usefulness of ascitic fluid cholesterol level in diagnosis of malignant related ascites. *Int J Adv Med.* 5:400-3.

[79]. Prabhu M, Gangula RS, Stanley W. (2019). Diagnostic Utility of Serum Ascites Lipid and Protein Gradients in Differentiation of Ascites. *International Journal of Hepatology*. 1–10.

[80]. Sood A, Garg R, Kumar R, Chhina RS, Arora S, Gupta R, Bhatia KL. (1995). Ascitic fluid cholesterol in malignant and tubercular ascites. *J Assoc Physicians India*. 43(11):745-7.

[81]. Castaldo G, Oriani G, Cimino L, Topa M, Mostarda I, Castellano L et al. (1994). Total Discrimination of Peritoneal Malignant Ascites from Cirrhosis- and Hepatocarcinoma-Associated Ascites by Assays of Ascitic Cholesterol and Lactate Dehydrogenase.*CLIN. CHEM*. 40(3):478-483

[82] Gerbes AL, Jungst D, Xie Y, Permanetter W, Paumgartner G. (1991). Ascitic Fluid Analysis for the Differentiation of Malignancy- Related and Nonmalignant Ascites Proposal of a Diagnostic Sequence. *Cancer* 68(8):1808-14

[83] Gulyás M, Kaposi AD, Elek G, Szollár LG, Hjerpe A. (2001). Value of carcinoembryonic antigen (CEA) and cholesterol assays of ascitic fluid in cases of inconclusive cytology. *J Clin Pathol*. 54 :831–835

[84]. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M et al. (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo trial. *Hepatology*. 12:716-724

[85]. Llovet JM, Bartoli R, March F, Planas R, Vinado B, Cabré E et al. (1998). Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence? *J Hepatol*, 28:307-313

[86]. Lee HH, Carlson RW, Bull DM. (1987). Early Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis: Values of Ascitic Fluid Variables. *Infection*.15(4):232-6.

[87]. Runyon BA, Hoefs, JC. (1984). Ascitic Fluid Analysis in the Differentiation of Spontaneous Bacterial Peritonitis from Gastrointestinal Tract Perforation into Ascitic Fluid. Hepatology, 4(3), 447-450.

[88]. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. (2001). Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *Journal of Hepatology*, 34(2), 215–221.

[89]. Akriviadis EA, Runyon BA. (1990). Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 98(1), 127–133.

[90]. Kirkeby K, Prydz H. (1959). Lactic Dehydrogenase Activity in Pleural and Peritoneal Effusions. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* 11(2), 185–189.

[91].WROBLEWSKI F, WROBLEWSKI R. (1958).THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF LACTIC DEHYDROGENASE ACTIVITY OF SEROUS EFFUSIONS. *Annals of Internal Medicine*, 48(4), 813.

[92]. PARE P, TALBOT J, HOEFS JC. (1983). Serum-Ascites Albumin Concentration Gradient: A Physiologic Approach to the Differential Diagnosis of Ascites *GASTROENTEROLOGY.* 85:240-4

[93].Wilson JAP, Suguitan EA, Cassidy WA, Parker RH, Chan CH. (1979). Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Digestive Diseases and Sciences*, 24(8), 645–648.

[94]. Runyon BA, Hoefs JC. (1985). Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 5(2), 257–259.

[95]. Wilkins EGL. (1984). Tuberculous peritonitis: Diagnostic value of the ascitic/blood glucose ratio. *Tubercle*, 65(1), 47–52.

[96]. Polak M, Torres Da Costa AC. (1973). Diagnostic Value of the Estimation of Glucose in Ascitic Fluid. *Digestion*, 8(4), 347–352.

[97] Mansour-Ghanaei F, Shafaghi A, Bagherzadeh AH, Fallah MS. (2005). Low gradient ascites: a seven-year course review. *World J Gastroenterol*. 11 :2337– 2339.

[98]. Bala, L, Sharma A, Yellapa, RK, Roy R, Choudhuri G, Khetrapal CL. (2008). spectroscopy of ascitic fluid: discrimination between malignant and benign ascites and comparison of the results with conventional methods. *NMR in Biomedicine*, 21(6), 606–614

[99]. Hedenborg G, Jönsson G, Norman A, Wisén O. (1988). Bile constituents in ascitic fluid. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 48(6), 543–552.

[100]. Ackerman N, Sillin LF, Suresh K. (1985) Consequences of intraperitoneal bile: bile ascites versus bile peritonitis. *American Journal of Surgery*, 149:244-6

[101]. Runyon BA. (1987). Ascitic Fluid Bilirubin Concentration as a Key to Choleperitoneum. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 9(5), 543–545.

[102].Huda F, Naithani M, Singh SK, Saha S. (2017). Ascitic Fluid/Serum Bilirubin Ratio as an aid in Preoperative Diagnosis of Choleperitoneum in a Neglected Case of Spontaneous Common Bile Duct Perforation.*Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 7(2):185-187

[103]. Darwin P, Goldberg E, Uradomo L. (2010). Jackson Pratt drain fluid-to-serum bilirubin concentration ratio for the diagnosis of bile leaks. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71(1), 99–104.

[104]. DeBenedet AT, Scheiman, JM, Elta GH, Elmunzer BJ. (2013). Peritoneal Fluid Bilirubin to Serum Bilirubin Ratio for the Diagnosis of Bile Leaks in Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(10), 3044–3048.

[105]. Alanís Naranjo JM, de Lourdes Alanís Naranjo M. (2020). Black ascitic fluid in a patient with history of alcohol abuse: report of an unusual case and literature review. *Oxford Medical Case Reports*, (4-5).

[106]. Sileo AV, Chawla SK, LoPresti PA. (1975). Pancreatic ascites: Diagnostic importance of ascitic lipase. *The American Journal of Digestive Disease.,* 20(12), 1110–1114.

[107]. KEITH LM. (1950). PERITONEAL FLUID AMYLASE DETERMINATIONS AS AN AID IN DIAGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS. *Archives of Surgery*, 61(5).

[108]. Mayer AD, Airey M, Hodgson J, McMahon MJ. (1985). Enzyme transfer from pancreas to plasma during acute pancreatitis. The contribution of ascitic fluid and lymphatic drainage of the pancreas. *Gut*. 26(9), 876–881.

[109]. Runyon BA. (1987). Amylase Levels in Ascitic Fluid. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 9(2), 172–174.

[110]. Wong CL. (2008). Does This Patient Have Bacterial Peritonitis or Portal Hypertension? How Do I Perform a Paracentesis and Analyze the Results? J*AMA*, 299(10), 1166.

[111]. Runyon, BA, Antillon MR. (1991). Ascitic fluid pH and lactate: Insensitive and nonspecific tests in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*, 13(5), 929–935.

[112]. Hoefs JC. (1981). The mechanism of ascitic fluid protein concentration increase during diuresis in patient with chronic liver disease*. American Journal Gastroenterology*. 76:423-431.

[113]. Rector WG, Reynolds TB. (1984) Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. *The American journal of medicine*. (77) 83-85

[114]. Dittrich S, Yordi LM, de Mattos AA. (2001) The value ofserum-ascites albumin gradient for the determination of portal hypertension in the diagnosis ofascites. *Hepatogastroenterology*.;48(37):166-168

[115]. Albillos A, Cuervas-mons V, Millán I, Cantón T, Montes J., Barrios C et al. (1990). Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 98(1), 134–140.

[116].Runyon BA. (2004) Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. AASLD Practice Guideline. *Hepatology*. 39:1–16

[117]. EASL. (2010). Directives de pratiques cliniques de l'EASL sur la prise en charge de l'ascite, de la péritonite bactérienne spontanée, et du syndrome hépatorénal dans la cirrhose. *Journal of Hepatology*. 53 :397–417

[118]. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard, JJF. (2001). The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis*, 81(3), 243–248

[119].Liao YJ, Wu CY, Lee SW, Lee CL, Yang SS, Chang CS, Lee TY. (2012). Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis.*World Journal of Gastroenterology*, 0118(37):5260-5265

[120].McHutchison J. (1997). Differential Diagnosis of Ascites. *Seminars in Liver Disease*, 17(03), 191–202.

[121]. Hoefs, JC. (1992). Globulin correction of the albumin gradient: Correlation with measured serum to ascites colloid osmotic pressure gradients. *Hepatology,* 16(2), 396–403.

[122]. Jenkinson F, Murphy MJ (2007). Biochemical analysis of pleural and ascitic fluid: effect of sample timing on interpretation of results. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44(5), 471–473.

[123]. El Fakir Y. Cancer données générales, diagnostic et traitement. EF édition 2016

[124]. Sherlock S, Fox RA, Scheuer PJ. (1970). CHRONIC LIVER DISEASE AND PRIMARY LIVER-CELL CANCER WITH HEPATITIS-ASSOCIATED (AUSTRALIA) ANTIGEN IN SERUM. *Lancet.* 1(7659):1243-7

[125].Miédougé M, Salama G, Barange K, Vincent C, Vinel JP, Serre G (1999). Evaluation of alpha-fetoprotein assay in ascitic fluid for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta.* (1-2):161-71.

[126]. Kaleta EJ, Tolan NV.; Ness KA, O'Kane D, Algeciras-Schimnich A (2013). CEA, AFP, and CA 19-9 analysis in peritoneal fluid to differentiate causes of ascites formation. *Clinical Biochemistry*, 46(9), 814–818.

[127]. Jiaxin Z, Guang C, Peng Z et al. (2020). The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 13;15(2).

[128].LOEWENSTEIN MS. (1978). Carcinoembryonic Antigen Assay of Ascites and Detection of Malignancy. *Annals of Internal Medicine*. 88(5), 635

[129].Ahadi M, Tehranian S, Memar B, Vossoughinia H, Salari M, Eskandari E et al. (2014) Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 77(4):418-24.

[130]. Fang L, Kong X, Dou Q, Ye J, Xu D, Shang H, Xu K, Song Y. (2014).Evaluation of tumor markers for thedifferential diagnosis of benign and malignant ascites. *Annals of Hepatology*. (13)357-363

[131]. Jung M, Jeung HC, Lee SS, Park JY, Hong S, Lee SH et al. (2010). The clinical significance of ascitic fluid CEA in advanced gastric cancer with ascites. *J Cancer Res Clin Oncol*. 136(4) :517-26

[132]. Torresini RJ, Prolla JC, Diehl AR, Morais EK, Jobim LF. (2000). Combined Carcinoembryonic Antigen and Cytopathologic Examination in Ascites. *Acta Cytologica*, 44(5), 778–782.

[133]. Fang-Lai Zhu, An-Sheng Ling, Qi Wei, Jie Ma, Gang Lu. (2015) Tumor Markers in Serum and Ascites in the Diagnosis of Benign and Malignant Ascites. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (2), 719-722

[134]. Tong H, Tai Y, Ye C, Wu H, Zhang LH, Gao JH et al. (2017). Carbohydrate antigen 125 and carcinoembryonic antigen in the differentiation of tuberculous peritonitis and peritonitis carcinomatosa. *Oncotarget*. 8(44):78068-78075

[135]. Trapé J, Sant F, Montesinos J, Arnau A, Sala M, Figols C et al. (2020). Comparative Assessment of Two Strategies for Interpreting Tumor Markers in Ascitic Effusions. *In Vivo*, 34(2), 715–722.

[136]. Tuzun, Y, Celik, Y, Bayan, K, Yilmaz, S, Dursun, M, Canoruc, F. (2009). Correlation of Tumour Markers in Ascitic Fluid and Serum: Are Measurements of Ascitic Tumour Markers a Futile Attempt? *Journal of International Medical Research*, 37(1), 79–86.

[137] Azmi M, Ghanavati M, Keramati MR, Bashashati M, Hajiani E et al (2007), Serum and ascitic flui CA 125 level in patients with ascites. Indian Journal of Gastroenterology (26):45

[138] Han, N., Sun, X., Qin, C., Hassan Bakari, K., Wu, Z., Zhang, Y., & Lan, X. (2018). *Value of 18F-FDG PET/CT Combined With Tumor Markers in the Evaluation of Ascites. American Journal of Roentgenology, 210(5), 1155–1163.*

[139]. Brook, I. (1981). The Importance of Lactic Acid Levels in Body Fluids in the Detection of Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 3(3), 470–478

[140]. Nanji AA, Whitiow KJ. (1984). Clinical utility of lactic acid measurement in body fluids other than plasma. *The Journal of Emergency Medicine*, 1(6), 521–526. *

[141]. Reynaert MS, Bshouty ZH, Bertrand C, Cambier-Kremer C, Calteux N, Carlier M, Col J, Trémouroux J. (1984). Early diagnosis of peritoneal infection by simultaneous measurement of lactate concentration in peritoneal fluid and blood. *Intensive Care Medicine*, 10(6):301-4

[142]. Yang CY, Liaw YF, Chu CM, Sheen I.S. (1985). White count, pH and lactate in ascites in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 5(1), 85–90.

[143]. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, Pelegrí MD. (1989). Adenosine deaminase in body fluids: A useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clinical Biochemistry*, 22(2), 141–148.

[144]. Shen Y, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu Q, Wen F. (2013). Systematic review/Meta-analysis Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*, 4, 601–607.

[145]. Tao L, Ning HJ, Nie HM, Guo XY, Qin SY, Jiang HX. (2014). Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. Diagnostic *Microbiology and Infectious Disease*, 79(1), 102–107.

[146]. Fernandez-Rodriguez CM, Perez-Arguelles BS, Ledo L, Garcia-Vila LM, Pereira S, Rodriguez_Martinez D. (1991) Ascites adenosine deaminase activity is decreased in tuberculous ascites with low protein content. *Am J Gastroenterol.*86(10):1500-3.

[147]. Giusti, G. (1974) *Adenosine Deaminase. In: Bergmeyer, H.U., Ed., Methods of Enzymatic Analysis,* 2nd Edition, Academic Press, New York, 1092-1099.

[148]. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, Letelier LM. (2006). Value of Adenosine Deaminase (ADA) in Ascitic Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Peritonitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(8), 705–710.

[149] Manahan KJ, Fanning J. (1999). Peritoneal fluid urea nitrogen and creatinine reference values. *Obstet Gynecol*. 93(5-part-P1), 0–782.

[150] Wang Jui-Ho, Kung Ya-Hsin, King Tai-Ming, Chang Min-Chi, Hsu Chao-Wen (2015). Measurement of peritoneal fluid urea nitrogen and creatinine levels is useful to detect iatrogenic urinary tract leakage in colorectal surgery. *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(5), 283–286.

[151] Marx, J.A., Bar-Or, D., Moore, E.E., Tercier, J.A., 1985. Utility of lavage alkaline phosphatase in detection of isolated small intestinal injury. Ann Emerg Med 14(1), 10-14.

[152] Cortés-Rius, M., Escoda, J., Fusté, L., Queraltó, J.M., Vilardell, F., 1978. Gamma-glutamyltransferase in ascitic fluid in primary hepatoma. Br Med J 2(6149), 1435.

[153].Yinnon A, M Konijn A, Link G, Moreb J, Hershko C. (1988). Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions. *Cancer*. 62(12), 2564–2568

[154].Sheer TA, Joo E, Runyon BA. (2010). Usefulness of Serum N-terminal–ProBNP in Distinguishing Ascites Due to Cirrhosis from Ascites Due to Heart Failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(1), e23–e26

[155] A.R. Ndiaye, F. Klotz (2012). Tuberculose abdominale. *EMC Gastro-entérologie*, 2012, 7(1) :1-9

[156] HAS, Tests in vitro de détection de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma, juin 2015

[157] Jüngst, D., Xie, Y., & Gerbes, A. L. (1992). *Pathophysiology of elevated ascites fluid cholesterol in malignant ascites. Journal of Hepatology, 14(2-3), 244–248.* doi:10.1016/0168-8278(92)90165-l

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Pierre Cabantous

Interprétation et évaluation des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite.

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 59 p.

RÉSUMÉ : L'ascite est une situation pathologique de diagnostic habituellement simple lorsqu'elle est massive. Cependant, déterminer son étiologie en s'appuyant sur des critères biologiques est indispensable, et ce même lorsque le tableau clinique est évident. De plus, son analyse reste pertinente pour le suivi des patients. Ainsi l'analyse biologique du liquide d'ascite est fondamentale, mais l'interprétation de ce liquide en pratique courante au laboratoire n'est pas simple. On peut expliquer cette difficulté par l'absence de seuils pathologiques consensuels. Cette thèse bibliographique portant sur les marqueurs biochimiques dans le liquide d'ascite fait le point sur la littérature à ce sujet.

Nous avons évalué 22 paramètres en utilisant lorsque cela était possible des critères de performances (sensibilité, spécificité et rapport de vraisemblance). Parmi les 22 paramètres, nous en jugeons utiles 8 (protides, triglycérides, cholestérol, bilirubine, amylase, gradient albumine, adénosine, désaminase et créatinine), 2 d'intérêt limité (pH et ACE) et 12 inutiles (LDH, glucose, lipase, AFP, CA 125, CA 19-9, lactate, NT-pro BNP, ferritine, urée, PAL et GGT) dans le diagnostic étiologique de l'ascite.

À l'issue de ce travail, nous proposons en accord avec la littérature des seuils et des commentaires d'interprétation pour les protides, les triglycérides, le cholestérol, la bilirubine, l'amylase, le pH, le gradient albumine, l'ACE, l'adénosine désaminase et la créatinine. De plus, nous proposons un arbre à visée de diagnostic étiologique basé sur les marqueurs biochimiques intégrant la plupart des étiologies d'ascites.

Cette thèse pourra donc le cas échéant servir de document utile pour l'interprétation quotidienne des marqueurs biochimiques du liquide d'ascite, et constituer une base de réflexion sur l'actualisation des marqueurs disponibles au laboratoire de biochimie du CHU de Rouen.

MOTS CLÉS : Liquide d'ascite – Liquide de ponction – Marqueurs biochimiques

---

JURY

Président : Professeur Loïc Favennec, PU-PH - Parasitologie

Membres : Docteur Hélène Girot, PH - Directeur de Thèse - Biochimie Générale

Docteur Abdeslam Chagraoui, MCU-PH – Co Directeur de thèse – Biochimie Générale

Docteur Valéry Brunel, PH – Biochimie Générale

DATE DE SOUTENANCE : 30/06/2021