

# Comprendre le PTI

Informations destinées aux patients sur la thrombopénie auto-immune (PTI)

**AMGEN Switzerland AG remercie chaleureusement le Docteur Axel Rüfer pour son assistance médicale sur le PTI lors de la rédaction de cette brochure.**

Les contenus, indications, informations et images de cette brochure („comprendre le PTI“) sont destinées exclusivement aux personnes vivant en Suisse. Toute information en rapport direct ou indirect avec la santé, les aspects des maladies, les questions d'ordre médical ou les options thérapeutiques y figurant ne remplacent aucunement les recommandations ou les directives d'un médecin.

La mise en page de cette brochure d'information, les graphiques et images, la collection et les contributions individuelles sont protégées par le droit d'auteur (© 2010).

Tous droits réservés. AMGEN Switzerland AG, 2010.

**AMGEN**<sup>®</sup>  
Oncology

AMGEN SWITZERLAND AG  
Zählerweg 6  
Postfach 1459  
6301 Zug  
www.amgen.ch

©07.2010 AMGEN SWITZERLAND AG  
NPO-CH-018-2010 / 08/10



# Qu'est-ce que le PTI?

## Chère patiente, cher patient

Ces informations de cette brochure sur la **thrombopénie auto-immune** (aussi nommée purpura thrombopénique idiopathique **(PTI)** auto-immun) sont destinées à vous apporter une vue d'ensemble sur les caractéristiques de cette maladie. Elle ne saurait en aucun cas remplacer le contact avec le médecin qui a votre confiance mais peut contribuer à vous aider à trouver des réponses à vos questions.

Le PTI a été décrit pour la première fois par le médecin allemand Paul Gottlieb Werlhof (1699 – 1767). Il s'agit d'une **maladie auto-immune**, c'est-à-dire d'une maladie au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque une partie du corps alors qu'elle est en bonne santé, dans le cas particulier les plaquettes sanguines (thrombocytes).

Lors d'un PTI, le système immunitaire de l'organisme produit par erreur des anticorps dirigés contre ses propres **thrombocytes**. Les raisons exactes pour lesquelles ces anticorps sont formés restent floues.<sup>1,2</sup> Les thrombocytes chargés d'autoanticorps sont reconnus par des cellules de la rate et détruits en excès. De plus, la production des thrombocytes par leurs cellules mères dans la moelle osseuse, les **mégacaryocytes**, est altérée. Ceci peut entraîner une diminution de la production de thrombocytes.<sup>1</sup>

Par conséquent, l'effet des anticorps conduit à un manque de thrombocytes, alors que ceux-ci jouent un rôle important dans la coagulation sanguine. En cas de blessure d'un vaisseau sanguin, les thrombocytes interagissent avec d'autres facteurs de la coagulation et forment un caillot qui le bouche. S'il n'y a pas suffisamment de thrombocytes dans la circulation sanguine, ils ne peuvent plus assurer pleinement leur fonction avec pour conséquence une tendance aux saignements.

L'objectif du traitement du PTI est donc de ramener le nombre des thrombocytes à une valeur qui corrige cette tendance aux saignements. En plus des possibilités thérapeutiques établies depuis de nombreuses années, il existe maintenant de nouveaux médicaments qui permettent d'atteindre cet objectif.

# Quelles sont les différentes formes de PTI?

**Les enfants atteints de PTI présentent généralement une forme aiguë de la maladie.** Celle-ci régresse habituellement d'elle-même après quelques semaines. Chez 10 à 20 % des enfants, le PTI aigu se transforme en une forme chronique. Les filles et les garçons sont concernés de la même façon. Les infections virales comme par exemple les oreillons, la rougeole, la rubéole et la varicelle sont en discussion comme étant de possibles facteurs déclenchants du PTI aigu de l'enfant. Chez l'enfant, le risque d'hémorragie grave exposant au risque de décès est plutôt faible.

Chez les **adultes** atteints de PTI, celui-ci évolue habituellement de manière chronique. En Suisse, environ 200 adultes par an sont atteints de PTI chronique. On parle de **PTI chronique** quand le manque de thrombocytes persiste depuis plus de six mois. La maladie peut durer toute la vie et l'évolution est marquée par une alternance de phases avec un manque plus ou moins prononcé de thrombocytes.

Chez les patients d'âge moyen, les femmes sont plus souvent touchées que les hommes. Cette tendance augmente avec l'âge.<sup>3</sup> Le risque d'hémorragie grave conduisant au décès est plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant. Il n'est pas clair si et le cas échéant dans quelle mesure le PTI de l'adulte est déclenché par une infection virale comme chez l'enfant. Chez de nombreux patients, la maladie est découverte par hasard puisque le patient ne remarque pas qu'il manque de thrombocytes – sauf en cas de survenue de symptômes.

## Qu'est-ce qu'une thrombopénie?

Les individus en bonne santé ont entre 150'000 et 450'000 thrombocytes par microlitre de sang ( $\mu$ l, 1 microlitre correspond à un millième de millilitre). On parle de thrombopénie, et donc d'un manque de thrombocytes, quand il y a moins de 150'000 thrombocytes par microlitre de sang.

### Le manque de thrombocytes peut provenir de plusieurs dysfonctionnements:

- ⦿ La moelle osseuse ne produit pas suffisamment de thrombocytes.<sup>4</sup>
- ⦿ Le foie ne produit pas suffisamment de thrombopoïétine (TPO), qui est nécessaire pour stimuler la moelle osseuse à former de nouveaux thrombocytes.<sup>5</sup>
- ⦿ Trop de thrombocytes sont acheminés vers la rate, l'organe dans lequel le plus grand nombre de thrombocytes est détruit.

### Lors du PTI, c'est le processus auto-immun et donc la destruction des thrombocytes par le système immunitaire qui entraîne la thrombopénie

- ⦿ Le système immunitaire détruit les thrombocytes plus rapidement que de nouveaux thrombocytes ne peuvent être formés. Ceci est dû aux autoanticorps qui attaquent les thrombocytes et entraînent parallèlement une diminution de la concentration en hormone thrombopoïétine (TPO), indispensable à la formation de nouveaux thrombocytes. Les autoanticorps attaquent aussi les mégacaryocytes, ce qui se répercute de manière supplémentaire sur leur capacité à former des thrombocytes. Cette forme de thrombopénie est typique du PTI.<sup>1,6,7</sup>
- ⦿ Le PTI est défini comme un taux de thrombocytes < 100'000 par microlitre de sang.

# Causes du PTI

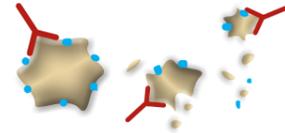
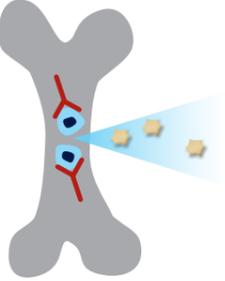
Les causes déclenchantes du PTI sont inconnues. On ne sait pas pourquoi le système immunitaire attaque ses propres thrombocytes. Toutefois, nous savons aujourd'hui comment les thrombocytes sont attaqués.

En conditions normales, un thrombocyte a une durée de vie de huit à douze jours avant d'être retiré de la circulation sanguine. Chez un patient atteint de PTI, des anticorps marquent les thrombocytes circulants comme devant être détruits, de sorte que ceux-ci sont éliminés bien plus rapidement que d'habitude, parfois en l'espace de quelques heures après qu'ils aient rejoint la circulation sanguine.<sup>6</sup>

Dans un organisme en bonne santé, les taux bas de thrombocytes résultant de leur destruction accélérée et de leur formation diminuée pourraient être compensés par une augmentation de la formation de thrombocytes au départ de la moelle osseuse.

C'est le taux de thrombopoïétine (TPO) libre, par conséquent sa fraction non liée aux thrombocytes, qui est déterminante pour la stimulation des mégacaryocytes et la formation de thrombocytes. Dans le PTI, la TPO est bien produite en quantité constante par le foie, mais elle est éliminée en même temps que les thrombocytes auxquelles elle s'est liée. Il en résulte un manque relatif de TPO qui ne parvient plus à la moelle osseuse qu'en quantité insuffisante.<sup>6,8,9</sup>

**Chez les patients atteints de PTI, non seulement les thrombocytes sont détruits en excès, mais la formation de nouveaux thrombocytes peut se retrouver altérée.<sup>1,6</sup>**

Destruction en excès des thrombocytes	Diminution de la formation des thrombocytes
 <p>Le PTI est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire détruit ses propres thrombocytes de manière excessive.<sup>1</sup></p>	 <p>En raison du manque relatif de TPO, les mégacaryocytes de la moelle osseuse ne sont plus suffisamment stimulés pour former de nouveaux thrombocytes.<sup>6,8,9</sup></p>

# Symptômes et diagnostic

Les patients atteints de PTI présentent généralement une tendance aux saignements. Les petites blessures, telles qu'elles surviennent au quotidien lorsque l'on se cogne quelque part ou que l'on se coupe, ont besoin de plus de temps pour arrêter de saigner.

Il arrive que les patients atteints de PTI présentent des **symptômes** clairs comme par exemple ce que l'on appelle des pétéchies (saignements sous la peau, de la taille d'une tête d'épingle, de couleur rouge-brune et généralement localisés aux jambes). Certains patients souffrent d'hématomes étendus aux bras et aux jambes, d'autres des saignements du nez ou de la bouche.<sup>2</sup> De simples contusions entraînent rapidement la formation de «bleus» de grande taille ne correspondant pas à la légèreté initiale du choc (hématomes). Les saignements des muqueuses autres que celles du nez et de la bouche peuvent concerner l'estomac, le vagin ou les voies urinaires. Les femmes présentant un PTI chronique ont souvent des menstruations plus longues et plus abondantes. Dans les cas les plus graves, des hémorragies internes des organes et du cerveau pouvant mettre en jeu le pronostic vital peuvent survenir dans le cadre d'un PTI.

Toutefois, certains patients atteints de PTI ne présentent aucun symptôme. C'est parfois un médecin qui découvre un taux de thrombocytes anormalement bas à l'occasion d'un examen sanguin pratiqué pour une autre raison.<sup>1,2</sup> En cas de suspicion de PTI, le médecin demandera des examens complémentaires pour exclure d'autres maladies pouvant entraîner une diminution du taux de thrombocytes (diagnostic d'exclusion):

## Prise de sang

Un examen sanguin est en général demandé pour déterminer le nombre de thrombocytes. Il permet aussi de reconnaître ou d'exclure d'autres causes de manque de thrombocytes, mais il est rare que les anticorps caractéristiques du PTI puissent être identifiés.

## Prélèvement de moelle osseuse

Si tous les examens sont en faveur d'une thrombopénie auto-immune et que les anticorps responsables n'ont pu être identifiés ou qu'il persiste des doutes quant au diagnostic définitif, un prélèvement de moelle osseuse (ponction médullaire) peut être indiqué. Pour ce faire, un échantillon de moelle osseuse est prélevé sous anesthésie locale au niveau de la hanche (crête iliaque) pour analyser l'état des mégacaryocytes.

Un manque de thrombocytes peut être dû à d'autres maladies. Celles-ci doivent être exclues au titre des causes possibles. Parmi elles figurent le paludisme, la rubéole, le VIH/SIDA, une leucémie, un trouble de la coagulation dû à la consommation d'alcool, une thrombopénie en rapport avec une grossesse ou un manque congénital de thrombocytes. Enfin, certains médicaments peuvent diminuer le nombre de plaquettes de manière transitoire.

# Possibilités thérapeutiques

## Quels sont les objectifs du traitement du PTI?

Les traitements traditionnels visent à diminuer la destruction accélérée des thrombocytes dans la rate et à augmenter ainsi le nombre de thrombocytes. Les effets souhaités doivent être mis en perspective avec les effets indésirables au cas par cas et le patient doit en être informé en détail. Le taux de thrombocytes du patient (c.-à-d. le nombre de thrombocytes dans son sang) est souvent le seul paramètre que le médecin utilise pour déterminer la nécessité d'un traitement, mais le risque d'hémorragie varie au cas par cas et devrait être déterminé individuellement entre le patient et son médecin.

Les hématomes et autres saignements légers surviennent généralement à partir d'un taux de thrombocytes de moins de 50'000 thrombocytes par microlitre, les hémorragies plus graves le plus souvent à partir d'un taux de thrombocytes de moins de 30'000 thrombocytes par microlitre. Selon les recommandations de la Société Américaine d'Hématologie (ASH), un taux de thrombocytes de 50'000 thrombocytes par microlitre est suffisamment élevé pour minimiser le risque hémorragique chez la plupart des patients.<sup>10</sup>

## Possibilités thérapeutiques médicales

### Cortisone (glucocorticoïdes)

En cas de saignements ne mettant pas en jeu le pronostic vital, des médicaments de la famille des glucocorticoïdes – également connus sous le nom de cortisone – sont généralement utilisés en premier lieu. Les glucocorticoïdes sont des hormones propres à l'organisme, produites par les glandes surrénales. Ils jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions de l'organisme, y compris dans le système immunitaire. Typiquement, les effets secondaires de la cortisone augmentent avec la durée du traitement et avec la dose.

### Immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des protéines produites par l'organisme pour sa défense contre les substances qui lui sont étrangères. On ne sait pas en détail comment les immunoglobulines agissent sur le nombre de thrombocytes. On suppose que les immunoglobulines empêchent la destruction des complexes thrombocytes-anticorps, augmentant ainsi le nombre de plaquettes dans le sang. Cette augmentation est généralement transitoire.

**D'une manière générale, vous devriez discuter les avantages et inconvénients des différentes possibilités thérapeutiques en détail avec votre médecin traitant.**

## Chimiothérapie

Des médicaments utilisés pour le traitement des cancers (médicaments cytostatiques) n'agissent pas uniquement sur les cellules cancéreuses en empêchant qu'elles ne se divisent mais aussi sur le système de défense de l'organisme. Des médicaments de la famille des vinca-alcaloïdes, le cyclophosphamide et l'azathioprine ont une place établie dans les formes de thrombopénie auto-immune résistantes au traitement – c'est-à-dire quand les traitements précédents se sont soldés par des échecs. A l'heure actuelle, ce sont principalement les patients qui ne répondent pas au traitement malgré qu'on leur ait enlevé la rate qui relèvent de ces traitements.

## Transfusions sanguines (concentrés plaquettaires)

Les thrombocytes peuvent être extraits du sang humain, enrichis (concentré plaquettaire) et administrés comme une transfusion sanguine directement par une veine. En général, les patients atteints de thrombopénie auto-immune ne reçoivent ces concentrés qu'en cas d'urgence, en association avec de la cortisone, quand une hémorragie mettant en jeu les chances de survie fait que le sang doit coaguler le plus vite possible. Après de telles transfusions, le nombre de thrombocytes augmente de manière transitoire mais aussi le taux d'anticorps typiques du PTI. Ceci peut entraîner un nouvel effondrement du taux de thrombocytes.

**D'une manière générale, vous devriez discuter les avantages et inconvénients des différentes possibilités thérapeutiques en détail avec votre médecin traitant.**



# Que puis-je faire par moi-même?

## Production des thrombocytes/Mimétiques de la thrombopoïétine

Dans le PTI c'est non seulement la destruction des thrombocytes qui est augmentée mais aussi la formation de nouveaux thrombocytes qui est altérée. Par conséquent, une option thérapeutique est d'utiliser un médicament qui augmente la formation des thrombocytes.<sup>6</sup> Le principe d'action repose sur la stimulation de la production des thrombocytes. Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse, au départ de leurs cellules précurseurs, les mégacaryocytes. La formation des plaquettes est sous le contrôle d'un facteur de croissance propre à l'organisme, la thrombopoïétine. Chez les patients atteints de PTI, il apparaît que la production de ce facteur de croissance par l'organisme est insuffisante pour permettre la formation de thrombocytes en nombre suffisant. Ces facteurs de croissance constituent une nouvelle classe thérapeutique. Comme avec toute option thérapeutique, des effets secondaires peuvent également survenir.

## Splénectomie/Ablation de la rate

Si les corticostéroïdes et d'autres médicaments ne suffisent pas pour maintenir un taux de thrombocytes suffisamment élevé, le médecin peut prendre en considération une splénectomie.<sup>10</sup> La splénectomie est l'ablation chirurgicale de la rate qui est un organe appartenant au système immunitaire. Les thrombocytes couverts d'anticorps sont éliminés de la circulation sanguine par la rate. Sans rate, il est fort probable que les thrombocytes puissent séjourner plus longtemps dans le sang. Cependant, une ablation de la rate signifie aussi que l'on devient plus sensible aux infections puisqu'un organisme sans rate perd une partie de sa capacité à combattre les bactéries et autres microorganismes.<sup>11</sup> De nombreux hématologues conseillent de se faire vacciner contre l'hépatite B, les pneumocoques, Haemophilus influenza et le cas échéant les méningocoques avant l'ablation de la rate. Vous devriez discuter de l'ensemble des possibilités thérapeutiques avec votre médecin.

## Surveillance stricte

Chez certains patients, le médecin recommande une surveillance stricte du taux de thrombocytes à la place d'un traitement médicamenteux.<sup>10</sup> Ces patients ne reçoivent un médicament que si leur taux de thrombocytes est tellement bas qu'il existe un risque aigu de saignement.

**D'une manière générale, vous devriez discuter les avantages et inconvénients des différentes possibilités thérapeutiques en détail avec votre médecin traitant.**

## Lors d'une visite chez le médecin

Assurez-vous que votre médecin connaît bien tous vos antécédents personnels. Parmi ceux-ci figurent toutes les maladies passées ou en cours comme par exemple:

*Vos antécédents personnels*

- **Maladie cardiaque**
- **Cancer**
- **Infection par le VIH**
- **Hépatite virale**
- **Embolie**
- **Tuberculose cutanée (lupus)**
- **Autres maladies auto-immunes**

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux en vente libre. Il devrait également être informé de votre degré d'activité physique au travail et lors du sport. Le traitement de votre PTI devrait être effectué par un spécialiste (hématologue).

## Quelques questions que vous devriez poser à votre médecin

- Quelles sont les options thérapeutiques?
- Quand est-ce que je saurai si le traitement marche?
- Combien de fois devra-t-on contrôler mon taux de thrombocytes?
- Quels sont les effets secondaires?
- Quels sont les symptômes qui pourront survenir au cours du traitement et dont vous devrez être immédiatement informé?

*Poser des questions*

## Documenter l'évolution de la maladie

Les patients atteints de PTI devraient être porteurs d'un passeport pour patient ou d'une carte d'urgence mentionnant leur maladie, les médicaments pris et, le cas échéant, si la rate a été enlevée. L'adresse d'une personne à informer en cas d'urgence et le numéro de téléphone du médecin traitant devraient également y figurer.

*Documenter*

# A quoi dois-je en outre faire attention?

## Une grossesse est-elle un risque?

**Grossesse** Rien ne s'oppose en principe à une grossesse en cas de PTI. Et encore moins si le taux de thrombocytes dépasse les 50'000 thrombocytes par microlitre et s'il n'y a pas de tendance aux saignements. Les situations dangereuses pour la mère ou pour l'enfant sont exceptionnelles. Les mesures de précaution, de suivi de la maladie et de la grossesse devraient être coordonnées entre le médecin hématologue traitant et le gynécologue.

## Dois-je changer de style de vie? Qu'en est-il du sport?

**Activités sportives** Le diagnostic de PTI déclenche un sentiment d'insécurité et de peur chez de la plupart des patients. Les patients qui ont des taux de thrombocytes de plus de 30'000 thrombocytes par microlitre et qui ne présentent pas de saignements devraient vivre de manière aussi normale que possible. Si les taux sont plus bas, le patient devrait renoncer aux sports et travaux comportant un risque élevé de blessures.

Certains sports, tels les sports de combat, le football, le handball ou le VTT sont plus à même de conduire à des blessures (potentiellement) dangereuses. Des sports à faible risque, tels le jogging, le tennis, la natation et le vélo sont par contre appropriés pour les patients atteints de PTI, à condition que leurs taux de thrombocytes soit suffisants et qu'ils ne présentent pas de tendance aux saignements.

Les vacances devraient se passer à des endroits disposant d'une infrastructure permettant une prise en charge médicale adéquate en cas d'urgence.

## A quoi dois-je en outre faire attention?

### Acide acétylsalicylique

**Antalgiques** Certains antalgiques disponibles en pharmacie sans ordonnance diminuent la coagulation sanguine, comme par exemple l'acide acétylsalicylique (présent dans de nombreuses associations médicamenteuses) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils ne devraient pas être pris avant d'en avoir discuté avec le médecin traitant.

### Soins dentaires

**Interventions chirurgicales** Les interventions de chirurgie dentaire telles les extractions ou les traitements de racines ne sont en général pratiquées qu'à partir d'un taux de thrombocytes suffisant pour ne pas exposer le patient à un risque. De telles interventions doivent éventuellement être différées jusqu'à ce qu'un tel taux ait été atteint. Des soins dentaires simples sont moins exigeants. Quoiqu'il en soit, le chirurgien dentiste doit impérativement être informé de la présence du PTI.

# Glossaire

## Anticorps

Une protéine produite par le système immunitaire pour combattre les cellules étrangères à celles de l'organisme.

## Autoanticorps

Les autoanticorps sont des anticorps produits par l'organisme et dirigés contre certaines de ses propres molécules.

## Maladie auto-immune

Une maladie au cours de laquelle le système immunitaire attaque une partie saine de l'organisme auquel il appartient.

## Azathioprine

Un médicament de la famille des immunosuppresseurs. L'azathioprine réprime la défense immunitaire. Il est par exemple utilisé pour éviter les réactions de rejet après transplantation d'organe ou pour le traitement de diverses maladies qui s'accompagnent d'une altération de la réponse immunitaire (comme le PTI).

## Cyclophosphamide

Un cytostatique utilisé comme agent anticancéreux et pour le traitement immunosuppresseur de maladies auto-immunes, telle le PTI.

## Thrombopénie auto-immune (PTI)

Une maladie auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire attaque et détruit les thrombocytes. Le PTI est l'acronyme de purpura thrombopénique idiopathique (auto-immun) qui est un autre nom de la thrombopénie auto-immune, également connue sous le nom de maladie de Werlhof.

## Moelle osseuse

Compartiment de l'os dans lequel sont produites les cellules du sang.

## Mégacaryocytes

Cellules de la moelle osseuse responsables de la production des thrombocytes.

## Pétéchies

Taches cutanées rouges ou violettes. Un symptôme typique en faveur d'un taux de thrombocytes trop bas.

## Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes sont des alcaloïdes provenant de la pervenche rose (*Catharanthus roseus*, anciennement appelée *Vinca rosea*). Ils sont utilisés pour le traitement du PTI et comme inhibiteurs des mitoses en chimiothérapie anticancéreuse.

## Taux de thrombocytes

Valeur indiquant le nombre de thrombocytes dans le sang. Cette valeur est généralement indiquée en unités par microlitre (p.ex. 50'000) ou en 10<sup>9</sup> par litre (p.ex. 50 × 10<sup>9</sup>/l). Une valeur de 50 × 10<sup>9</sup>/l correspond à 50'000 thrombocytes par microlitre.

## Références

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346:995-1008.
2. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. *Br J Haematol.* 2002;118:933-944.
3. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:515-519.
4. Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in Adults: A Practical Approach to Evaluation and Management. *South MED J.* 2006;99(5):492, Table 1.
5. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood.* 2000;95(3):795.
6. Gernsheimer T. Pathophysiology and thrombokinetics in autoimmune thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002;16:7-8.
7. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103:500-506.
8. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood.* 1996;87:4068-4071.
9. Nichol JL. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem Cells.* 1998;16(suppl 2):165-175.
10. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.
11. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *NetDoctor.co.uk* Web site. Available at: <http://www.netdoctor.co.uk/diseases/facts/itp.htm>. Accessed September 19, 2008.