



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Rôle pronostique de l'acanthocytose au cours de la cirrhose
décompensée : étude observationnelle monocentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Maud PAHUL**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Docteur Elise LEMAITRE

Monsieur le Docteur Gauthier DECOOL

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

- **EH : Encéphalopathie hépatique**
- **IQR : Intervalle interquartile**
- **IC : Intervalle de confiance**
- **HAA : Hépatite alcoolique aigue**
- **NFS : Numération formule sanguine**

TABLES DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES :	9
Caractéristiques de l'étude et de la population	9
Données recueillies et diagnostic de l'acanthocytose	9
Objectifs	11
Analyse statistique	11
Aspect réglementaires – Ethique	12
RESULTATS :	13
Caractéristiques générales des patients	13
Comparaison des deux groupes	14
Survie globale à 6 mois.....	16
Survie sans transplantation à 6 mois.....	17
Evolution clinico-biologique à 1 mois des patients avec acanthocytose non transplantés	21
Causes de décès des patients non transplantés à 6 mois	22
DISCUSSION	23
CONCLUSION	27
REFERENCES	28

RESUME

Contexte : L'acanthocytose est une modification de la membrane des hématies associée à la cirrhose sévère et entraînant une hémolyse. Il a été suggéré que l'acanthocytose était associée à la survie des patients cirrhotiques. La transplantation permet à la fois de prendre en charge les hépatopathies sévères et permet la disparition de l'acanthocytose. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de l'acanthocytose sur la survie globale et sans transplantation.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur 316 patients inclus d'avril 2011 à mai 2020 présentant une cirrhose et pour qui une recherche d'acanthocytose était effectuée. Les données des patients et leur devenir ont été recueillis à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Résultats : 316 patients ont été inclus dont 156 avaient une acanthocytose. Les patients avec acanthocytose présentaient une hépatopathie plus sévère avec un score de MELD et de CHILD plus élevé ($p < 0,00001$) et des stigmates plus importants d'hémolyse.

La mortalité globale et sans transplantation à 6 mois était plus importante dans le groupe avec acanthocytose (respectivement, $p < 0,0001$ et $p < 0,00001$)

En analyse multivariée, la présence d'une acanthocytose était un facteur de risque indépendant de mortalité sans transplantation à 6 mois. ($RR = 1,557$, $p = 0,01$). Les patients présentant une acanthocytose et non transplantés gardaient une hépatopathie sévère à 1 mois avec un MELD restant élevé (J0 : 21,4 +/- 5,5 vs M1 : 20 +/- 4,6, $p = 0,08$). Les deux causes principales de mortalité des patients porteurs d'une acanthocytose non transplantés étaient l'insuffisance hépatique terminale et le sepsis.

Conclusion : La présence d'une acanthocytose est un élément pronostique indépendant de mortalité au cours de la cirrhose décompensée. Son dépistage systématique devrait être proposé à tout patient cirrhotique notamment en cas de stigmate d'hémolyse, d'anémie ou de décompensation de la cirrhose.

INTRODUCTION

Les acanthocytes sont des hématies présentant une morphologie modifiée avec la présence de spicules irrégulières à leur surface. (Figure 1) Cette modification est due à un changement du rapport cholestérol/phospholipides au sein de la membrane érythrocytaire entraînant une déformation de ceux-ci et les rendant plus rigides (1).

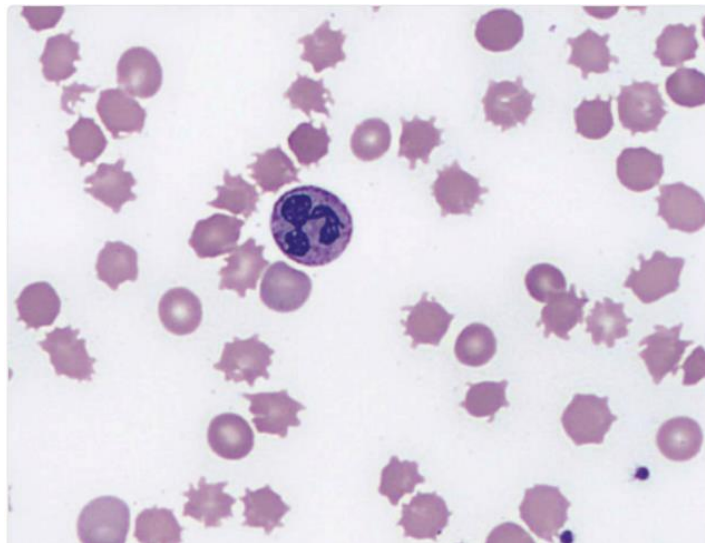


Figure 1 : Frottis sanguin au microscope x100 avec coloration May-Giemsa. Présence de multiples acanthocytes.

L'observation d'acanthocytes est associée à différentes pathologies héréditaires ou acquises (2). Dans la cirrhose, il existe un déséquilibre du métabolisme lipidique avec une diminution des capacités hépatiques à estérifier le cholestérol et une diminution de la lécithine-cholestérol acyltransférase ce qui entraîne une augmentation du cholestérol au sein de la membrane érythrocytaire (3). Ces modifications ont comme conséquence une hémolyse secondaire à la fragilité accrue des hématies et une destruction plus importante en lien avec l'hypersplénisme (4).

Il est à noter que ces patients présentent une mauvaise réponse aux transfusions avec l'acquisition d'un phénotype spiculé par les hématies transfusées (5).

Peu d'études sont disponibles sur le sujet et la prévalence estimée de l'acanthocytose au cours des hépatopathies chroniques s'étend de 4 à 31% en considérant un seuil de positivité à plus de 5%. Il ne semble pas exister de différences de prévalence selon l'étiologie de la cirrhose (6–8).

La présence d'une acanthocytose semble corrélée à la gravité de l'hépatopathie et à un mauvais pronostic. (9) En effet, dans l'étude menée par Sousa et al., 14 patients sur 339 présentaient une acanthocytose. Le score de Child-Pugh moyen était de 11,85 +/- 0,94 et il n'existait pas de différence significative sur l'étiologie de la cirrhose. La survie moyenne sans transplantation était de 34,85 +/- 29,66 jours.(6)

Dans l'étude menée par Alexopoulou, 36 patients présentaient une acanthocytose sur 116 patients avec un score MELD médian à 21,5 [15–25,5]. La survie médiane était de 1,9 mois avec une survie de 77%, 45% et de 33% respectivement à 1,2 et 3 mois.(8)

Dans l'étude menée par Vassiliadis, 26 patients sur 54 avaient une acanthocytose. Il n'y avait pas de non plus de différence sur l'étiologie de la cirrhose. Le score MELD médian était de 25 [13-40]. La survie à 3 mois et 1 an était respectivement de 60% et 23% contre 92,3 % et 71,4% dans le groupe sans acanthocytose. Cette différence était significative. (7)

L'existence d'une acanthocytose à un taux de plus de 5% était un facteur prédictif indépendant de mortalité avec un risque de décès trois fois supérieur par rapport aux patients ayant un taux inférieur à 5% compris entre 0-4% (8).

La transplantation hépatique améliore la survie des hépatopathies sévères et permet la disparition de l'acanthocytose en moyenne 3 semaines après la greffe. (7) Cependant, on peut voir la réapparition d'acanthocytes en cas de dysfonction du greffon, notamment dans une situation de reprise de l'alcool. (10)

Plusieurs études ont montré l'absence d'efficacité du TIPS, de la splénectomie, de l'administration intraveineuse de phospholipides ou d'un traitement per os par flunarizine, pentoxifylline ou cholestyramine.(11–13)

Devant ces constatations nous avons mené une étude rétrospective au sein du CHU de Lille afin d'étudier la survie globale et sans transplantation des patients présentant une acanthocytose en comparaison à ceux qui n'en présentent pas. L'objectif principal de l'étude est d'étudier l'impact de la présence d'une acanthocytose sur la survie globale en excluant les patients transplantés et sans transplantation des patients cirrhotiques en tant que facteur pronostique.

MATERIEL ET METHODES :

Caractéristiques de l'étude et de la population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, non interventionnelle, monocentrique au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille entre avril 2011 et mai 2020.

Nous avons inclus l'ensemble des patients présentant une fibrose hépatique au stade de cirrhose, hospitalisés dans le service pour différentes causes (hémorragie digestive, infection, encéphalopathie...), pour lesquels une recherche d'acanthocytose avait été effectuée. Nous avons exclu les patients déjà transplantés antérieurement ainsi que ceux ne présentant pas de fibrose.

La cirrhose était établie sur des critères histologiques ou un ensemble d'arguments basés sur l'imagerie, la biologie, la clinique ou encore, sur des critères non invasifs (FibroScan®/Fibrotest®).

Données recueillies et diagnostic de l'acanthocytose

La recherche d'acanthocytose était effectuée à partir d'une prise de sang sur un tube EDTA puis réalisation d'un frottis avec coloration May-Grünwald Giemsa.

Les acanthocytes étaient authentifiés par un hémobiologue à l'aide d'un microscope, en zoom x500 puis x1000, devant la présence de spicules irrégulières et de tailles différentes à la surface de l'hématie. Le patient était considéré comme présentant une acanthocytose en cas de présence d'acanthocytes > 1% qui était le seuil considéré comme significatif au sein du laboratoire du CHU de Lille. Ce seuil avait été choisi à partir des résultats de l'étude de Vassiliadis (7).

La mise en évidence des acanthocytes dans notre étude se faisait de deux manières : soit par recherche ciblée demandée par le clinicien en cas de forte suspicion, soit par identification d'acanthocytes lors de la réalisation du frottis

sanguin montrant plus de 1% d'hématies avec anomalies de la membrane de type acanthocytose (frottis réalisé lors de la mise en évidence d'anomalies sur la numération-formule sanguine de routine). Les patients de notre étude ayant tous une cirrhose décompensée et donc des troubles de l'hémogramme, ceux-ci bénéficiaient régulièrement de frottis au cours de leur suivi.

Nous avons ensuite récupéré sur le logiciel Sillage, à partir des dossiers médicaux des patients, ainsi que sur le logiciel Mollis, pour certains paramètres biologiques anciens, l'ensemble des données biologiques et cliniques des patients le jour de la recherche d'acanthocytose, soit à l'inclusion, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Les éléments cliniques recueillis étaient : l'âge, le sexe, la cause de la cirrhose, la date de décès et sa cause, la présence d'une hépatite alcoolique à l'inclusion, la survenue d'une transplantation hépatique et sa date, la présence d'une ascite et d'une encéphalopathie à l'inclusion puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Les éléments biologiques recueillis étaient : l'hémoglobine, le volume globulaire moyen, les plaquettes, les leucocytes, l'haptoglobine, les réticulocytes, la présence ou non d'une acanthocytose à l'inclusion, le temps de prothrombine, l'INR, le facteur V, la bilirubine totale, la bilirubine conjuguée, les transaminases (ASAT/ALAT), les GGT, les phosphatases alcalines, la vitamine B9 et B12, la ferritinémie, la créatinine, la natrémie et l'albumine à l'inclusion, 1 mois, 3 mois et 6 mois.

A partir de ces éléments nous avons pu ensuite estimer le score de Child-Pugh et MELD de chaque patient.

Objectifs

L'objectif principal était d'évaluer l'impact sur la survie globale en excluant les patients transplantés et la survie sans transplantation à 6 mois de la présence d'une acanthocytose.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'évolution clinico-biologique dans le temps, à 1 mois, des patients porteurs d'une acanthocytose restant vivants et non greffés et les causes de mortalité à 6 mois des patients présentant une acanthocytose non transplantés.

Analyse statistique

La population étudiée a été décrite à l'aide de pourcentages pour les variables qualitatives et à l'aide de médianes et d'intervalle interquartile (IQR) pour les variables quantitatives.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test du khi², les variables quantitatives par les tests paramétriques et non paramétriques usuels (notamment analyse de variance et test de Kruskal-Wallis).

Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. En cas de perdus de vue, le suivi était censuré à la date de dernières nouvelles. Le suivi des patients transplantés après l'inclusion dans l'étude a été arrêté à la date de transplantation (données censurées à cette date).

L'association de chaque variable à la survie brute ou à la survie sans transplantation a été évaluée par un modèle de Cox univarié. Chaque variable atteignant une valeur significative en analyse univariée a été introduite dans le modèle de Cox multivarié. Afin d'éviter la colinéarité induite par l'introduction de plusieurs variables similaires dans le modèle multivarié, en cas de score composite seule la valeur de ce score était considérée, les variables le composant n'étant pas

introduites dans le modèle.

Pour toutes les analyses, y compris les analyses univariée et multivariée, le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Toute l'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel NCSS 9.

Aspect réglementaires – Ethique

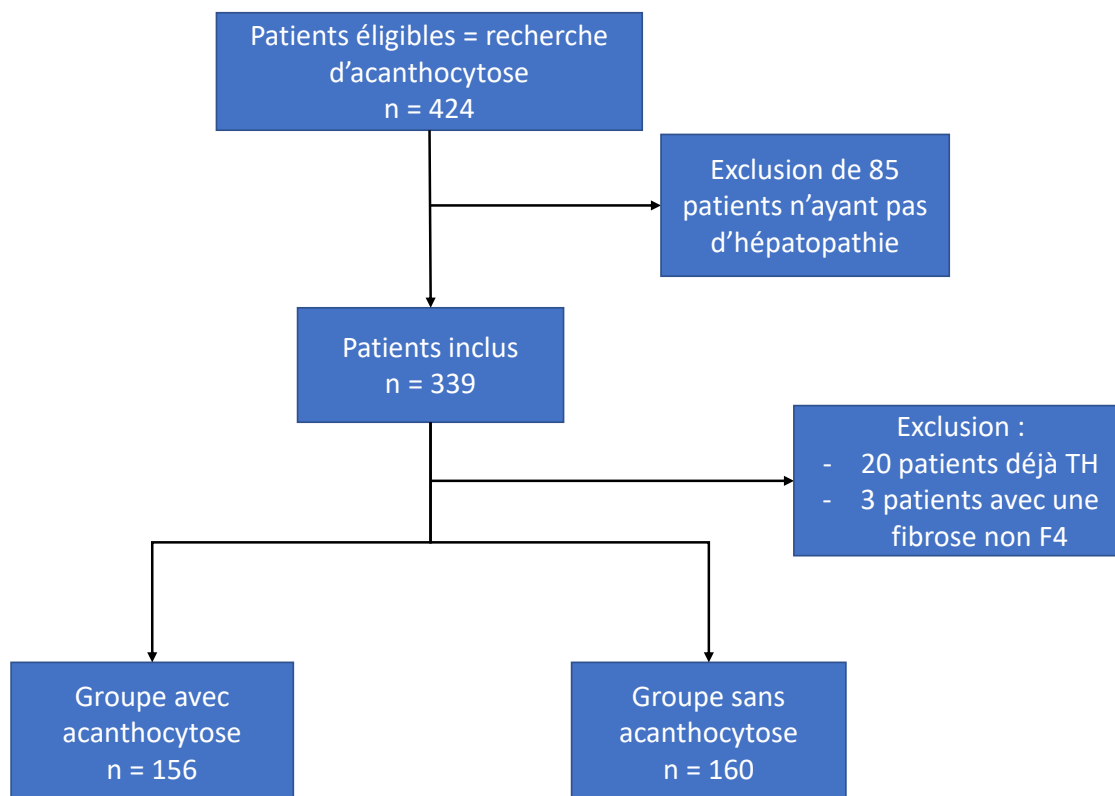
Conformément au règlement européen relatif à la protection des données du 25 mai 2018, tous les patients hospitalisés ou vus en consultation ont été informés de l'utilisation possible de leurs données cliniques et biologiques à des fins scientifiques et aucun patient n'a formulé d'opposition à l'utilisation de ses données.

RESULTATS :

Caractéristiques générales des patients

Au total, 316 patients ont été inclus d'avril 2011 à mai 2020. 85 patients ont été exclus initialement devant l'absence d'argument pour une cirrhose après enquête clinique et biologique exhaustive puis 3 autres patients devant une hépatopathie non au stade de cirrhose et enfin 20 patients ayant déjà été transplantés hépatiques avant la recherche d'acanthocytose (Figure 2).

Figure 2 : Diagramme de flux



Sur les 316 patients inclus, la présence d'une acanthocytose > 1% était observée chez 156 patients.

Comparaison des deux groupes

156 patients (49,3%) présentaient une acanthocytose contre 160 (50,7%) qui n'en présentaient pas. Il n'existait pas de différence significative sur le sexe, l'âge, l'étiologie de la cirrhose, la présence d'une HAA à l'inclusion, le VGM, les leucocytes, les ASAT, les ALAT, les PAL. (Tableau 1)

Les patients avec acanthocytose avaient une hépatopathie plus sévère avec un score de MELD et de Child-Pugh plus élevés, la présence plus fréquente d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique (EH), un TP et facteur V plus bas, un INR plus élevé, une bilirubine totale et conjuguée augmentée, des plaquettes plus basses.

Comme attendu, on observait plus de stigmates d'hémolyse chez les patients avec acanthocytose : une hémoglobine, une haptoglobine plus basse et inversement des réticulocytes plus élevés. Ces patients avaient également une natrémie plus basse et une créatinine plus élevée. Étonnamment le VGM n'était pas différent entre les deux groupes de patients.

A noter qu'il existait des données manquantes concernant le dosage de la vitamine B9, B12 et la ferritine, ces dosages n'étant pas toujours connus à l'inclusion. Pour la vitamine B9, la valeur médiane dans le groupe avec acanthocytose était de 12,5 ng/ml [6,9 – 20] sur 66 patients contre 9,8 ng/ml [5,1 – 18,3] chez 90 patients. Cette différence n'était pas significative ($p = 0,1$). Pour la vitamine B12, la valeur médiane était de 1 pg/ml [0,9 – 1,2] sur 67 patients avec une acanthocytose contre 1pg/ml [0,6 – 1] chez 89 patients dans le groupe sans acanthocytose. Cette différence était significative avec $p = 0,03$. Enfin pour la ferritine, la valeur médiane était de 543,5 ng/ml [190 – 950,8] chez 58 patients dans le groupe avec acanthocytose contre 334 ng/ml [81,5 – 793,8] chez 72 patients dans le groupe sans acanthocytose. Cette différence n'était pas significative avec $p = 0,06$.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et comparaison entre chaque groupe

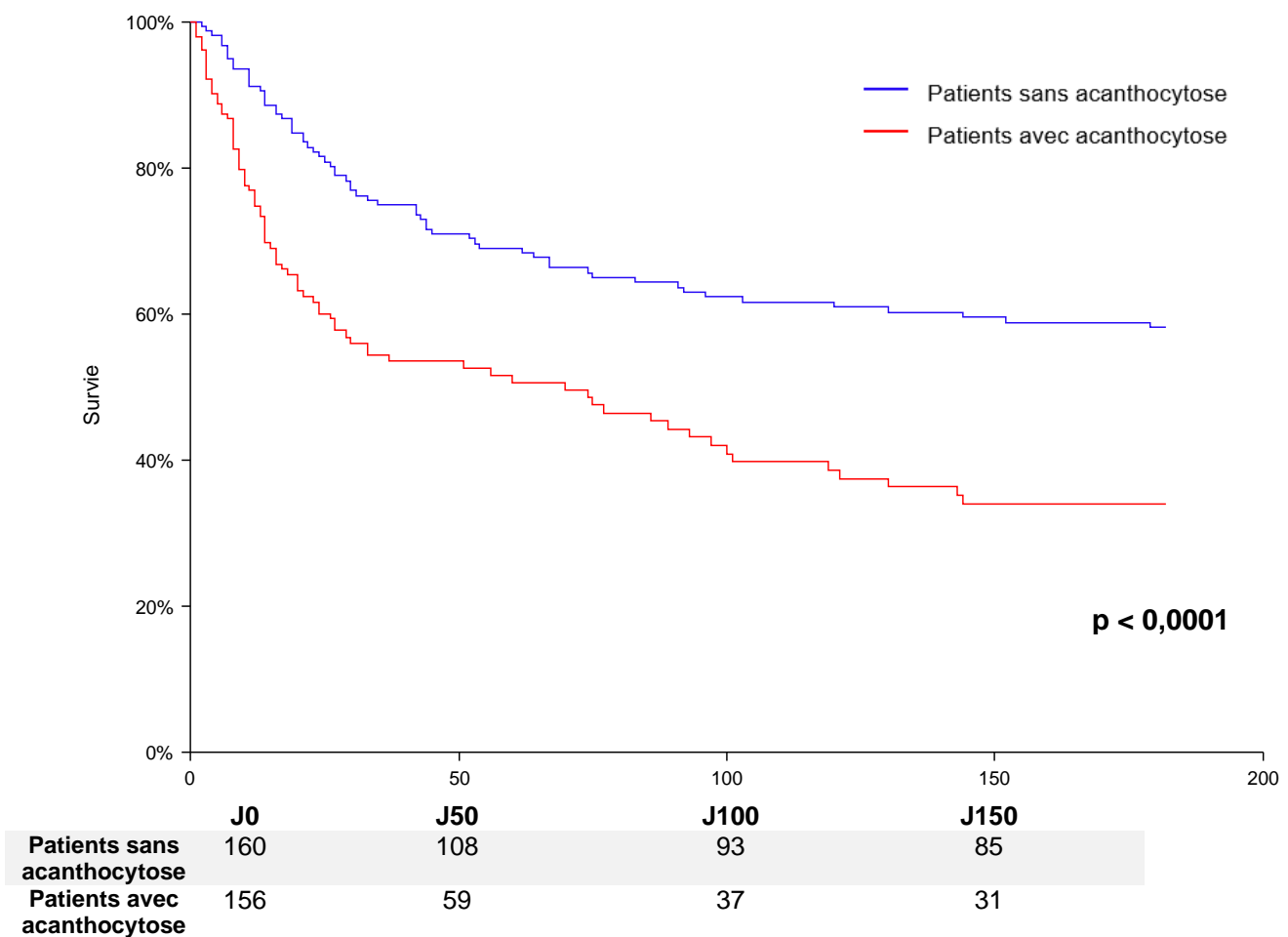
Groupe	Patients avec acanthocytose Nombre total = 156	Patients sans acanthocytose Nombre total = 160	Valeur p
Homme (%) (n=316)	64,7%	70,6%	0,26
Age (ans)	56,3 [49,2 – 61,6]	58,5 [49,5 – 64,4]	0,09
Etiologie de la cirrhose (%)			0,22
- OH	92,7 %	85 %	
- Virus	2,6 %	5,6 %	
- NASH	1,9 %	5 %	
- Autre	3,8 %	4,4 %	
EH (n=315)	41,3 %	26,3 %	<0,005
Ascite (n=315)	71,6 %	46,3 %	<0,0001
HAA (n=316)	18,6 %	23,75 %	0,26
Child (n=149 +149)	11 [10 – 12]	10 [8 – 11]	< 0,00001
MELD (n=151 + 153)	25 [21 – 29,3]	20 [14,5 – 24,7]	< 0,00001
Hb (g/dL) (n=156 + 160)	8 [7,2 – 8,9]	8,5 [7,4 – 10,2]	0,003
VGM (fL) (n=153 + 157)	98 [92 – 104,5]	97 [90,5 – 104,5]	0,45
Plaquettes (/mm3) (n=156 + 159)	71 000 [47000 – 98000]	94 000 [66000 – 145000]	0,0007
Leucocytes (/mm3) (n=156 + 159)	8090 [5560 – 11800]	7190 [4710 – 10240]	0,06
Haptoglobine (g/L) (n=79 + 106)	0,08 [0,07 – 0,14]	0,34 [0,08 – 0,82]	< 0,00001
Réticulocytes (G/L) (n=90 + 118)	110 [71 – 174,25]	90 [51 – 136,25]	0,004
TP (%) (n=156 + 158)	35,5 [25 – 44]	46,5 [34,8 – 61,5]	< 0,00001
INR (n=151 + 153)	1,9 [1,6 – 2,6]	1,6 [1,3 – 2]	< 0,00001
FV (%) (n=144 + 144)	31 [22 – 39,8]	50,5 [35 – 65,8]	< 0,00001
Bilirubine totale (mg/l) (n=156 + 159)	104,5 [59,5 – 190,5]	64 [19 – 125]	< 0,00001
Bili conjuguée (mg/l) (n=154 + 147)	53,5 [26,8 – 114,5]	39 [14 – 104]	0,01
ASAT (UI/L) (n=156 + 159)	62,5 [42 – 88,8]	71 [39 – 109]	0,1
ALAT (UI/L) (n=156 + 158)	30,5 [18 – 48]	35 [20 – 52,5]	0,17
GGT (UI/L) (n=154 + 158)	33,5 [19,8 – 78,5]	92,5 [41,5 – 200,3]	< 0,00001
PAL (UI/L) (n=156 + 159)	102 [78,3 – 152,8]	107 [78 – 150]	0,62
Créatinine (mg/l) (n=156 + 159)	9 [7,3 – 15]	9 [6 – 13]	0,008
Natrémie (mmol/l) (n=156 + 159)	132 [128 – 136]	134 [131 – 138]	0,0002
Albumine (g/l) (n=150 + 150)	32 [28 – 36]	29 [25 – 32,3]	0,00001

Tableau 1 : Les variables continues sont exprimées en médiane [Interquartile] et les variables catégorielles en pourcentages. N = Nombre de patients avec information disponible

Survie globale à 6 mois

La survie globale de la cohorte à 6 mois est de 51,1 % +/- 2,8 %, et à 1 an de 44,9% +/- 2,8%. La survie globale à 6 mois avec patients transplantés exclus vivants, dans le groupe avec acanthocytose était de 34 +/- 4,6% contre 58,1 +/- 4% dans le groupe sans acanthocytose et cette différence était significative ($p < 0,0001$). (Figure 3).

Figure 3 : Survie globale à 6 mois dans chaque groupe.

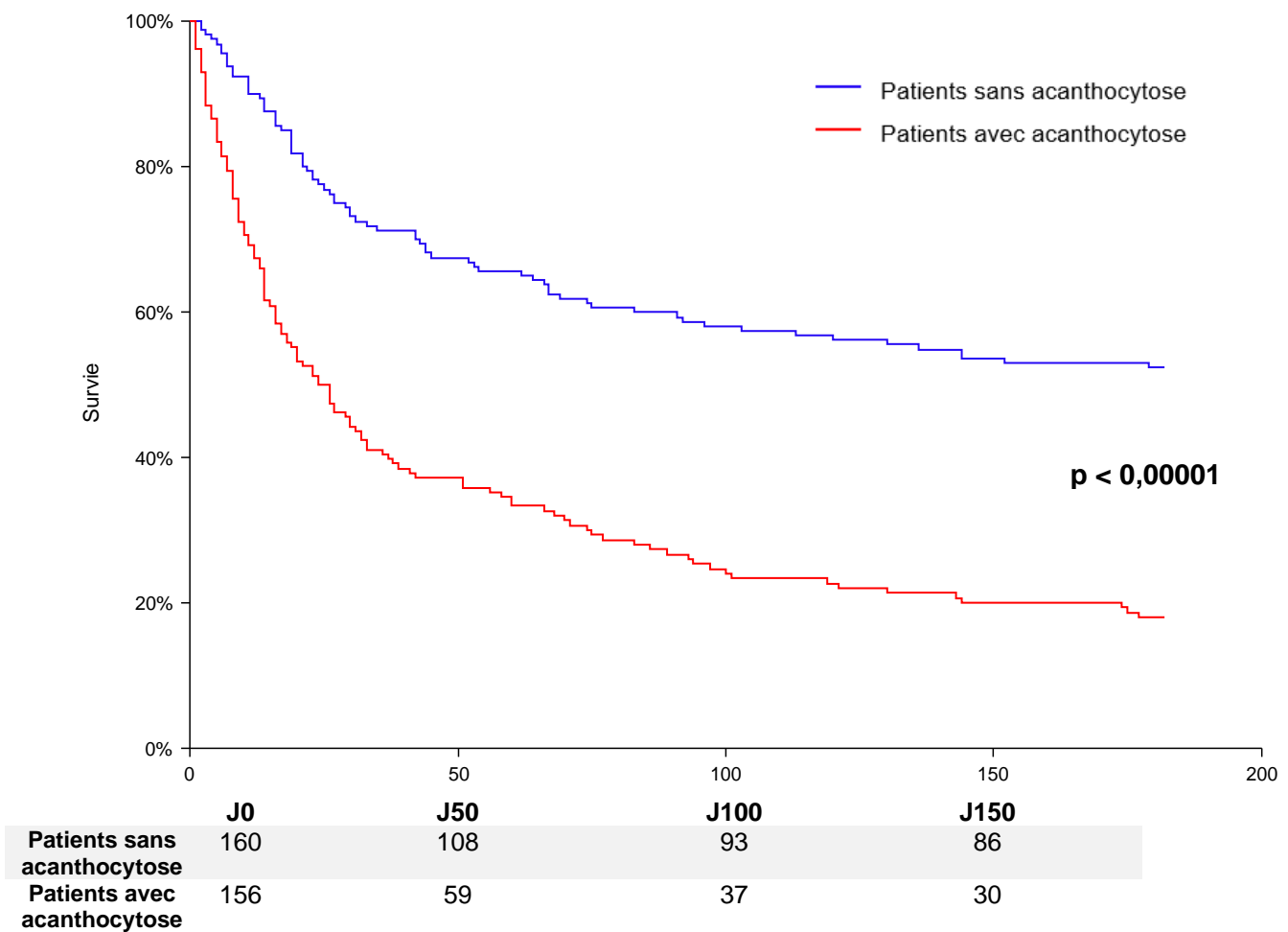


En raison d'un plus grand nombre de patients exclus vivants dans le groupe avec acanthocytose (nombre de patients transplantés dans les 6 mois : 51 contre 17, $p < 0,0001$), nous avons choisi d'effectuer les analyses pronostiques en utilisant le critère de survie sans transplantation.

Survie sans transplantation à 6 mois

La survie globale sans transplantation de la cohorte à 6 mois est de 35,5 +/- 2,7 %, et à 1 an de 29 +/- 2,6 %. La survie sans transplantation à 6 mois dans le groupe avec acanthocytose est de 18 +/- 3,1% contre 52,3 +/- 4% dans le groupe sans acanthocytose et cette différence est significative ($p < 0,00001$). (Figure 4)

Figure 4 : Survie sans transplantation à 6 mois dans les 2 groupes.



En raison de l'identification des acanthocytes par deux méthodes différentes (recherche ciblée ou frottis après anomalies de la NFS), nous avons cherché à identifier des différences entre ces deux sous-groupes de patients avec acanthocytose. Par comparaison aux acanthocytes diagnostiqués sur frottis, le score MELD était plus élevé chez les patients ayant eu une recherche ciblée (26,6 contre

23,1, $p=0,001$), la bilirubine totale également (117 contre 67 mg/l, $p=0,0006$) et le TP était plus bas (32 contre 38%, $p=0,03$). Inversement, la créatinine (9 contre 10 mg/l, $p=0,6$), le taux d'hémoglobine (8 contre 8 g/dl, $p=0,42$) et le score de Child-Pugh (11 contre 11, $p=0,33$) n'étaient pas différents. La survie sans transplantation à 6 mois était identique que les acanthocytes aient été identifiés par recherche ciblée ou par frottis : 18,7 +/- 3,8 contre 16,4 +/- 5,5%, $p=0,91$.

En analyse univariée, les éléments associés à une mortalité plus importante sans transplantation à 6 mois sont : l'encéphalopathie hépatique, l'ascite, le CHILD, le MELD, la présence d'une acanthocytose, l'hémoglobine, le VGM, les plaquettes et les leucocytes, le TP, INR, facteur V, la bilirubine totale et conjuguée, les GGT, la créatinine, l'albumine et la natrémie. (Tableau 2)

On ne retrouvait pas de différences significatives en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de la cirrhose lié à l'alcool, la présence d'une HAA, les ASAT et ALAT, les PAL.

Tableau 2 : Analyse univariée de la survie sans transplantation à 6 mois (modèle de Cox univarié).

	N	RR	IC 95%	p
Sexe	316	1,092	0,811 – 1,47	0,56
Age	316	1,006	0,994 – 1,019	0,35
Cirrhose liée à l'alcool	316	1,018	0,659 – 1,571	0,937
EH	315	1,601	1,207 – 2,125	0,001
Ascite	315	1,957	1,453 – 2,635	< 0,0001
HAA	316	1,009	0,721 – 1,413	0,96
Child-Pugh	298	1,292	1,2 – 1,392	< 0,0001
MELD	304	1,097	1,079 – 1,116	< 0,0001
Acanthocytose	316	2,685	2,016 – 3,577	< 0,0001
Hémoglobine	316	0,904	0,838 – 0,975	0,009
VGM	310	1,015	1,002 – 1,028	0,03
Plaquettes	315	1	1 – 1	0,0008
Leucocytes	315	1	1 – 1	0,0001
TP	314	0,962	0,953 – 0,971	< 0,0001
INR	304	1,592	1,431 – 1,77	< 0,0001
FV	288	0,976	0,968 – 0,984	< 0,0001
Bilirubine totale	315	1,004	1,002 – 1,005	< 0,0001
Bilirubine conjuguée	301	1,003	1,001 – 1,005	< 0,0007
ASAT	315	1,001	0,999 – 1,003	0,26
ALAT	314	0,999	0,997 – 1	0,42
GGT	312	0,998	0,996 – 0,999	0,0008
PAL	315	0,999	0,997 – 1	0,12
Créatinine	315	1,049	1,035 – 1,063	< 0,0001
Natrémie	315	0,984	0,974 – 0,994	0,001
Albumine	300	1,028	1,004 – 1,052	0,002

N = Nombre de patients avec information disponible

Pour l'analyse multivariée, nous avons décidé d'exclure la bilirubine totale et conjuguée, l'albumine, le TP, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique, tous déjà présent dans le score de Child, puis la créatinine et l'INR, présent dans le MELD et enfin l'hémoglobine et le VGM qui sont étroitement corrélés à l'hémolyse induite par l'acanthocytose. Le facteur V étant très proche du TP, celui-ci a été également exclu de l'analyse.

Les deux variables associées à la survie sans transplantation à 6 mois de façon indépendante étaient : le score MELD ($p < 0,0001$) et la présence d'une acanthocytose ($p = 0,01$). Les autres variables n'étaient pas significativement associées à la survie (score de Child-Pugh, leucocytes, plaquettes, GGT et natrémie). (Tableau 3)

Tableau 3 : Survie sans transplantation à 6 mois. Analyse multivariée.

n = 283	RR	IC 95%	p
Child-Pugh	1,066	0,973 – 1,169	0,17
MELD	1,08	1,056 – 1,104	< 0,0001
Acanthocytose	1,557	1,114 – 2,175	0,01
Leucocytes	1	1 – 1	0,14
Plaquettes	1	1 – 1	0,06
GGT	0,999	0,997 – 1	0,07
Natrémie	0,982	0,959 – 1,004	0,11

Après transplantation, la réalisation systématique du frottis n'a mis en évidence d'acanthocytes que chez un seul patient. Chez tous les autres patients, l'acanthocytose disparaissait après transplantation.

Evolution clinico-biologique à 1 mois des patients avec acanthocytose non transplantés.

Nous avons étudié l'évolution clinico-biologique de 71 patients du groupe avec acanthocytose qui n'ont pas été transplantés et pour lesquels les données étaient disponibles à 1 mois. 62 des 156 patients du groupe avec acanthocytose étaient décédés à 1 mois.

On notait une amélioration significative mais modérée à 1 mois du Child, du TP, de la bilirubine totale et de la créatinine. Cependant on ne notait pas de différence concernant l'hémoglobine, le VGM, l'INR, la bilirubine conjuguée, les ASAT, ALAT, GGT, PAL et l'albumine. Les patients ne présentaient pas d'amélioration de la sévérité de l'hépatopathie avec un MELD non significativement différent. (Tableau 4)

Tableau 4 : Evolution clinico-biologique des patients acanthocytes positifs vivants et non transplantés entre J0 et 1 mois.

n = 71	n	J0	1 mois	p
Child	46	10,4 +/- 1,9	9,5 +/- 1,8	0,003
MELD	44	21,4 +/- 5,5	20 +/- 4,6	0,08
Hb	55	8,3 +/- 1,4	8,5 +/- 1,4	0,53
VGM	50	97,9 +/- 9,5	96,2 +/- 11,7	0,37
TP (%)	55	41,9 +/- 14,2	48,6 +/- 15,7	0,0006
INR	46	1,87 +/- 0,6	1,69 +/- 0,5	0,06
Bilirubine totale	56	102,9 +/- 77,7	78,9 +/- 69,1	0,04
Bilirubine conjuguée	50	62,4 +/- 62	51,8 +/- 54,6	0,25
ASAT	53	62,4 +/- 32,9	82,3 +/- 102,6	0,15
ALAT	53	34,2 +/- 26,6	67,2 +/- 142,6	0,10
GGT	52	77 +/- 81,5	82,5 +/- 93	0,63
PAL	50	132,3 +/- 64,1	143 +/- 69,1	0,28
Créatinine	53	10 +/- 6,6	12,2 +/- 10,7	0,08
Albumine	46	32,4 +/- 6,4	33,3 +/- 5,6	0,4

Les résultats sont donnés en moyenne +/- déviation standard de la moyenne (SD)
n = Nombre de patients avec information disponible

Causes de décès des patients non transplantés à 6 mois

147 patients sont morts au total dans les 6 mois sans avoir eu de transplantation hépatique. Parmi ces 147 patients, 83 étaient dans le groupe acanthocytose et 64 le groupe sans acanthocytose. (Tableau 5)

Tableau 5 : Causes de décès des patients non transplantés à 6 mois dans les deux groupes.

Causes de décès	Groupe 1 = Avec acanthocytose n = 83	Groupe 0 = sans acanthocytose n = 64
Hépatique :	40% (n = 33)	38% (n = 24)
- Insuffisance hépatique terminale	19,3% (n = 16)	28,3 % (n = 18)
- SHR	1,3% (n = 1)	3,3% (n = 2)
- Hémorragie digestive sur hypertension portale	12,1% (n = 10)	6,4 % (n = 4)
- EH	7,3% (n = 6)	0 % (n = 0)
Septique	29% (n = 24)	19% (n = 12)
Défaillance multi-viscérale	17% (n = 14)	12,5 % (n = 8)
Cause non connue	5% (n = 4)	16% (n = 10)
Cardiaque	6% (n = 5)	3,2% (n = 2)
Respiratoire	2% (n = 2)	6,3% (n = 4)
Cancer	1% (n = 1)	5% (n = 3)

Les cancers étaient représentés uniquement par le carcinome hépato-cellulaire.

n = Nombre de patients avec information disponible

Dans le groupe acanthocytose, la première cause de décès était en lien avec une origine hépatique dans 40% des cas avec principalement une insuffisance hépatique terminale ou une hémorragie digestive en lien avec l'hypertension portale. La deuxième cause était infectieuse avec principalement des états de choc septique.

Dans le groupe sans acanthocytose les causes étaient similaires mais on retrouvait une proportion moins importante d'hémorragie digestive et d'encéphalopathie hépatique ainsi que de sepsis.

DISCUSSION

Dans ce travail rétrospectif, une acanthocytose significative est identifiée chez environ 50% des patients présentant une cirrhose décompensée. Les patients avec acanthocytose avaient une cirrhose plus sévère avec un score MELD et un score de Child-Pugh plus élevés, ainsi que plus de stigmates d'hémolyse. La présence d'une acanthocytose était un facteur prédictif indépendant de survie sans transplantation et les patients présentant une acanthocytose avaient un risque de décès ou de devoir être transplanté de plus de 80% à 6 mois contre environ 50% en l'absence d'acanthocytose. La force de notre étude est qu'elle est basée sur un nombre important de patients et notamment de patients avec acanthocytose. À notre connaissance, il s'agit de l'étude comprenant le plus de patients ayant une acanthocytose à plus de 1%.

Nous n'avons pas observé de différence significative selon l'étiologie de la cirrhose, notamment celle liée à l'alcool comme démontré précédemment dans l'étude d'Alexopoulou *et al* et Vassiliadis *et al* (7,8). Toutefois, le nombre de patients inclus avec une cirrhose liée à l'alcool était beaucoup plus important que celui des patients atteints d'une autre hépatopathie (plus de 80% quelle que soit la présence ou non d'une acanthocytose), rendant difficile l'identification d'un rôle pronostique de la cause de la cirrhose.

La prévalence de l'acanthocytose est plus élevée que dans les précédentes études (7,8) probablement en lien avec un seuil plus faible de positivité de l'acanthocytose (1% contre 5%) ou encore un dépistage systématique dans notre service lors d'un bilan d'anémie. Le fait que tous les patients inclus soient hospitalisés au moment de l'inclusion ne rend pas compte de la réelle prévalence de l'acanthocytose au cours de la cirrhose. Néanmoins, il est probable qu'environ un patient sur deux présentant une hépatopathie décompensée présente une

acanthocytose à un taux de plus d'1% des hématies. La nature rétrospective du travail et l'absence de quantification précise du pourcentage d'hématies concernées par l'acanthocytose sont des limites du travail qui ne permettent pas de quantification fine de l'importance de l'acanthocytose sur la survie sans transplantation.

Peu d'études ont été publiées sur le sujet. Nos données sont concordantes avec les précédentes études observant, dans l'étude de Vassiliadis, sur 26 patients présentant une acanthocytose, la survie à 3 mois et 1 an était respectivement de 60% et 23% contre 92,3 % et 71,4% dans le groupe sans acanthocytose. Dans le sous-groupe avec un seuil d'acanthocytose > 5% comprenant 9 patients, 7 étaient décédés à 3 mois avec une médiane de survie de 25 jours. 1 seul patient sur les 9 a été transplanté et était en vie à 1 an (7). Dans l'étude menée par Alexopoulou, sur 36 patients présentant une acanthocytose, la survie médiane était de 1,9 mois avec une survie de 33% à 3 mois. Aucun patient n'avait pu être transplanté. (8) Enfin, dans l'étude menée par Sousa *et al*, sur 14 patients avec acanthocytose la survie moyenne sans transplantation était de 34.85 +/- 29.66 jours. 5 patients ont été transplantés.(6)

Dans notre travail, le recours à la transplantation est plus élevé en cas d'acanthocytose, en lien avec une hépatopathie plus sévère : 32,7% des patients avec acanthocytose ont été transplantés dans l'année contre 10,6% dans le groupe sans acanthocytose ($p < 0,0001$). Bien que le score MELD soit plus élevé en cas d'acanthocytose (25 contre 20 à l'inclusion), la présence d'une acanthocytose est un facteur indépendant de survie sans transplantation. D'un point de vue clinique, ceci constitue un argument pour évoquer la question de la transplantation en cas de découverte d'une acanthocytose, en plus du critère classique constitué par le score MELD.

La transplantation hépatique permet la disparition de l'acanthocytose probablement en lien avec la correction des anomalies lipidiques et la diminution de l'hypertension portale. Dans notre étude, sur l'ensemble des patients transplantés avec une acanthocytose, un seul patient présentait toujours une acanthocytose après transplantation. Cette persistance possible des acanthocytes après transplantation hépatique avait été constaté également dans un cas clinique rapporté par Chitalle *et al.* (11) Des études complémentaires doivent être menées pour comprendre les mécanismes de correction de l'acanthocytose. Pour mémoire, plusieurs études ont montré l'absence de correction de l'acanthocytose par la splénectomie, la mise en place d'un TIPS, l'administration intraveineuse de phospholipides ou par traitement per os à base de flunarizine, pentoxifylline ou par cholestyramine. (10–12,14)

Les patients avec acanthocytose non transplantés gardaient une cirrhose décompensée ainsi qu'une anémie. En effet, le MELD restait en moyenne autour 20 et le score de Child-Pugh autour de B9 à C10. L'hémoglobine restait basse, en moyenne, à 8,5 g/dl.

Dans le premier mois de suivi, la moitié des patients avec acanthocytose sont décédés. Les causes de décès étaient principalement en lien avec une origine hépatique dans 40% des cas notamment une insuffisance hépatique terminale (19,3%) mais également un sepsis (29%). Ces causes de décès sont celles retrouvées de façon générale dans la cirrhose. (15) En comparaison avec les patients sans acanthocytose, on observait une part plus importante de sepsis, d'hémorragies digestives et d'encéphalopathie en cas d'acanthocytose. En raison du grand nombre de patients décédés ou transplantés avant le troisième mois, nous n'avons pas fait d'étude de suivi à 3 mois et après.

Dans notre travail nous avons pris en compte le seuil de 1% pour le diagnostic d'acanthocytose qui était le seuil de notre laboratoire. Les études précédentes prenaient en compte un seuil de 5% ou entre 1-4%. Nous avons inclus également les patients pour lesquels la découverte d'acanthocytose se faisait sur le frottis (n = 49) devant une évolution similaire de la survie globale et sans transplantation au groupe avec acanthocytose.

Dans l'étude de Vassiliadis, les analyses de sous-groupe comparant les patients avec une acanthocytose > 5% (n =9) contre ceux qui en présentaient entre 1-4% (n= 17) avaient cirrhose plus sévère (score de Child-Pugh 11 contre 10 et score MELD 30 contre 24), une hémoglobine plus basse avec plus de nécessité de transfusion, une bilirubine plus haute et un bilan de coagulation plus perturbé. Leur survie à 3 mois était moins bonne (2/9 contre 13/16 respectivement, $p = 0,014$) mais il n'existait pas de différence significative à 1 an. On ne retrouvait pas de différences sur l'étiologie de la cirrhose, le sexe et l'âge (7) Dans l'étude d'Alexopoulou, les analyses de sous-groupes comparant les patients ayant entre 5-25% (n=19) et ceux ayant > 25% d'acanthocytes (n = 17) ne trouvaient pas de différences sur le risque de décès. (HR 3,20 vs 3,09) (8). Bien qu'une telle analyse de sous-groupe ne puisse être effectuée sur notre cohorte, nous n'avons pas identifié de différences en termes de survie sans transplantation entre les patients présentant une acanthocytose diagnostiquée sur frottis et ceux présentant une acanthocytose diagnostiquée sur une recherche ciblée.

CONCLUSION :

L'acanthocytose est un événement fréquent au cours de la cirrhose décompensée et est un élément pronostique indépendant de la survie sans transplantation. Son dépistage systématique devrait être proposé à tout patient cirrhotique notamment en cas de stigmata d'hémolyse ou d'anémie. En raison d'un risque de mortalité ou de recours à la transplantation de plus de 80% à 6 mois, la mise en évidence d'une acanthocytose doit faire évoquer la possibilité d'une transplantation rapide, en association aux scores pronostiques usuels.

REFERENCES :

1. Perrin J, Georges A, Morali A, Vigneron C, Lecompte T, Lesesve JF. Acanthocytes et hypocholestérolémie. *Annales de Biologie Clinique*. 1 sept 2008;66(5):569-72.
2. Wong P. A basis of the acanthocytosis in inherited and acquired disorders. *Med Hypotheses*. 2004;62(6):966-9.
3. Duhamel G, Forgez P, Nalpas B, Berthelot P, Chapman MJ. Spur cells in patients with alcoholic liver cirrhosis are associated with reduced plasma levels of apoA-II, HDL3, and LDL. *J Lipid Res*. déc 1983;24(12):1612-25.
4. Cooper RA, Durocher JR, Leslie MH. Decreased fluidity of red cell membrane lipids in abetalipoproteinemia. *J Clin Invest*. juill 1977;60(1):115-21.
5. Allen DW, Manning N. Cholesterol-loading of membranes of normal erythrocytes inhibits phospholipid repair and arachidonoyl-CoA:1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine acyl transferase. A model of spur cell anemia. *Blood*. 15 avr 1996;87(8):3489-93.
6. Sousa JM, Giraldez A, Blas JMD, Diaz C, Pareja F, Serrano J, et al. Spur cell anaemia in hepatic cirrhosis: incidence, prognosis and reversibility after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2002;36:64.
7. Vassiliadis T, Mpoumponaris A, Vakalopoulou S, Giouleme O, Gkissakis D, Grammatikos N, et al. Spur cells and spur cell anemia in hospitalized patients with advanced liver disease: Incidence and correlation with disease severity and survival. *Hepatol Res*. févr 2010;40(2):161-70.
8. Alexopoulou A, Vasilieva L, Kanellopoulou T, Pouriki S, Soultati A, Dourakis SP. Presence of spur cells as a highly predictive factor of mortality in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2014;29(4):830-4.
9. Sundaram V, Al-Osaimi AMS, Lewis JJ, Lisman T, Caldwell SH. Severe Prolongation of the INR in Spur Cell Anemia of Cirrhosis: True-True and Related? *Dig Dis Sci*. 1 juill 2006;51(7):1203-5.
10. Malik P, Bogetti D, Sileri P, Testa G, Blumenthal SA, Wiley TE, et al. Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis: cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failure. *Int Surg*. déc 2002;87(4):201-4.
11. Chitale AA, Sterling RK, Post AB, Silver BJ, Mulligan DC, Schulak JA. Resolution of spur cell anemia with liver transplantation: a case report and review of the literature. *Transplantation*. 15 avr 1998;65(7):993-5.
12. Salvioli G, Rioli G, Lugli R, Salati R. Membrane lipid composition of red blood cells in liver disease: regression of spur cell anaemia after infusion of polyunsaturated phosphatidylcholine. *Gut*. sept 1978;19(9):844-50.
13. Fossaluzza V, Rossi P. Flunarizine treatment for spur cell anaemia. *Br J Haematol*. déc 1983;55(4):715-7.
14. Aihara K, Azuma H, Ikeda Y, Akaike M, Abe M, Sugihara T, et al. Successful combination therapy--flunarizine, pentoxifylline, and cholestyramine--for spur cell anemia. *Int J Hematol*. avr 2001;73(3):351-5.
15. Kim HY, Kim CW, Choi JY, Lee CD, Lee SH, Kim MY, et al. Complications Requiring Hospital Admission and Causes of In-Hospital Death over Time in Alcoholic and Nonalcoholic Cirrhosis Patients. *Gut Liver*. janv 2016;10(1):95-100.

AUTEURE : Nom : PAHUL

Prénom : Maud

Date de soutenance : Le 27 septembre 2022

Titre de la thèse : Rôle pronostique de l'acanthocytose au cours de la cirrhose décompensée : étude observationnelle monocentrique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Hépatologie

DES + FST/option : Hépto-gastro-entérologie.

Mots-clés : Cirrhose, acanthocyte, transplantation hépatique

Contexte : L'acanthocytose est une modification de la membrane des hématies associée à la cirrhose sévère et entraînant une hémolyse. Il a été suggéré que l'acanthocytose était associée à la survie des patients cirrhotiques. La transplantation permet à la fois de prendre en charge les hépatopathies sévères et permet la disparition de l'acanthocytose. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de l'acanthocytose sur la survie globale et sans transplantation.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur 316 patients inclus d'avril 2011 à mai 2020 présentant une cirrhose et pour qui une recherche d'acanthocytose était effectuée. Les données des patients et leur devenir ont été recueillis à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Résultats : 316 patients ont été inclus dont 156 avaient une acanthocytose. Les patients avec acanthocytose présentaient une hépatopathie plus sévère avec un score de MELD et de CHILD plus élevé ($p < 0,00001$) et des stigmates plus importants d'hémolyse.

La mortalité globale et sans transplantation à 6 mois était plus importante dans le groupe avec acanthocytose (respectivement, $p < 0,0001$ et $p < 0,00001$)

En analyse multivariée, la présence d'une acanthocytose était un facteur de risque indépendant de mortalité sans transplantation à 6 mois. ($RR = 1,557$, $p = 0,01$). Les patients présentant une acanthocytose et non transplantés gardaient une hépatopathie sévère à 1 mois avec un MELD restant élevé (J0 : 21,4 +/- 5,5 vs M1 : 20 +/- 4,6, $p = 0,08$). Les deux causes principales de mortalité des patients porteurs d'une acanthocytose non transplantés étaient l'insuffisance hépatique terminale et le sepsis.

Conclusion : La présence d'une acanthocytose est un élément pronostique indépendant de mortalité au cours de la cirrhose décompensée. Son dépistage systématique devrait être proposé à tout patient cirrhotique notamment en cas de stigmate d'hémolyse, d'anémie ou de décompensation de la cirrhose.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Professeur Sébastien DHARANCY, Docteur Elise LEMAITRE, Docteur Gauthier DECOOL

Directeur de thèse : Professeur Alexandre LOUVET