



Le purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte

2^e partie. Formes particulières: PTI chronique réfractaire et PTI pendant la grossesse

G. B. Ehret^a, F. Boehlen^b, P. Roth^c, P. Beris^d

^a Johns Hopkins University, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Baltimore, USA

^b Service d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève, Hôpital Cantonal, Genève

^c Cabinet d'Hématologie, Genève

^d Service d'Hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Hôpital Cantonal, Genève

Le purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte

2^e partie. Formes particulières: PTI chronique réfractaire et PTI pendant la grossesse

Quintessence

● Le PTI chronique réfractaire est défini par l'absence d'amélioration du compte plaquettaire après traitement stéroïdien et après splénectomie. Un grand nombre de substances ont été suggérées comme traitement, parmi lesquelles l'azathioprine, le cyclophosphamide, le rituximab et la ciclosporine A sont le plus souvent utilisés. Le rituximab peut constituer une option intéressante au vu de son profil de sécurité favorable et sa grande efficacité. Sa place dans la prise en charge du PTI pourrait changer prochainement.

● En cas de thrombopénie durant la grossesse, certaines causes doivent être recherchées, spécifiques ou non de la grossesse. Les investigations seront différentes en fonction de l'âge gestationnel. La «thrombopénie bénigne de la grossesse» constitue la cause la plus fréquente de thrombopénie modérée du troisième trimestre. Le PTI est rare au cours de la grossesse mais ses conséquences peuvent être graves à cause du risque hémorragique pour la mère et pour l'enfant. La stratégie diagnostique et thérapeutique dépend du stade de la grossesse et du degré de la thrombopénie. La prise en charge pendant les deux premiers trimestres est similaire à celle chez la femme non enceinte.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura beim Erwachsenen

Teil 2. Sonderformen: Chronisch refraktäre ITP und ITP während der Schwangerschaft

Quintessenz

● *Die ITP wird als chronisch refraktär eingestuft, wenn sich die Thrombozytenzahl auch nach einer Steroidtherapie und einer Splenektomie nicht erhöht. Zur Behandlung werden eine Reihe von Wirkstoffen empfohlen. Die am häufigsten eingesetzten Substanzen sind Azathioprin, Cyclophosphamid, Rituximab und Ciclosporin A. Aufgrund seines guten Sicherheitsprofils und seiner hohen Wirksamkeit ist Rituximab möglicherweise eine interessante Option, die bei der Behandlung der ITP schon bald einen neuen Platz einnehmen könnte.*

● *Bei einer Thrombopenie während der Schwangerschaft müssen bestimmte graviditätsbedingte und andere Ursachen abgeklärt werden. Je nach Stadium der Schwangerschaft werden unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt. Tritt im dritten Schwangerschaftsdrittel eine mässige Thrombopenie auf, so handelt es sich meistens um eine «benigne Schwangerschaftsthrombopenie». Die ITP ist eine seltene Erkrankung während der Schwangerschaft, kann aber wegen des erhöhten Blutungsrisikos für Mutter und Ungeborenes schwere Folgen nach sich ziehen. Die diagnostische und therapeutische Strategie wird anhand des Schwangerschaftsstadiums und der Thrombozytenzahl festgelegt. Die Behandlung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel entspricht derjenigen einer nicht schwangeren Frau.*

Übersetzung TranScript

Adult idiopathic thrombocytopenic purpura

Part 2. Special forms: chronic refractory ITP and ITP during pregnancy

Summary

● Chronic refractory ITP is defined by the absence of improvement in thrombocyte count after corticosteroid treatment and after splenectomy. A large number of substances have been suggested as treatment, among which azathioprine, cyclophosphamide, rituximab and cyclosporine A are the most frequently used. Rituximab may constitute an interesting option in view of its favourable safety profile and high efficacy. Its place in the management of ITP could change in the near future.

● In cases of thrombocytopenia during pregnancy certain causes, whether specific to pregnancy or not, must be sought. Investigations differ according to gestational age. "Benign thrombocytopenia of pregnancy" is the commonest cause of moderate thrombocytopenia in the third trimester. ITP is rare during pregnancy, but its consequences may be serious due to the bleeding risk for mother and child. The diagnostic and therapeutic strategy depends on the stage of pregnancy and the degree of thrombocytopenia. Management during the first two trimesters is similar to that in non-pregnant women.

Translation R. Turnill, MA

Abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
EBV	Virus d'Epstein-Barr
FAN	Facteur anti-nucléaire
HBV	Virus d'hépatite B
HCV	Virus d'hépatite C

IVIg	Immunoglobulines intraveineuses
LED	Lupus érythémateux disséminé
MAIPA	Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens
PTI	Purpura thrombocytopénique idiopathique
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
SHU	Syndrome hémolytique urémique
SMD	Syndrome myélodysplasique

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 839 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 838 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

Introduction

Dans le numéro 31 du «Forum Médical Suisse», nous avons discuté de la présentation, du diagnostic et du traitement initial du PTI en dehors de la grossesse. Ici, nous discutons deux situations particulières: le PTI chronique réfractaire et le PTI durant la grossesse.

Le PTI chronique réfractaire

Le PTI peut récidiver jusqu'à plusieurs années après la splénectomie [1]. Environ 50% des récurrences se produisent en l'espace de six mois [2]. Dans une étude, une rate accessoire a pu être retrouvée par radiologie nucléaire chez 12% de 65 patients atteints d'une récurrence après splénectomie [3]. Environ la moitié des patients voient leur compte plaquettaire augmenter après une ablation de la rate accessoire. Cependant, il n'y a pas pour l'instant d'étude clinique montrant une modification du taux de rémission complète ou un bénéfice sur la morbidité ou la mortalité après ablation de la rate accessoire, exception faite de rapports de cas. La pratique adoptée à Genève est de rechercher une rate accessoire chez des patients avec PTI chronique réfractaire.

Traitement du PTI chronique réfractaire

Les critères pour le PTI chronique réfractaire sont:

- persistance de la maladie pendant plus de trois mois;
- absence de réponse après la splénectomie;
- compte plaquettaire <50 G/L.

La thrombopénie sévère après splénectomie est relativement rare. Une certaine partie des patients présente même une rémission spontanée à ce stade [4, 5].

Dans cette situation clinique, aucun traitement n'a apporté de preuve acceptable. Il est important de reconnaître qu'une grande partie des patients atteints vivent sans complication hémorragique malgré une thrombopénie sévère, la plupart des traitements entraînent des effets secondaires inacceptables et le bénéfice du traitement reste inconnu. Avec ces données, il est primordial de reconsidérer s'il y a véritablement une indication à un traitement.

Un certain effet thérapeutique a été décrit avec une multitude de substances (22 dans une étude rétrospective systématique). Le plus grand nombre de cas a été rapporté avec l'azathioprine, le cyclophosphamide, le rituximab [6] et la ciclosporine A.

Il convient également de reconsidérer les options thérapeutiques de première ligne (prednisone, IVIg), dont les doses seront éventuellement à augmenter [7]. Quelques patients maintiennent un compte plaquettaire acceptable avec de fai-

bles doses de prednisone aux alentours de 10 mg/jour per os. Le danazol, un androgène atténué, a été décrit comme utile pour épargner des doses de stéroïdes et il peut également avoir une activité propre sur la base de séries de cas [8, 9].

Un traitement par azathioprine ou cyclophosphamide donne des résultats semblables qui sont uniquement documentés par des séries de cas: les substances semblent pouvoir induire une normalisation du compte plaquettaire pendant une certaine période chez environ 20% des patients traités. 50% des patients présentent une amélioration de leur compte plaquettaire, mais nécessitent en partie un traitement continu [10–14].

Les effets indésirables non négligeables du cyclophosphamide et de l'azathioprine doivent être pris en compte dans l'évaluation risque-bénéfice. Les deux substances peuvent potentiellement induire une suppression médullaire qui pourrait être la cause d'une aggravation de la thrombopénie chez les patients réfractaires à ce traitement [7]. Ce risque peut être particulièrement important si une combinaison de ces substances est administrée [15].

A Genève, nous avons traité avec succès plusieurs patients réfractaires avec l'association ciclosporine (3–4 mg/kg/jour) et prednisone (0,2–0,3 mg/kg tous les deux jours). Cependant, l'utilisation plus étendue de la ciclosporine est limitée par ses effets indésirables, notamment sa néphrotoxicité [7].

Le rituximab (MabThera®), un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de surface CD20 des cellules B, a été utilisé chez des patients atteints d'un PTI chronique réfractaire pour lesquels les autres thérapies médicamenteuses avaient échoué [6]. Des réponses partielles ont été observées chez la moitié des patients traités. D'autres études cliniques plus approfondies sont nécessaires pour évaluer l'efficacité, avant l'utilisation de cette modalité thérapeutique en routine, ceci également au vu du rapport coût-bénéfice. Le profil d'effets indésirables favorable du rituximab dans d'autres indications rend ce médicament séduisant; il s'agit donc d'un candidat sérieux pour une deuxième, ou même une première ligne de traitement en cas de PTI.

Des transplantations de moelle autologue ont également été effectuées pour des PTI sévères, mais il va de soi que cette option reste réservée à des cas exceptionnels [16, 17].

Préparation pour une intervention chirurgicale élective


Il n'est pas rare qu'un patient avec PTI chronique doive subir une intervention chirurgicale. Le tableau 1  montre les comptes plaquettaires généralement considérés comme sûrs pour de telles situations. A noter qu'aucun des chiffres proposés n'a été investigué par des études adéquates.

Tableau 1. Comptes plaquettaires considérés comme sûrs pour des interventions.

<i>Intervention prévue</i>	<i>Compte plaquettaire considéré sûr</i>
Traitement général chez le dentiste	≥10 G/L
Extraction dentaire	≥30 G/L
Anesthésie régionale dentaire	≥30 G/L
Chirurgie mineure	≥50 G/L
Chirurgie majeure	≥80 G/L
Anesthésie rachidienne	≥80 G/L

En cas de chiffre plaquettaire inférieur au seuil proposé, il faudra recourir à une mesure visant à augmenter – même de façon transitoire – le chiffre plaquettaire: essai de traitement par des stéroïdes, si pas de résistance démontrée; traitement par IVIg, transfusion de plaquettes.

PTI chez la femme enceinte

Généralités sur la thrombopénie durant la grossesse et diagnostic différentiel

La mise en évidence d'une thrombopénie durant la grossesse pose un diagnostic différentiel similaire à celui de la femme non enceinte. Certaines causes de thrombopénie sont cependant spécifiques de la grossesse ou surviennent plus fréquemment dans cette situation: la thrombopénie gestationnelle, le syndrome HELLP, la pré-éclampsie/éclampsie et le PTT/SHU.

La thrombopénie gestationnelle (appelée aussi «thrombopénie bénigne de la grossesse» ou «incidental thrombocytopenia») est présente chez environ 5% des femmes à terme [18], voire 12% dans une étude portant sur 6770 femmes des maternités des HUG et du CHUV [19]. Cela pose la question de la définition de la thrombopénie en fin de grossesse. En effet, dans cette étude suisse, le percentile 95 était à 115 G/L en fin de grossesse et non à 150 G/L.

La thrombopénie gestationnelle est une thrombopénie modérée (>75 G/L), asymptomatique, apparaissant au cours du troisième trimestre chez une femme sans antécédent de thrombopénie (hormis éventuellement lors d'une grossesse antérieure), se corrigeant dans le post-partum et non accompagnée d'une thrombopénie néonatale. Aucune modification de la prise en charge obstétricale n'est indiquée en cas de thrombopénie gestationnelle, au contraire du PTI. Il est toutefois parfois très difficile de différencier une thrombopénie gestationnelle d'un PTI [7]. Le diagnostic différentiel entre les deux entités se fait principalement sur la base de la sévérité de la thrombopénie, du moment de la grossesse auquel la thrombopénie a été découverte et de l'évolution du compte plaquettaire dans le post-partum.

Conséquences du PTI chez la femme enceinte

Le PTI pendant la grossesse est rare: 1–5 grossesses sur 10 000 environ [20]. Le problème par-

ticulier du PTI durant la grossesse est le risque hémorragique chez l'enfant et la mère. L'évolution du compte plaquettaire durant la grossesse chez les femmes présentant un PTI est difficile à prédire. Il est toutefois assez fréquent que la thrombopénie s'aggrave mais le risque maternel est faible, principalement lié à l'importance de la thrombopénie ou au traitement (complications en relation avec les corticoïdes notamment). Dans une étude, 5,5% des enfants de mères atteintes d'un PTI présentent un compte plaquettaire <20 G/L à la naissance [21]. La complication la plus redoutée est l'hémorragie intracrânienne qui reste cependant rare. La sévérité de la thrombopénie chez la mère n'est pas corrélée avec la probabilité que l'enfant développe une thrombopénie et le traitement de la mère par stéroïdes ou immunoglobulines ne semble pas modifier la probabilité ou la sévérité d'une thrombopénie chez l'enfant. Il est également important de noter que la thrombopénie chez l'enfant peut se développer après la naissance (nadir habituellement à Jour 3 ou Jour 5) et un suivi soigneux est indispensable.

En ce qui concerne le risque hémorragique chez la mère lors de l'accouchement, un compte plaquettaire >50 G/L est considéré comme suffisant pour un accouchement par voie basse ou césarienne. Pour une anesthésie par péridurale, le compte plaquettaire visé est >80 G/L.

Investigation d'une thrombopénie pendant la grossesse

Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, nous avons élaboré des recommandations pour l'investigation d'une thrombopénie découverte au cours de la grossesse et la prise en charge thérapeutique d'une femme enceinte avec PTI (tab. 3 et 4) [15, 19, 22, 23]. Quelques éléments importants anamnestiques et de l'examen physique chez la femme enceinte sont résumés dans le tableau 2 et doivent être pris en considération en plus des éléments habituels (cf. première partie de notre texte dans le numéro 31 du «Forum Médical Suisse»).

Tableau 2. Eléments particuliers à rechercher chez la femme enceinte.

Antécédent de thrombopénie néonatale
Hypertension artérielle
Hyperréflexie
Protéinurie
Ictère

Traitement d'un PTI pendant la grossesse

La prise en charge thérapeutique du PTI pendant les deux premiers trimestres est similaire à celle de la femme non enceinte, puis le risque hémorragique lors de l'accouchement doit être pris en compte. Les effets indésirables d'un traitement nécessitent une attention particulière: les stéroï-

Tableau 3. Examens à effectuer en présence d'une thrombopénie durant la grossesse.

<i>Toute patiente</i>	Contrôle plaquettaire mensuel (voire plus fréquent selon la sévérité de la thrombopénie) et dans le post-partum; plaquettes chez le nouveau-né à la naissance et entre J3 et J5.		
<i>Selon trimestre</i>	<i>Trimestre de grossesse</i>	<i>Compte plaquettaire</i>	<i>Groupe d'investigations à faire</i>
	1 ^{er} et 2 ^e trimestre	<150 G/L	A + B
	3 ^e trimestre ou pas de compte plaquettaire antérieur	<75 G/L	A + B
		75–115 G/L	A
		>115 G/L	Pas d'investigations
<i>Groupe d'examens</i>	<i>Minimaux (A)</i>	<i>Complémentaires (B)</i>	
	1. Hémogramme à valider par un hématologue a Agrégats plaquettaires? b Contrôle des autres lignées (globules rouges et blancs)	1. Sérologies (HBV, HCV, CMV, EBV) 2. Créatinine 3. Quick, PTT, fibrinogène 4. Bilan immunologique (FAN, autre selon clinique)	
	2. Plaquettes sur tube citraté	5. Anticorps antiphospholipides (LA, aCL)	
	3. Tests hépatiques (ASAT, ALAT)		
	4. Sérologie HIV		

Tableau 4. PTI pendant la grossesse: qui et quand traiter?

	<i>Plaquettes</i>	<i>Trimestre</i>	<i>Traitement</i>
<i>Thrombopénie asymptomatique</i>	>50 G/L	1 ^{er} , 2 ^e ou 3 ^e	Aucun; contrôle mensuel*
	30–50 G/L	1 ^{er} ou 2 ^e	
	30–50 G/L	3 ^e	A discuter de cas en cas
	10–30 G/L	1 ^{er}	
	10–30 G/L	2 ^e ou 3 ^e	
<10 G/L	1 ^{er} , 2 ^e ou 3 ^e	Prednisone et/ou IVIg; transfusion de plaquettes avant l'accouchement à discuter avec le spécialiste	
<i>Thrombopénie symptomatique</i>	Exclure une thrombopathie ou une coagulopathie associée. Voir avec le spécialiste (traitement quel que soit le chiffre de plaquettes + transfusion prophylactique de plaquettes avant l'accouchement si plaquettes <50 G/L).		

* Si plaquettes <80 G/L proche du terme, discuter d'un traitement en cas d'anesthésie péridurale prévue.

des ont des effets sur la mère et l'enfant (aggravation d'un diabète gestationnel etc.), les IVIg ne sont pas considérées comme tératogènes, mais leur utilisation comporte également des risques et effets indésirables (voir plus haut) [7]. Les agents cytotoxiques sont contre-indiqués.

A noter qu'une splénectomie doit, si possible, être évitée durant la grossesse, au vu du potentiel de récupération du compte plaquettaire après l'accouchement. Notamment, une splénectomie

n'est pas indiquée si le compte plaquettaire est >10 G/L et la patiente asymptomatique. Néanmoins, l'indication à une splénectomie est généralement acceptée si le compte plaquettaire est <10 G/L chez la femme au deuxième trimestre de grossesse qui présente une hémorragie et un échec du traitement par stéroïdes et immunoglobulines. Il n'existe pas d'études prospectives permettant de penser que la césarienne préviene efficacement les hémorragies intracrâniennes néonatales ou que l'accouchement par voie basse, s'il n'est pas compliqué, soit associé plus fréquemment à de telles hémorragies. Il n'y a donc pas de recommandations précises concernant le mode d'accouchement et cette décision doit être prise après discussion avec la patiente et l'obstétricien.

Perspectives et avenir

Le traitement du patient atteint d'un PTI réfractaire serait facilité par des études randomisées contrôlées comparant des approches existantes. Les options thérapeutiques dans le PTI chronique réfractaire seront complétées par des nouvelles substances issues de la biotechnologie. Le rituximab est un candidat prometteur. Des études randomisées contrôlées sont également nécessaires pour mieux définir le profil risque-bénéfice et justifier un traitement coûteux.

Le PTI durant la grossesse reste une pathologie rare et son diagnostic est difficile durant la grossesse, notamment au cours du troisième trimestre (cf. diagnostic différentiel avec une «thrombopénie bénigne de la grossesse»). Outre l'amélioration des tests diagnostiques pour que le diagnostic de PTI ne soit plus un diagnostic d'exclusion, un traitement administré à la mère pouvant corriger la thrombopénie fœtale serait un progrès thérapeutique très appréciable.

Conflits d'intérêts (pour les deux parties)

Aucun déclaré.

Remerciements

Nous remercions Mme V. Martin pour le travail de secrétariat.

Références

- Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carraro G, Randi ML, Luzzatto G, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:637–40.
- Julia A, Araguas C, Rossello J, Bueno J, Domenech P, Olona M, et al. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;76:250–5.
- Facon T, Caulier MT, Fenaux P, Plantier I, Marchandise X, Ribet M, et al. Accessory spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992;41:184–9.
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549–54.
- Picozzi VJ, Roeske WR, Creger WP. Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1980;69:690–4.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:112–20.
- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–96.
- Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;111:723–9.

- 9 Maloisel F, Andres E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumrianiou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Long-term results. *Am J Med* 2004;116:590–4.
- 10 Bouroncle BA, Doan CA. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. *N Engl J Med* 1966;275:630–5.
- 11 Sussman LN. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1967;202:259–63.
- 12 Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. A report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223–8.
- 13 Laros RK, Jr., Penner JA. «Refractory» thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide. *JAMA* 1971;215:445–9.
- 14 Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351–8.
- 15 George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura. A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.
- 16 Passweg JR, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger G, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* 2004;125:749–55.
- 17 Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman, SF, Rick ME, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003;101:71–7.
- 18 Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463–6.
- 19 Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy. A reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29–33.
- 20 Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Berrebi A, Mogilner BM. The obstetrical management of patients with immunologic thrombocytopenic purpura. *Int J Gynaecol Obstet* 1982;20:23–8.
- 21 Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306–11.
- 22 Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Ann Intern Med* 1997;126:319–26.
- 23 Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996;95:21–6.

Correspondance:

Pr Photis Beris

Hôpitaux Universitaires de Genève

Département de médecine interne

Rue Micheli-du-Crest 24

CH-1211 Genève 14

photis.beris@hcuge.ch