

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ANÉMIE DANS LA CIRRHOSE ÉTHYLIQUE

DELMOTTE V (1), FOIDART P (2), DE VOEGHT A (3), LEJEUNE M (4), DELWAIDE J (5)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une patiente de 62 ans atteinte d'une cirrhose éthylique de stade Child-Pugh C associée à une anémie macrocytaire sévère, réfractaire aux transfusions itératives et au sevrage. Après avoir exclu les étiologies hémorragiques, carenciales et sidéroblastiques, une anémie hémolytique (AH) est suspectée. La réalisation d'un frottis sanguin a permis le diagnostic d'une anémie hémolytique à acanthocytes. L'opportunité nous est donnée de discuter de l'anémie chez le patient cirrhotique alcoolique, complication fréquente recouvrant un large spectre de gravité et pouvant menacer la survie. Elle peut être multifactorielle : hémorragie aiguë, dilution, hémolyse (dans le cas particulier, liée à une acanthocytose), insuffisance médullaire par toxicité directe de l'alcool, malnutrition, carence martiale, déficit en vitamine B9 ou B12, inflammation chronique, séquestration splénique induite par l'hypertension portale...

MOTS-CLÉS : Cirrhose alcoolique - Anémie - Hémolyse - Acanthocytes

DIAGNOSIS OF ANEMIA ASSOCIATED WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS

SUMMARY : We report here the case of a 62-year-old patient with Child-Pugh stage C ethylic cirrhosis associated with severe macrocytic anaemia, refractory to iterative transfusions and withdrawal. After a haemorrhagic, deficiency-related, or sideroblastic etiology was ruled out, haemolytic anaemia was suspected. A blood smear allowed diagnosis of haemolytic anaemia with acanthocytes. This offers the opportunity to discuss anaemia in patients with alcoholic cirrhosis, a frequent complication spanning a broad severity range and having the potential to be life-threatening. Its origin can be multifactorial : acute haemorrhage, dilution, haemolysis (here due to acanthocytosis), marrow insufficiency caused by direct alcohol toxicity, malnutrition, iron deficiency, vitamin B9 or B12 deficiency, chronic inflammation, splenic sequestration induced by portal hypertension...

KEYWORDS : Alcoholic cirrhosis - Anaemia - Hemolysis - Acanthocytes

INTRODUCTION

La cirrhose hépatique est une maladie chronique dont les causes les plus fréquentes sont l'éthylisme (50 à 75 % des cas) et les hépatites B et C. Cette pathologie multisystémique est potentiellement létale, principalement par trois entités souvent imbriquées : l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypertension portale (HTP) et le cancer (1). L'anémie est une complication fréquente de la cirrhose au diagnostic étiologique complexe de par son caractère multifactoriel et par le manque de spécificité des examens biologiques usuels au cours des cirrhoses éthyliques. Cependant, cette recherche étiologique s'avère primordiale lorsqu'elle conduit à objectiver une entité nosologique au pronostic péjoratif (2). Le cas présenté d'une cirrhose alcoolique compliquée d'une anémie à acanthocytes, forme acquise de pathologie corpusculaire de la membrane érythrocytaire à l'origine d'une hémolyse massive, illustre l'importance de cette démarche

diagnostique. Sa présence correspond à un facteur péjoratif de la maladie hépatique nécessitant une transplantation (3).

PRÉSENTATION DU CAS

Madame X, 62 ans, est admise aux urgences pour ictère franc et asthénie. Elle ne présente aucune autre plainte ni aucune notion d'hémorragie macroscopique. Il existe des antécédents d'hypertension artérielle, d'hémorroïdes internes ligaturées, d'hépatomégalie stéatosique et une consommation alcoolique active (6 verres de vin/jour depuis plusieurs années). *L'examen clinique* objective un souffle systolique aortique et mitral à 2/6, un abdomen pléthorique indolore et mat à la palpation (suspicion d'ascite). *La biologie initiale* révèle une anémie macrocytaire sévère à 6,3 g/dl d'hémoglobine (Hb) avec un volume globulaire moyen (VGM) à 113 femtolitres (fl), une thrombopénie (120.103 plaquettes/mm³), une hyperammonémie (81,5 µmol/l), une hypoalbuminémie (32 g/l) et une hypoprotéïnémie modérée (60 g/l). Le bilan martial est altéré : taux de fer abaissé à 9,4 µmol/l, transferrine < 2 g/l, coefficient de saturation de la transferrine à 0,3 et ferritine à 20 µg/l. La vitamine B12 est dans les normes, mais une carence en acide folique est retrouvée et une substitution par Folavit® 4 mg/jour est instaurée. Le bilan hépatique montre une cholestase et une cytolyse orientant vers une imprégnation éthylique : bili-

(1) Assistant, Service de Médecine Interne, CHU Liège, Belgique.

(2) Assistant, Service d'Oncologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(3) Assistant, (4) Médecin spécialiste, Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(5) Médecin spécialiste, Service de Gastro-Entérologie et Hépatologie, CHU Liège, Belgique.

rubine totale à 5 mg/dl, LDH à 564 U/l, γ GT à 73 U/l, dissociation TGO-TGP avec TGO majorés à 60 U/l. Les phosphatases alcalines, l'urée, la créatinine et la fonction rénale s'avèrent normales. L'hospitalisation mettra en évidence une hypercholestérolémie totale (y compris cholestérol LDL), une hypertriglycéridémie, une positivité modérée de l'alpha-foetoprotéine (9,7 μ g/l), une hypergammaglobulinémie avec hausse des IgA, une immunité vaccinale pour l'hépatite B. Enfin, des taux d'anticorps anti-mitochondries positifs à 1/320 évoquent la possibilité d'une cirrhose biliaire primitive, justifiant un traitement par Ursofalk® 250 mg 2x/jour. Le groupe sanguin est A+.

Au vu de l'anémie et du bilan hépatique altéré, les examens complémentaires suivants sont réalisés :

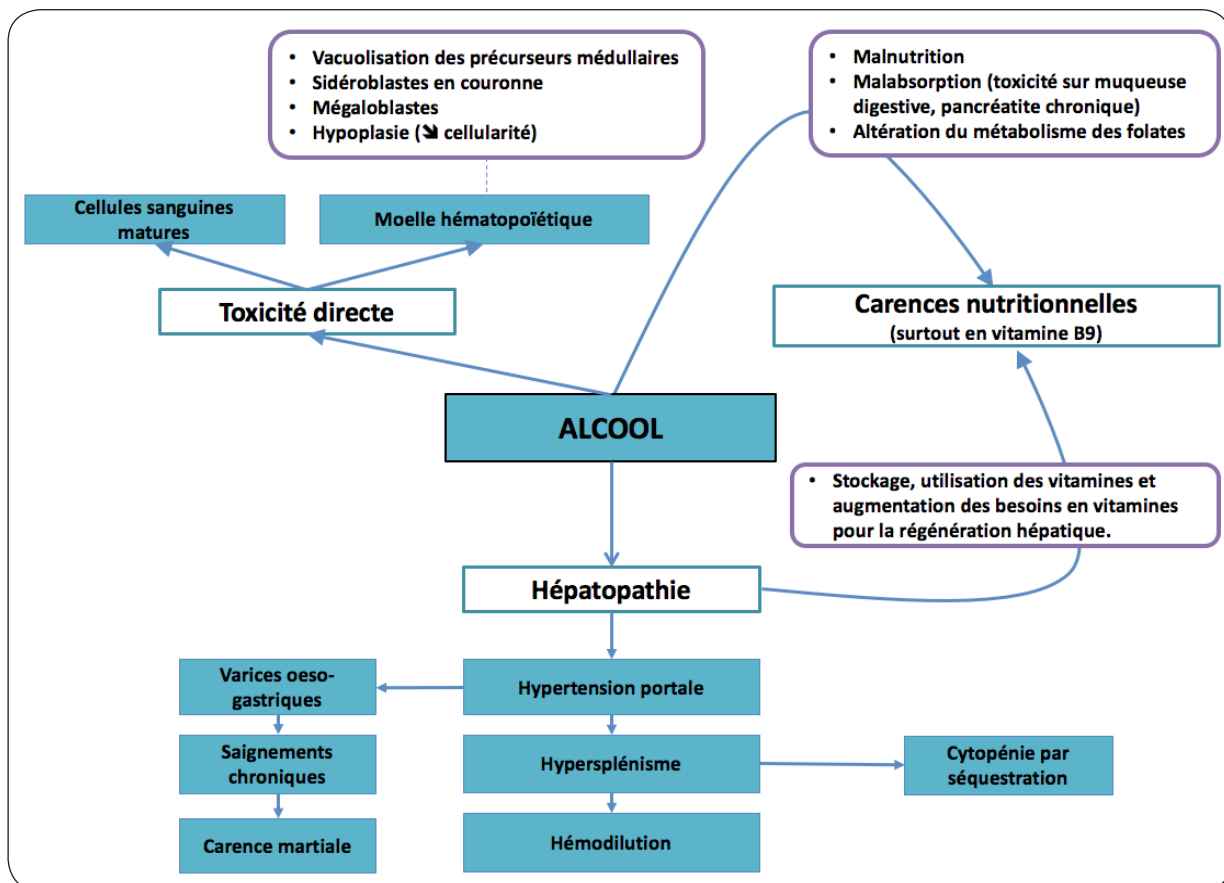
- *CT scanner abdominal* : dysmorphisme cirrhotique avec hypertrophie du foie gauche et du lobe caudé, splénomégalie, pas de dilatation des voies biliaires et ascite en quantité modérée;

- *IRM hépatique* : stéatose hépatique avec rehaussement hépatique hétérogène;

- *gastro- et colonoscopie totale* : varices oesophagiennes de grade I, pétéchies de la muqueuse antrale et congestion hémorroïdaire sur HTP, micropolype sessile caecal correspondant à un adénome tubuleux en dysplasie de bas grade.

Les hypothèses étiologiques de l'anémie sont alors l'hémorragie gastrique à bas bruit sur muqueuse antrale friable et ectasie vasculaire, l'hypersplénisme et la maladie hémorroïdaire. La patiente rentre au domicile, moyennant des transfusions itératives toutes les 3 à 6 semaines, et interrompt toute prise alcoolique. Au cours des mois suivants, Madame X présente une encéphalopathie hépatique avec «flapping tremor» justifiant un traitement par Biférial® 30 ml 2x/jour ainsi que des besoins transfusionnels croissants. L'anémie n'est ni corrigée par le sevrage, ni par la prise de Folavit®. Une altération du bilan de coagulation apparaît et l'hyperbilirubinémie s'aggrave pour atteindre des taux de 10

Figure 1. Caractère multifactoriel des complications hématologiques de la consommation éthylique : généralités (4, 5, 9).



mg/dl, avec une nette prédominance de la fraction indirecte. Cette majoration, combinée à une négativation des anticorps anti-mitochondries, incite à exclure la cirrhose biliaire primitive, à arrêter l'Ursofalk® et à évoquer de nouvelles étiologies de l'hyperbilirubinémie. Des scores de Child-Pugh (C 11) et de MELD (score = 23) sont établis. Face à ce déclin clinique et biologique, il devient urgent de déterminer l'étiologie de l'anémie et de l'hyperbilirubinémie. La mise en évidence d'une haptoglobine effondrée (< 8 mg/l) et d'une réticulocytose élevée ($137.10^3/\text{mm}^3$) oriente vers une anémie hémolytique (AH). Le test de Coombs est négatif et une ponction de moelle permet d'écartier une myélodysplasie. En revanche, le frottis sanguin conclut à la présence de 60 % d'acanthocytes, érythrocytes tronqués à haut risque d'hémolyse massive : le diagnostic d'*acanthocytose secondaire à la cirrhose est posé*. Ce tableau, gage d'un pronostic vital très sombre, impose une transplantation hépatique. La patiente est actuellement sur liste d'attente Euro-Transplant.

DISCUSSION

PIÈGES DIAGNOSTIQUES DES ANÉMIES CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE ALCOOLIQUE

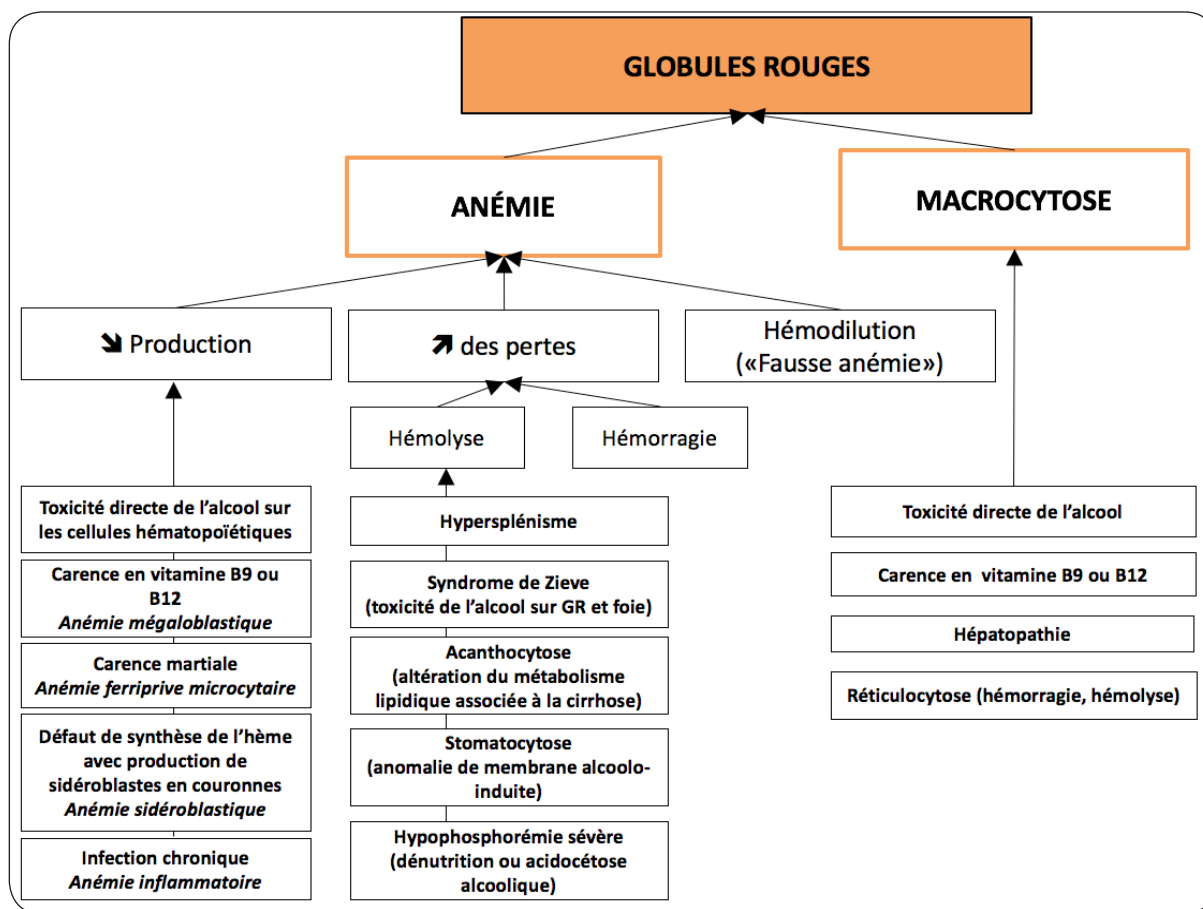
La consommation chronique d'alcool peut entraîner de nombreuses anomalies somatiques (4), dont divers troubles hématologiques (5) (Figure 1), dans notre cas, une anémie (Figure 2). Considérant chez la femme un seuil de 12 g/dl d'Hb, l'anémie est retrouvée dans 70 % des cirrhoses alcooliques et résulte de multiples facteurs : dilution, hémolyse, insuffisance médullaire par toxicité directe de l'alcool, malnutrition avec carence en vitamine B9 ou B12, carence en fer, séquestration splénique induite par l'HTP (2, 3). Établir son diagnostic étiologique requiert une conduite systématisée. Chez le patient cirrhotique alcoolique, ce raisonnement est compliqué par l'intrication des mécanismes physiopathologiques et la perte de spécificité des examens biologiques liée à l'atteinte hépatique et/ou l'intoxication éthylique (Figures 1 et 2). Ainsi, le VGM est augmenté à 95 - 105 fl suite à la toxicité directe de l'alcool sur les érythroblastes, l'indice de production des réticulocytes est faussé par l'insuffisance médullaire alcoolique induite entravant la différenciation entre anémies régénératives et agénératives, le taux d'haptoglobine est abaissé chez le sujet cirrhotique par défaut de synthèse hépatique et

perd sa spécificité dans le diagnostic de l'AH. En outre, au cours de la cirrhose (surtout alcoolique), le bilan martial est biaisé (Figure 3) : la ferritinémie augmente, la synthèse hépatique de transferrine est moindre et son coefficient de saturation est accru. On doit suspecter une carence martiale face à une ferritinémie dans les valeurs basses de la norme et/ou une transferrinémie basse avec un coefficient de saturation dans les valeurs basses de la norme. Dès lors, l'analyse de la morphologie des érythrocytes au frottis sanguin s'avère très utile pour le diagnostic des anémies hémolytiques (2, 6). Les phénomènes de dilution et de séquestration splénique associés à la cirrhose peuvent donner de fausses anémies ou aggraver une anémie. L'insuffisance médullaire directement induite par l'alcool et les carences vitaminiques associées contribuent aussi à l'anémie. Ces mécanismes participent à l'«anémie simple et commune du cirrhotique», généralement modérée (Hb > 10 g/dl chez la femme), qui doit rester un diagnostic d'exclusion (2) (Figures 1 et 2).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES ANÉMIES CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE ALCOOLIQUE

Les pièges diagnostiques posés, nous entamons le *diagnostic étiologique de l'anémie chez le patient cirrhotique alcoolique*. Ici, l'hémorragie digestive aiguë, principale cause de mortalité, est écartée sur base du bilan endoscopique. Viennent ensuite les examens biologiques. Le VGM, premier paramètre clé, permet de définir le caractère normocytaire (VGM 800-100 fl), macrocytaire (VGM > 100 fl) ou microcytaire (VGM < 80 fl) de l'anémie, orientant les explorations ultérieures (7). Dans notre cas, l'anémie est macrocytaire. Le VGM fortement majoré à 113 fl et l'absence de régression à l'arrêt de la consommation orientent vers une vraie macrocytose et non vers une «macrocytose simple des alcooliques». Il faut alors *mesurer les taux de réticulocytes*, deux fois plus importants que les érythrocytes normaux. Des taux élevés témoignent d'une intense régénération médullaire, tandis que de faibles taux traduisent une érythropoïèse inefficace justifiant une évaluation du niveau sanguin des vitamines B9 (acide folique) et B12 (cobalamine) (7). Le plus souvent, les taux de vitamine B12 sont élevés dans la cirrhose alcoolique, suite à la diminution de captation hépatique du complexe transcobalamine-cobalamine et la perturbation du cycle entéro-hépatique de la vitamine B12 liée à l'alcool (2, 8).

Figure 2. Impacts de la consommation éthylique et de la cirrhose éthylique sur les érythrocytes (5, 9).



L'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B9 est importante à exclure car elle est facilement réversible, mais potentiellement dangereuse en l'absence de traitement (5). Ce déficit résulte de l'alcoolisme, à l'origine de carences alimentaires, de malabsorption jéjunale et d'interférence dans le métabolisme des folates (2). Il entraîne une altération de la synthèse d'ADN, empêchant la division correcte des précurseurs érythrocytaires et générant de volumineux érythrocytes responsables d'une franche macrocytose. L'anémie est agénérative et caractérisée par la présence de macro-ovalocytes (larges érythrocytes ovales, retrouvés au frottis de sang en cas d'anémie mégalo-blastique avec érythropoïèse inefficace) et/ou de polynucléaires neutrophiles segmentés sur le frottis sanguin, de stigmates d'hémolyse et de destruction intramédullaire (taux de LDH et bilirubine indirecte augmentés) et de taux de folates sériques et érythrocytaires bas (2, 7).

L'étiologie carencielle exclue, le diagnostic d'anémie sidéroblastique acquise d'origine

idiopathique (syndrome myélodysplasique) ou secondaire à un facteur toxique doit être envisagé (5). Sa place, mal évaluée dans la cirrhose, est bien connue dans l'anémie de l'alcoolique : un myélogramme évocateur (sidéroblastes en couronnes, larges érythroblastes chargés en fer dont les mitochondries sont disposées en couronne autour du noyau) est retrouvé dans 25 % des cas. L'anémie viendrait de l'inhibition par l'alcool du pyridoxal phosphate, métabolite de la vitamine B6 intervenant dans la synthèse de l'hème (2, 9). Dans notre cas, la conjonction d'un haut VGM et de taux élevés de réticulocytes oriente vers l'AH. Ceci est renforcé par l'inefficacité du Folavit®, l'absence d'argument cytologique en faveur d'une anémie mégalo-blastique et la ponction de moelle excluant l'anémie sidéroblastique.

Le caractère brutal de l'anémie, l'ictère et l'absence de saignement doivent faire suspecter l'AH. Son diagnostic repose normalement sur l'augmentation plasmatique de la bilirubine non conjuguée et du taux de LDH et sur la

Figure 3. Impacts de la consommation éthylique et de la cirrhose éthylique sur le métabolisme du fer (4, 5, 9).

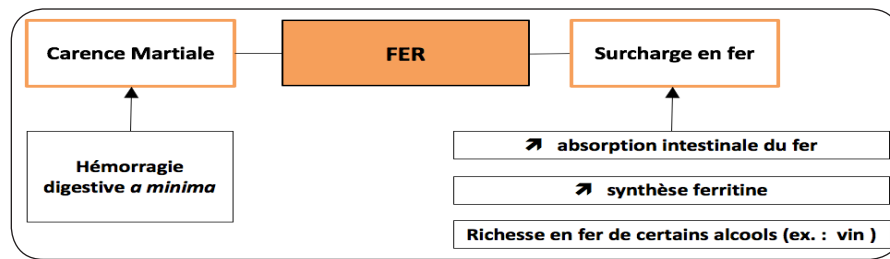
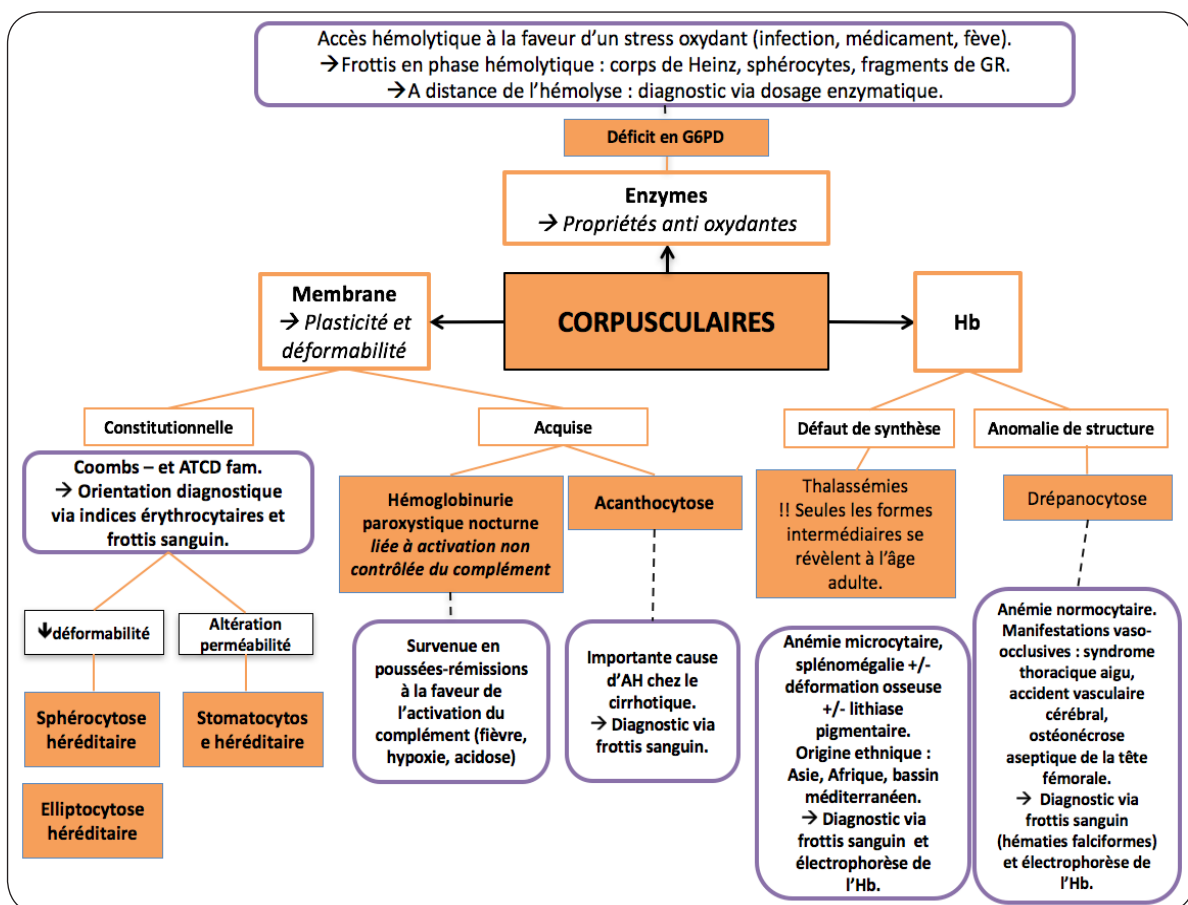


Figure 4a. Principales causes d'anémie hémolytique chez l'adulte (Partie 1) (10).



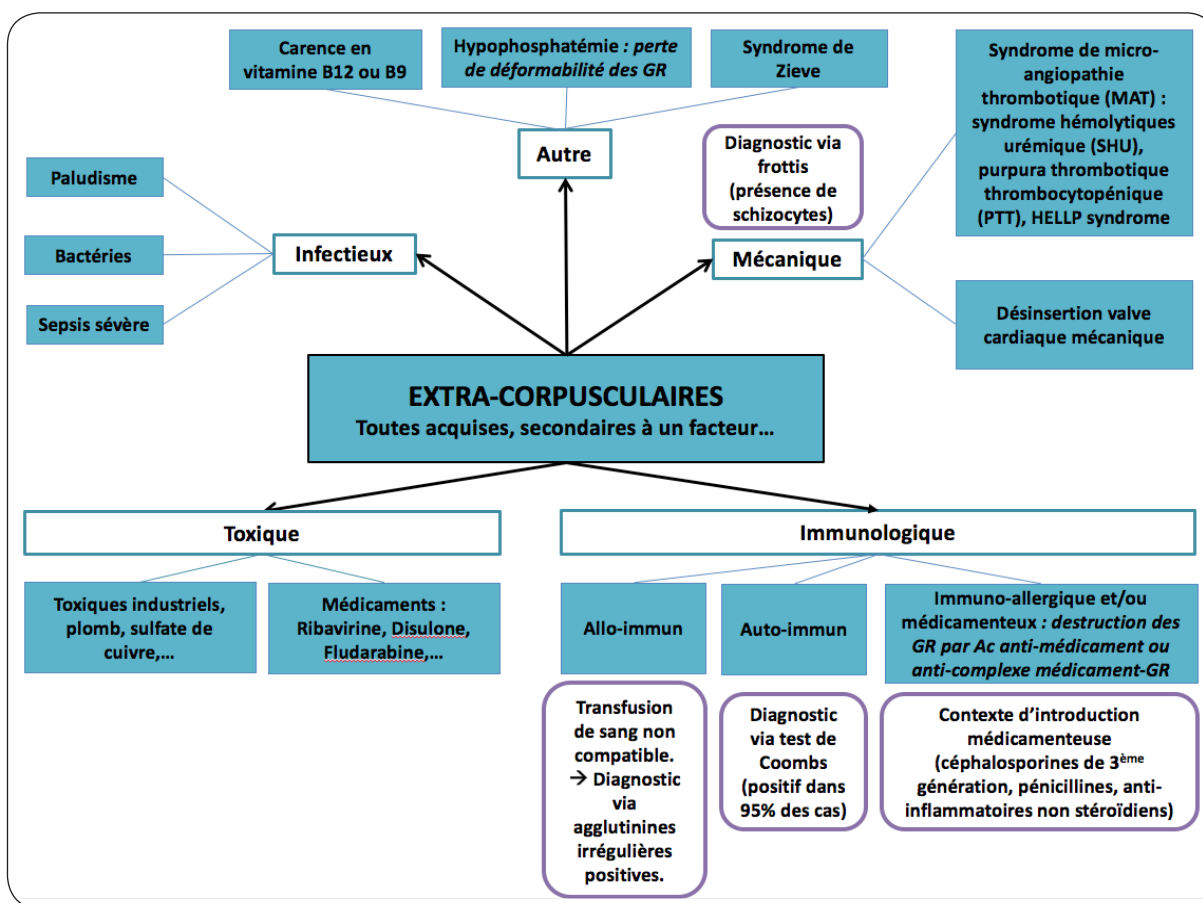
consommation de l'haptoglobine, signant une hémolyse intravasculaire (7, 10). Néanmoins, au vu des pièges diagnostiques sus-cités, le frottis sanguin est recommandé chez le patient cirrhotique alcoolique (2), chez qui l'hémolyse relève de plusieurs étiologies (négativité du test de Coombs dans notre cas) : hypersplénisme (hémolyse latente et séquestration splénique avec formation de sphérocytes), pathologies corpusculaires acquises (dont l'une des plus sévères est l'acanthocytose) (10),

microangiopathie thrombotique (schizocytes > 5 %), hypophosphorémie profonde lors de l'acidocétose alcoolique ou du syndrome de renutrition ou agglutination des érythrocytes du groupe A en présence du récepteur soluble de l'asialoglycoprotéine (2) (Figures 4a et 4b).

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE À ACANTHOCYTES

Les acanthocytes sont de larges érythrocytes spiculés et irréguliers résultant de l'augmentation

Figure 4b. Principales causes d'anémie hémolytique chez l'adulte (Partie 2) (10).



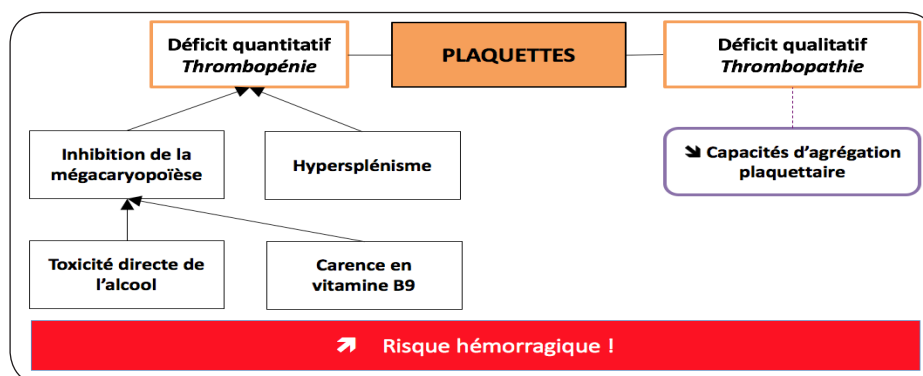
au sein de leur membrane du ratio cholestérol libre/phospholipides (2, 3, 6). Cette particularité réduit leur fluidité et les prédispose à la séquestration-destruction splénique et à l'hémolyse (3, 11-12). L'acanthocytose est observée en cas de cirrhose, d'anorexie mentale, de dysthyroïdie, de brûlures étendues et dans certaines maladies héréditaires (3, 6). La cirrhose résulte en une moindre production d'apolipoprotéine A1. Or, cette dernière est présente dans la membrane des HDL où elle active la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT), enzyme assurant l'estérification du cholestérol et son internalisation dans le cytoplasme du HDL. Dès lors, les taux plasmatiques en cholestérol libre s'élèvent, alors que la cirrhose conduit également à une moindre production de phospholipides. La composition membranaire des érythrocytes s'en trouve perturbée avec un excès du rapport cholestérol/phospholipides (3,12-16).

L'anémie est sévère et réfractaire aux transfusions : les érythrocytes acquièrent la morphologie tronquée, suggérant la présence de facteurs plasmatiques induisant la transformation en acanthocytes (4, 13, 17-18). La hausse

de cholestérol membranaire touche aussi les plaquettes, altérant le bilan biologique de coagulation (3) (Figure 5). Le diagnostic d'anémie repose sur la mise en évidence d'acanthocytes sur le frottis sanguin (2-4, 19) où il convient de les distinguer des échinocytes (érythrocytes spiculés en crochets, le plus souvent de signification banale).

Le principal diagnostic différentiel de l'anémie est le syndrome de Zieve, complication de l'alcoolisme chronique (et non de la cirrhose), caractérisée par la triade «ictère - dyslipidémie - AH». On le différencie de l'acanthocytose par le côté transitoire de son anémie (liée à l'effet toxique de l'alcool), l'absence de déformation des érythrocytes au frottis, les taux plasmatiques de lipoprotéines élevés et la présence de douleurs abdominales avec fièvre (3, 20).

L'acanthocytose survient à un stade très avancé de la maladie cirrhotique et constitue un facteur de gravité majeur (2, 19). Elle est systématiquement accompagnée d'une anémie quand le taux d'acanthocytes $\geq 5\%$: le taux de survie à 3 mois dépasse alors à peine 20 %.

Figure 5. Impacts de la consommation éthylique et de la cirrhose éthylique sur les plaquettes (5, 9).

Ainsi, la présence de $\geq 5\%$ d'acanthocytes et/ou d'une AH est associée à un pronostic médiocre, imposant une transplantation hépatique (3). Seule la greffe permet une réversibilité totale de l'anémie avec normalisation du frottis sanguin à 6 mois (21), voire à 6 jours dans certains cas! (20). Comme l'anémie persiste chez les patients ayant bénéficié de la mise en place d'un shunt porto-systémique (TIPS) avec régression de l'HTP, l'hypothèse première de cette réversibilité est l'amélioration du métabolisme lipidique (3, 13). La splénectomie est associée à une haute mortalité chez les patients cirrhotiques et est à proscrire (3). Dans l'attente d'un greffon disponible, une thérapie non invasive combinant flunazirine (antagoniste calcique sélectif empêchant l'entrée du calcium en intracellulaire), pentoxifylline (chélateur calcique capable de réduire le taux de calcium intracellulaire), et cholestyramine (chélateur de sels biliaires à visée hypocholestérolémiante) permet une régression de l'anémie et des besoins transfusionnels : elle est basée sur le constat que l'excès de cholestérol membranaire entraîne une majoration du calcium intracellulaire à l'origine de la rigidification de l'érythrocyte et son hémolyse (13, 18).

CONCLUSION

Le diagnostic étiologique d'une anémie chez le patient cirrhotique éthylique est indispensable car il peut mener à des entités menaçant le pronostic. La détermination du VGM, en tenant compte de la macrocytose sous-jacente à l'éthylisme chronique, offre une première orientation. Certains piliers diagnostiques biologiques sont altérés suite à l'atteinte hépatique et/ou l'intoxication éthylique. Un frottis sanguin se révèle utile : il permet d'identifier des érythrocytes tronqués, potentiellement associés à une pathologie

corpusculaire acquise dont la plus sévère est l'acanthocytose. La présence de cette dernière, dans un contexte de cirrhose, signe une maladie avancée de mauvais pronostic nécessitant une transplantation hépatique. Sa genèse implique un déséquilibre du ratio cholestérol/phospholipides au sein de la membrane érythrocytaire. Cette configuration prédispose à une AH sévère ne cédant pas aux transfusions quand le taux d'acanthocytes $\geq 5\%$. En attendant la disponibilité d'un greffon, une thérapie combinée par flunazirine, pentoxifylline et cholestyramine permet de réduire les besoins transfusionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Faculté de médecine Pierre & Marie Curie. (2002). Objectifs en Hépatogastro-entérologie : Foie et voies biliaires. En ligne: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.6.8.html#ID-339> consulté le 15 février 2018.
2. Bladé JS, Desramé J, Corberand D, et al.— Diagnostic des anémies au cours de cirrhoses alcooliques. *Rev Med Int*, 2007, **28**, 756-765.
3. Vassiliadis T, Mpoumponaris A, Vakalopoulou S, 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*, 2010, **40**, 161-170.
4. Paquot N, De Flines J, Scheen AJ.— L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 272-280.
5. Houot R. Alcool et complications hématologiques. En ligne : <http://docplayer.fr/20938584-Alcool-et-complications-hematologiques-dr-roch-houot-hematologie-clinique-chu-de-rennes.html> consulté le 15 février 2018.
6. Tazi I, Nafil H, Boufarissi F, et al.— Acanthocytose révélant une cirrhose éthylique. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2011, **69**, 740-741.
7. Kujovich J.— Evaluation of anemia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2016, **43**, 247-264.

8. Cosma Roachat M, Vollenweider P, Waeber G.— Hypervitaminémie B12 : implications cliniques et prise en charge. *Rev Med Suisse*, 2012, **7**, 2072-2077.
9. Schrier L. (2017). Hematologic complications of alcohol use. En ligne : https://www.uptodate.com/contents/hematologic-complications-of-alcohol-use?search=hemolytic%20complications%20of%20alcohol%20use&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 consulté le 15 février 2018.
10. Lousteau V, Guillaud C, Garçon L, et al.— Anémie hémolytique chez l'adulte : principales causes et démarche diagnostique. *Presse Med*, 2011, **40**, 470-485.
11. Mentzer W. (2017). Causes of spiculated (echinocytes and acanthocytes) and target cells. En ligne : https://www.uptodate.com/contents/causes-of-spiculated-cells-echinocytes-and-acanthocytes-and-target-cells?search=causes%20of%20spiculated%20cells&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 consulté le 15 février 2018.
12. Martin M, Lesesve JF.— Intérêt de la détermination des anomalies érythrocytaires au cours des hépatopathies : acanthocytose associée à une cirrhose biliaire primitive. *Hegel*, 2012, **2**, 21-23.
13. Privitera G, Meli G.— An unusual cause of anemia in cirrhosis : spur cell anemia, a case report with review of literature. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, **9**, 335-339.
14. Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, et al.— Abnormalities of lipoprotein level in liver cirrhoses : clinical relevance. *Dig Dis Sci*, 2018, **63**, 16.
15. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, et al.— The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. *Clin Exp Med*, 2014, **14**, 417-421.
16. Morse E.— Mechanisms of hemolysis in liver disease. *Ann Clin Lab Sci*, 1990, **20**, 169-174.
17. Partain D, Perez Botero J, Shi M, et al.— Spur cell in the setting of progressive liver allograft failure. *Am J Hematol*, 2016, **91**, 1061.
18. Aihara K, Azuma H, Ikeda Y, et al.— Successful combination therapy – Flunarizine, pentoxifylline and cholestyramine – for spur cell anemia. *Int J Hematol*, 2001, **73**, 351-355.
19. Martin M, de Las Haras D.— Spur-cell anemia in a patient with cirrhosis. *J Hepatol*, 2004, **41**, 167.
20. Shah R, Patel A, John S.— Spur cell anemia in end-stage liver disease: a zebra! *Am J Emerg Med*, 2014, **32**, 944.e3-944.e4.
21. Gerber B, Stussi G.— Reversibility of spur cell anemia. *Blood*, 2011, **118**, 4304.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr V. Delmotte, Service de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.
Email : Val.delmotte@student.ulg.ac.be