

Erythroblastopénies

(pure red cell aplasia /PRCA)

Pr Matthieu Mahévas

Médecine interne,

CHU Henri Mondor, Créteil

Centre de référence Cytopénies AI de l'adulte

www.cerecai.fr

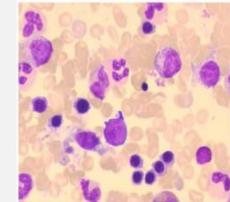


Plan / objectifs pédagogiques

- **Définition / diagnostic**
- Classification et **principales causes**
- Bases physiopathologiques
- **Démarche diagnostique** en pratique devant une PRCA de l'adulte
- **Modalités thérapeutiques**

I. Critères diagnostiques / présentation

- Anémie liée à un défaut médullaire de production de la lignée érythroïde (quel qu'en soit le mécanisme)
- Anémie d'apparition **rapidement progressive** en l'absence de saignement manifeste
- Normochrome, **normocytaire** (parfois macro)
- Avec **réticulocytopenie** (rétics < **10 000/mm³**)
- Autres lignées normales
- **Myélogramme** (en théorie indispensable pour confirmer le diagnostic):
 - Richesse normale
 - **Erythroblastes < 5%**



Epidémiologie :

Incidence annuelle estimée: 5.2 / million habitant (toute cause confondue).

0.49% des diagnostics sur myélogramme pour anémie inexpiquée

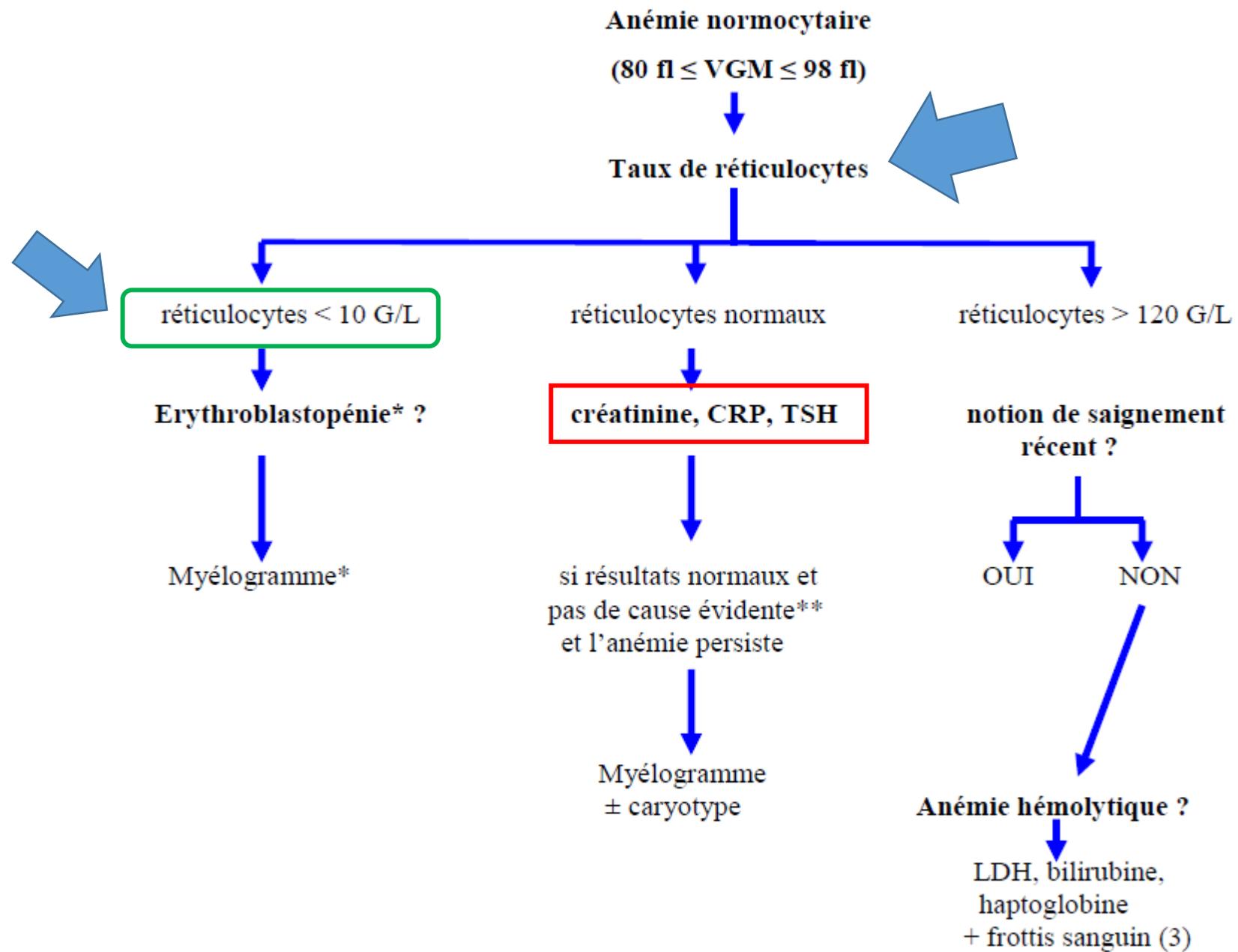
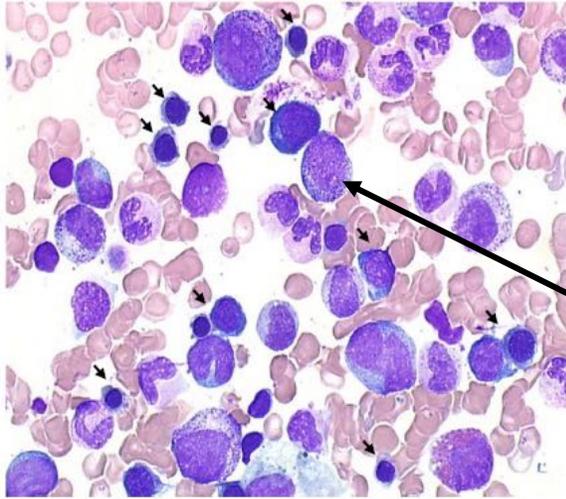


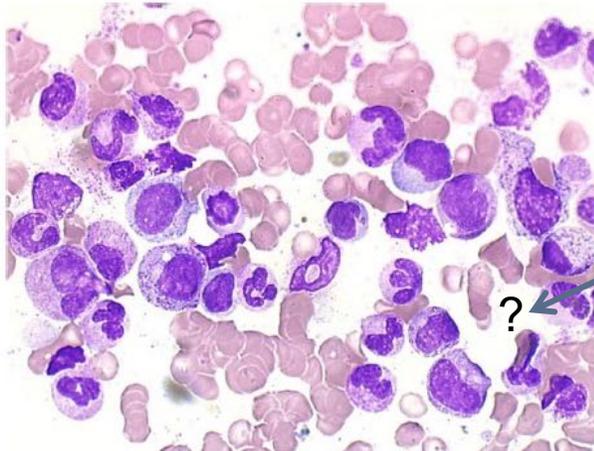
Figure 3 : Principes de la démarche diagnostique en présence d'une **anémie normocytaire**.

Le myélogramme

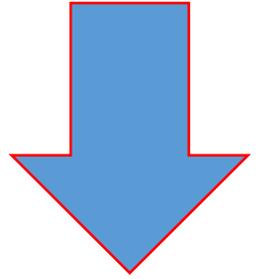
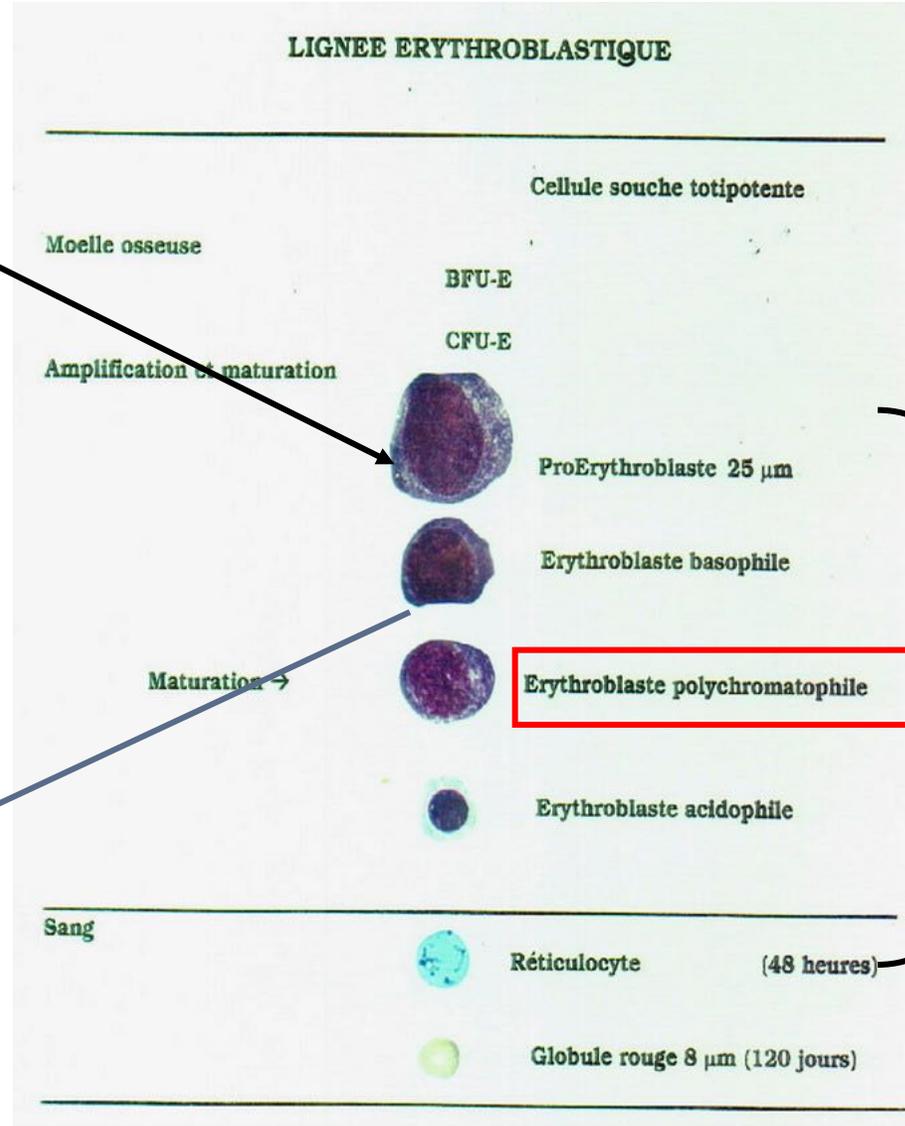


↳ Erythroblastes

Moelle normale



Erythroblastopénie



**Proérythroblastes +
érythroblastes
basophiles <5 %**

5 à 7j

Diagnostic différentiel / pièges ?

1) **AHAI avec réticulocytopénie** (~ 10% des cas) sans vraie érythroblastopénie

Signes d'hémolyse ± contexte de lupus hémato

2) **LLC avec rétics bas**: Ins. Médullaire par infiltration versus vraie PRCA

- Rétics très bas, mégas + et granuleux +
- Absence incorporation Fe^{59} dans GR

3) **SMD avec hypoplasie érythroïde**

=> dysmégacaryopoïèse, anomalies cytogénétiques, macrocytose..

Conséquences de l'érythroblastopénie

- Baisse du taux d'Hb d'au moins 0,1 g/dl/j
- Besoins transfusionnels ≥ 4 CGR/mois
- Fer sérique $\uparrow\uparrow$ (non incorporé)
- **Taux d'Epo sérique $\uparrow\uparrow$** par défaut de consommation (sauf dans les cas exceptionnels avec Ac. Anti-Epo)

II. Classification des érythroblastopénies

Congénitales

Anémie de Blackfan-Diamond

Acquises

Primaire :

- Erythroblastopénie auto-immune.
- *Myélodysplasie*

Secondaires :

- **Thymome.**
- Infectieuses :
 - **Parvovirus B19, VIH.**
- Lymphoproliférations :
 - **LGL-T/NK, LLC, Waldenström**
- Maladies auto-immunes :
 - LEAD, polyarthrite rhumatoïde, MICI
- Iatrogènes :
 - EPO.
 - Autres : antiviraux, antibiotiques

Causes « transitoire »

- **Virales:**
 - **Parvovirus B19**, EBV, HHV6, Hépatites A,B,C,E Ins. rénale aigue sévère, VIH, HTLV1, EBV, CMV..
- Infections bactériennes: Strepto du groupe C, BK..
- **Grossesse** (résolutive en post-partum)
- **Erythroblastopénie idiopathique (enfant)**
- Après greffe allogénique si incompatibilité ABO
- **Médicamenteuses:**
- **Toxiques:**
 - Insecticides
 - herbicides



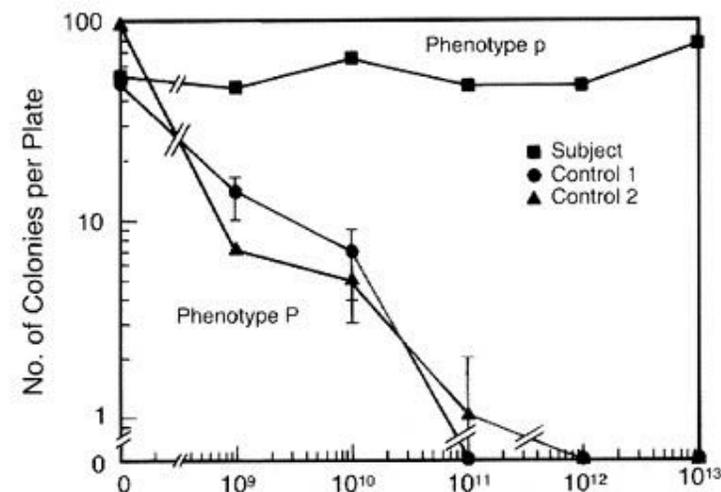
PvB19

- Petit virus nu (famille des *Parvoviridae*) ADN simple brin, résistant ++
- Découverte fortuite en 1975 (Pr Y Cossart)
- Transmission par **voie respiratoire**
- Responsable du mégalérythème épidémique (5^{ème} maladie) chez l'enfant, adulte jeune
- ≈ **80% des adultes** de + de 65 ans sont immunisés
- **Manifestations articulaires** chez l'adulte
- Parfois **thrombopénie**, complications obstétricales
- **SAM** chez immunodéprimé

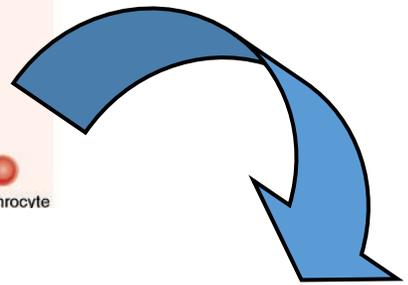
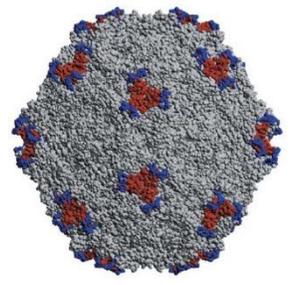
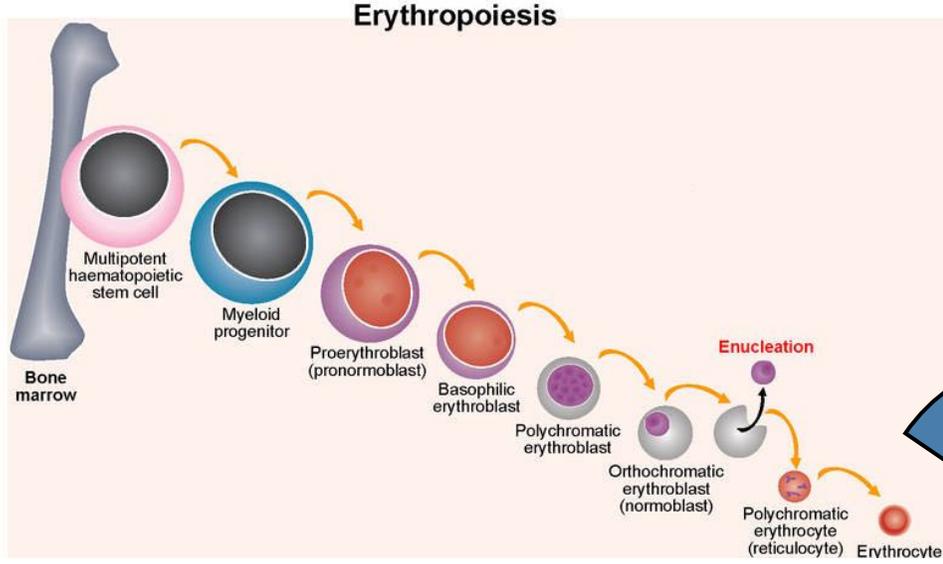


PvB19 et erythroblastopénie

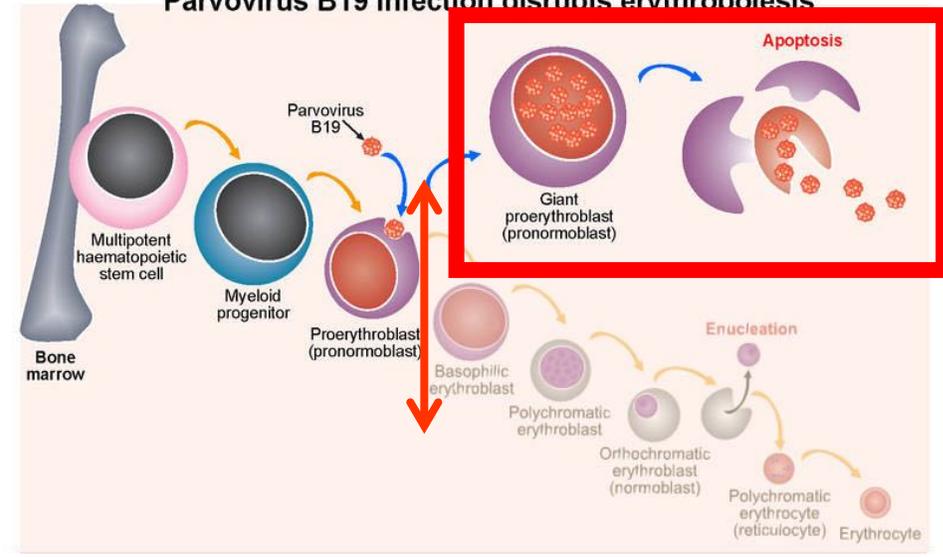
- Responsable de « *crise érythroblastique transitoire* » chez patients drépanocytaires (< 1980)
- Tropisme préférentiel pour les **précurseurs érythroïdes** (BFU-E et CFU-E) = cellule hôte
- De lie au **peptide P ou globoside**, récepteur (glycopeptide) présent à la surface des cel. Érythroïdes mais également mégacaryocytes, C.endoth., C. musc. lisses...
- Résistance naturelle à l'infection PvB19 des individus n'exprimant pas l'Ag P (phénotype p)



PvB19 et PRCA



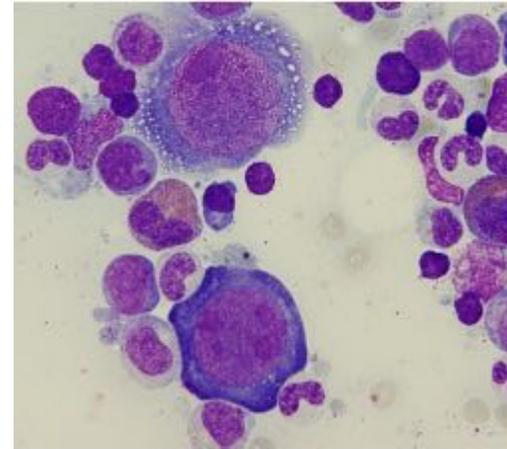
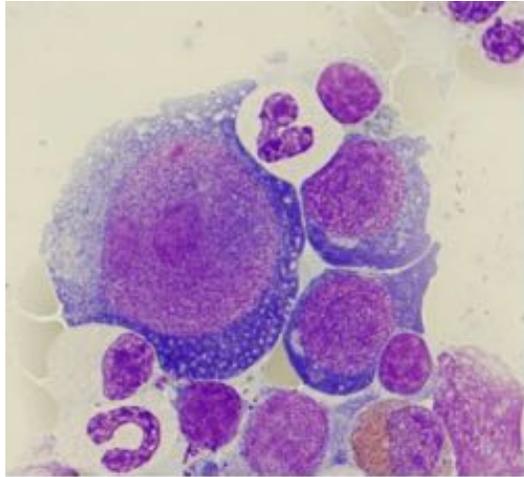
Parvovirus B19 infection disrupts erythropoiesis



1. Intéraction de la particule virale avec antigène P et complexe $\alpha 5\beta 1$
2. Entrée dans la cellule du virion par endocytose
3. Libération de l'ADN simple brin dans le noyau
4. Transformation en ADN double brin et transcription de 5 prot. virales (NS1, prot11kDa)
5. Génération d'un **proérythroblaste géant**
=> Défaut de maturation => apoptose

Images from immunopedia.org

Aspect de pro-érythroblaste géant (pathognomonique)

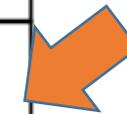


PVB19 et PRCA

Dépend du contexte ss jacent



Sujet	Durée de vie des Glob. R	Réponse Immune	Résultat
Normal	120 j	15 – 20 j	Pas d'anémie
Hémolyse chronique	< 20 j	15 – 20 j	Diminution transitoire de l'Hb= Erythroblastopénie aiguë
Déficit Immunitaire *	120 j	0	Erythroblastopénie chronique



* HIV, LAL, Transplantation, Rituximab

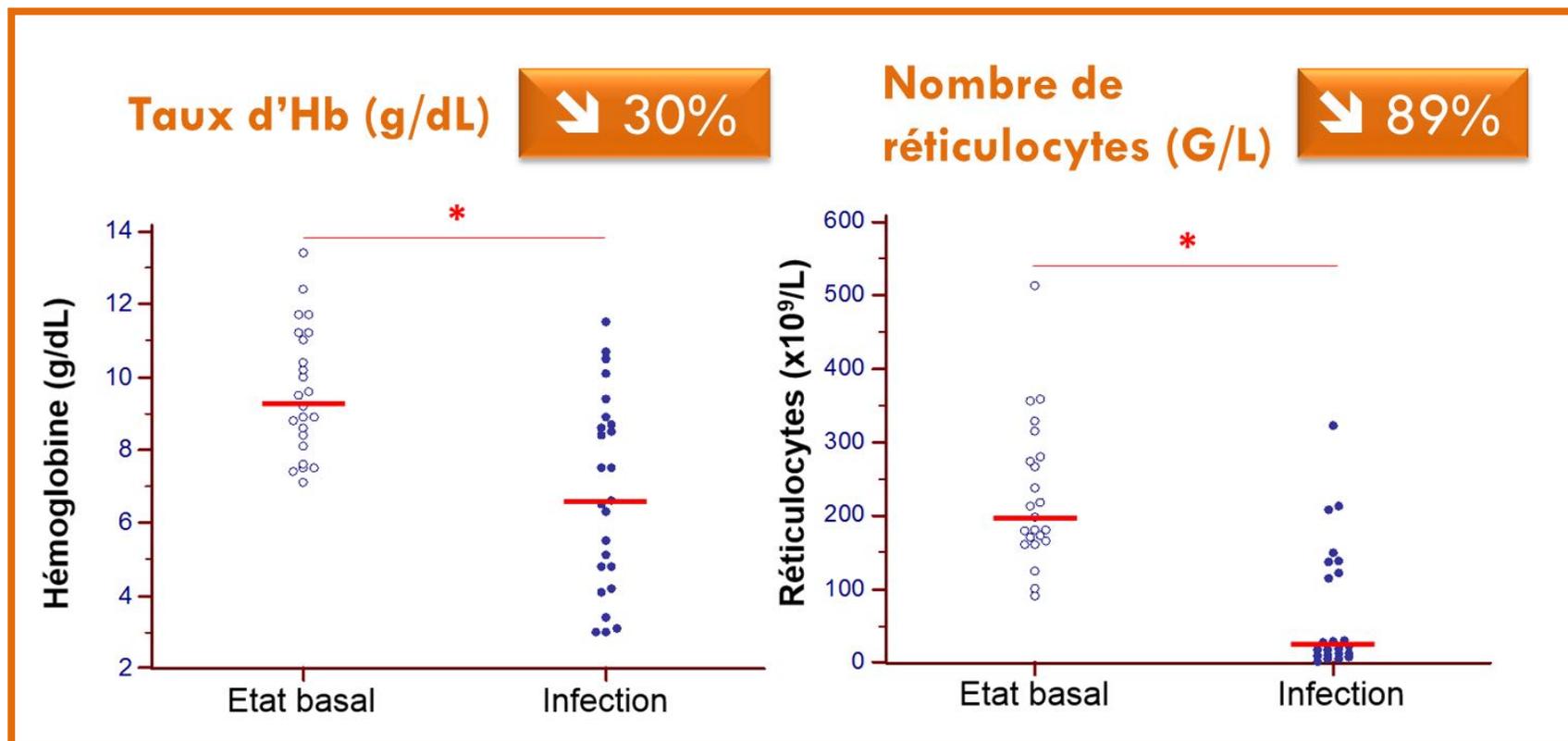
Spectrum of adult Parvovirus B19 infection according to the underlying predisposing condition and proposals for clinical practice

Paramètres hématologiques	Immuno-compétent (n=30)	Hémolyse chronique (n=25)	Immuno-déprimé (n=27)	p
Hb g/dL	12,6 {6,4-17,2}	6,2 {3,0-11,5}	8,8 {5,4-12,9}	<0,001
Réticulocytes x 10 ⁹ /L	12 {0-63}	22 {1-323}	12 {0-112}	NS
Leucocytes x 10 ⁹ /L	5,8 {2,0-20,6}	8,5 {4,6-26,4}	2,4 {0,2-16,1}	<0,001
Neutrophiles x 10 ⁹ /L	3,1 {0,9-8,1}	5,2 {1,6-15,7}	1,6 {0-8,2}	<0,001
Plaquettes x 10 ⁹ /L	210 {56-805}	220 {17-716}	144 {6-480}	0,01
Nombre de cytopénies	1 {0-3}	1 {1-2}	2 {1-3}	<0,001

- Analyse rétrospective de 87 patients PVB19+

Spectrum of adult Parvovirus B19 infection according to the underlying predisposing condition and proposals for clinical practice

Evolution des paramètres chez les patients drépanocytaires*



Si contexte compatible et Séro PvB19 + en IgM et/ou PCR + dans le sang => myélo non systématique*

Erythroblastopénie et médicaments ?

Table 2. Selected drugs associated with PRCA based on PubMed review

Agent	Multiple reports	Mechanism investigated
Alemtuzumab		
Allopurinol	✓	
Ampicillin		
Azathioprine	✓	✓
Carbamazepine	✓	
Cephalothin		
Cladribine		
Chlorpropamide	✓	
Chloroquine		
Clopidogrel		
Dapsone/pyrimethamine	✓	
Diphenylhydantoin	✓	✓
Recombinant Epo	✓	✓
Estrogens		
Fenoprofen	✓	
Fludarabine	✓	
Interferon-α	✓	

Table 2. Selected drugs associated with PRCA based on PubMed review

Agent	Multiple reports	Mechanism investigated
Lamivudine	✓	
Leuprolide	✓	
Linezolid	✓	
Micafungin		
Mycophenolate mofetil	✓	
d-Penicillamine	✓	
Phenylbutazone		
Procainamide	✓	
Ribavirin	✓	
Rifampicin		✓
Sulfasalazine	✓	
Sulindac		
Tacrolimus	✓	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	✓	
Valproic acid	✓	✓
Zidovudine	✓	

PubMed search performed May 15, 2016. Search terms used were "red cell aplasia" AND the name of the specific drug.

Autres: isionazide, imatinib, lenalinomide, nilotimib; ipilimumab, **nivolumab**, and pembrolizumab

Causes chroniques de PRCA: mécanismes en causes ? (1)

- Mécanisme PRCA acquise chronique ?
 - Inhibition **extrinsèque** (auto-immune) de l'érythropoïèse ?
- ou
- **Anomalie cellulaire intrinsèque** de la cellule souche érythroïde (état pré-leucémique / SMD) ?

Rationale and disease-oriented approach to acquired Pure Red Cell Aplasia



Diagnostic workup

LGL-associated



Idiopathic PRCA

B-cell dyscrasia-associated



Thymoma-associated



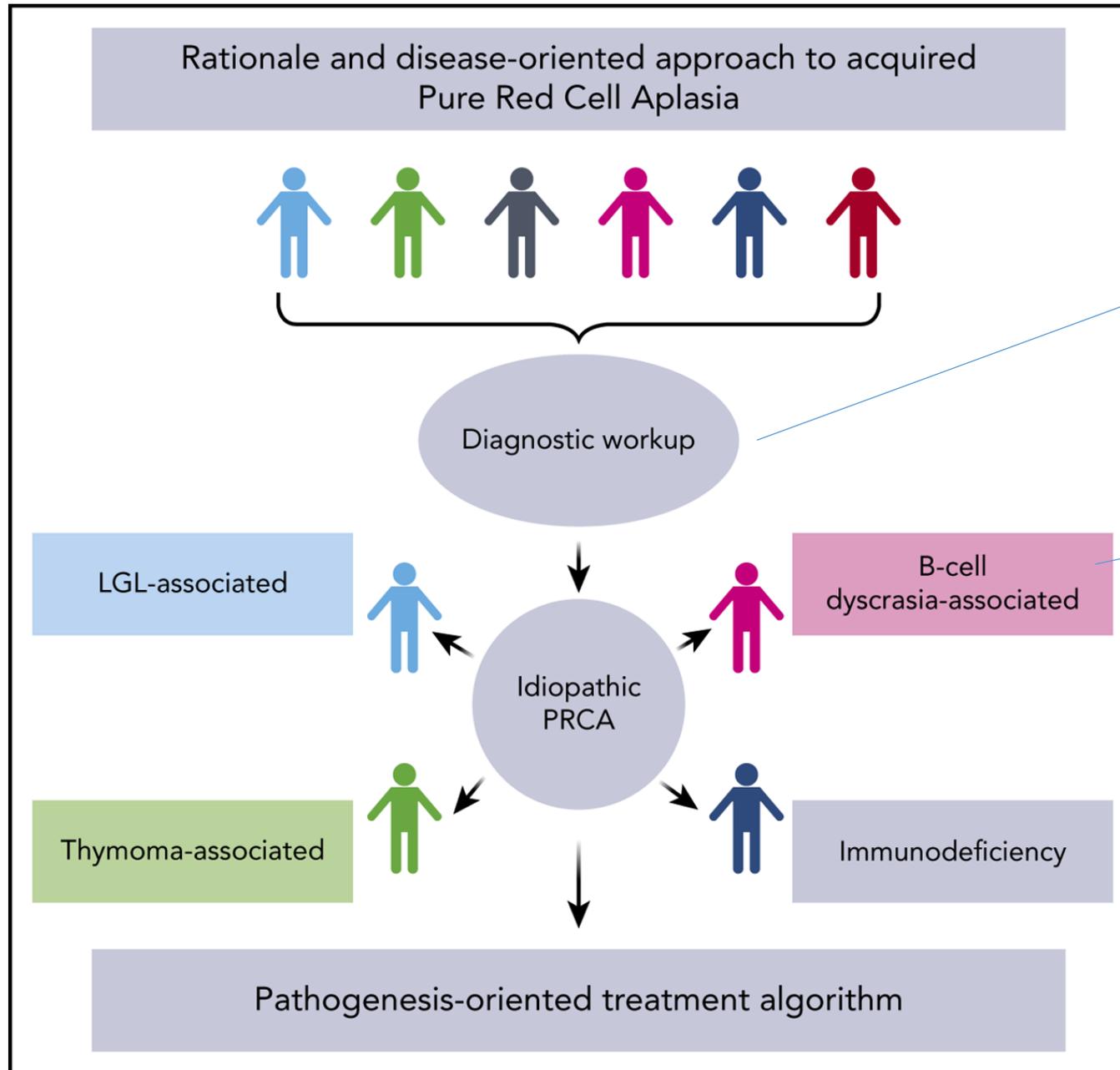
Immunodeficiency

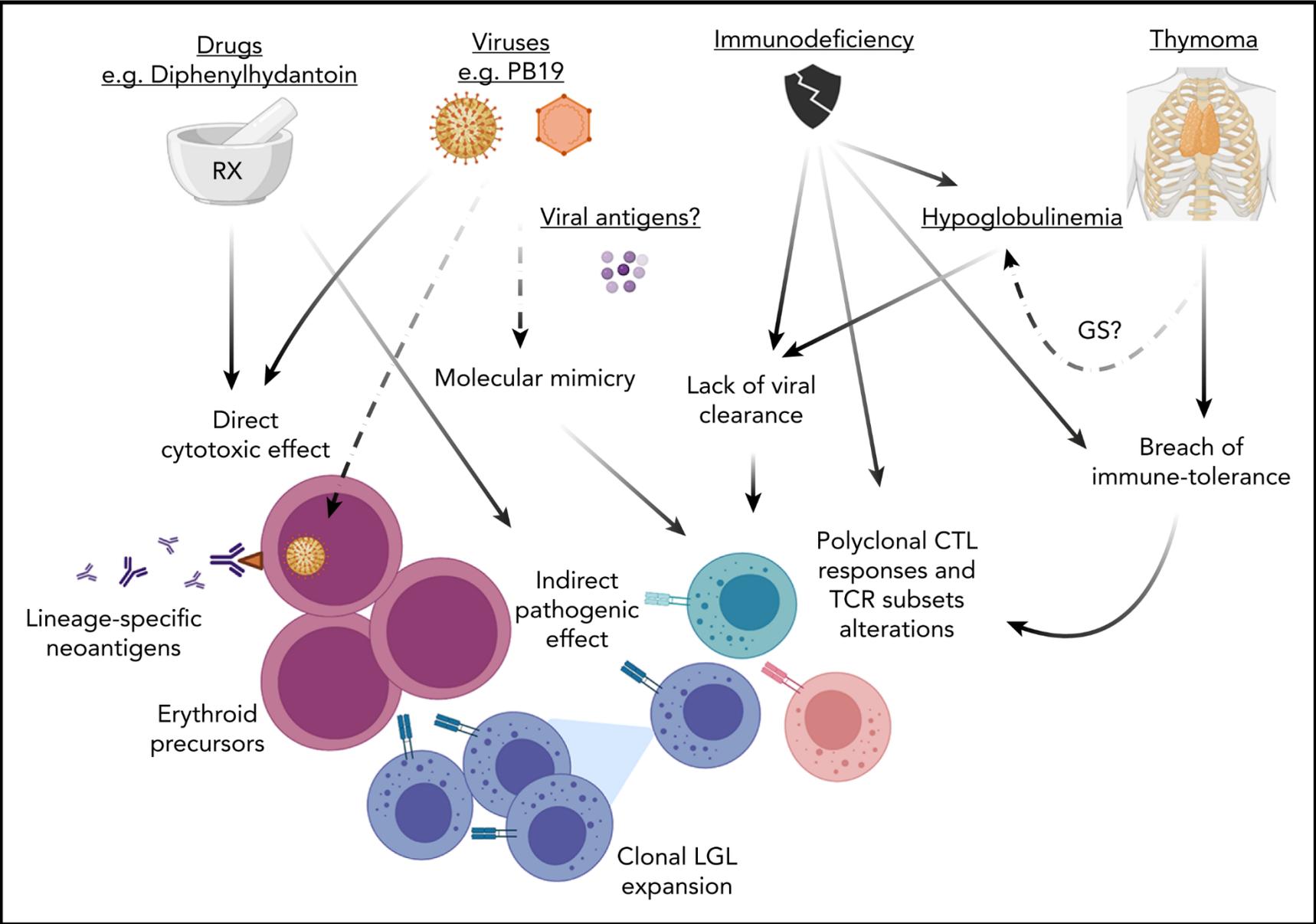


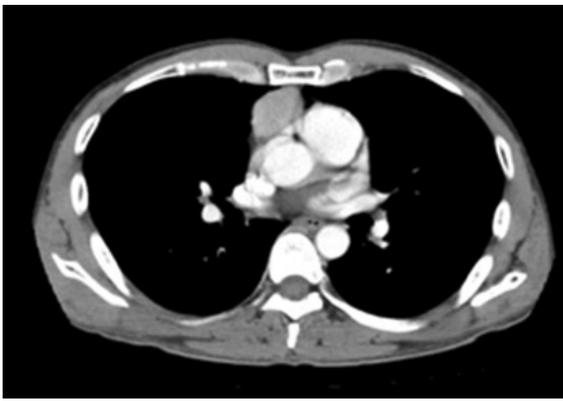
Pathogenesis-oriented treatment algorithm

Transitoire

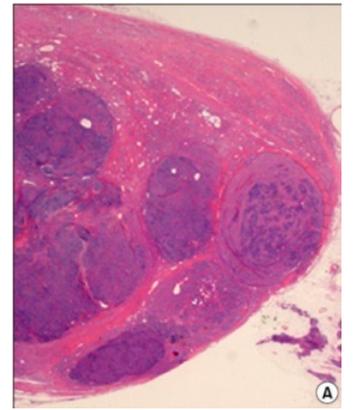
LLC
MGUS







Syndrome de Good



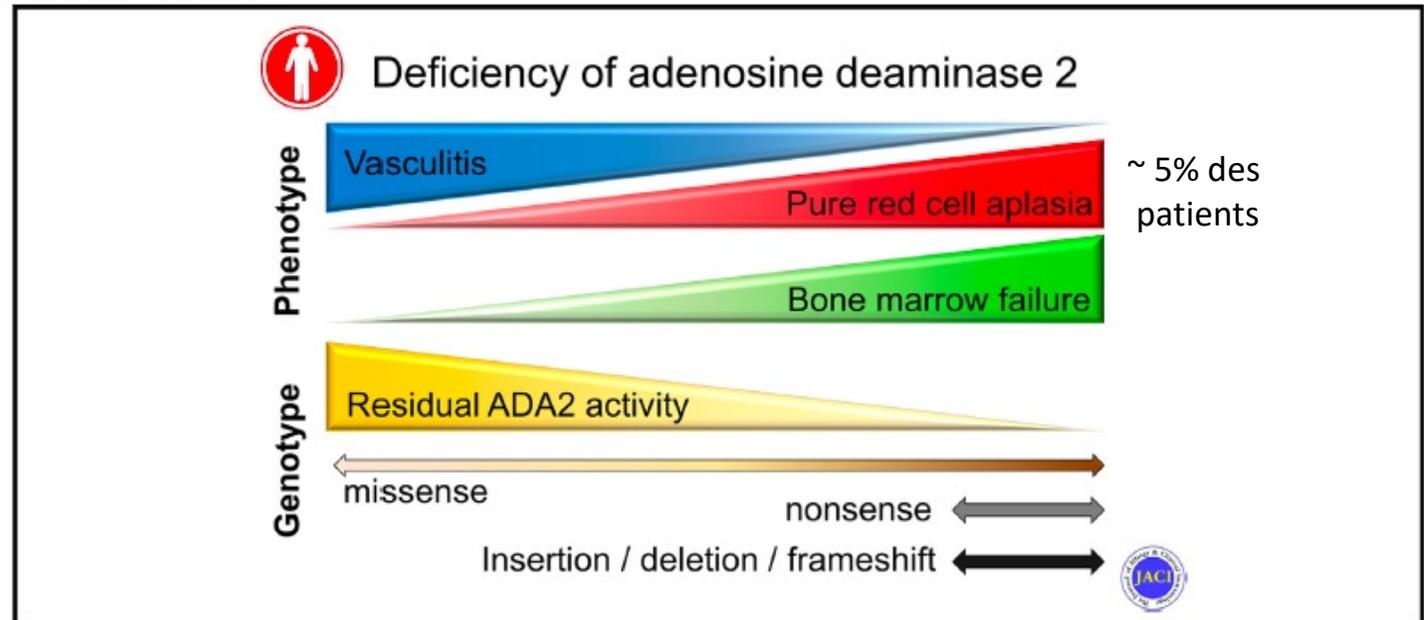
- **Thymome + hypogammaglobulinémie, taux de Ly B bas et Lymphopénie CD4 avec rapport T CD4/CD8 inversé**, déficit de réponse aux mitogènes => infections à germes encapsulés mais aussi CMV, HSV, Candida, Giardia...
- Age moyen au diagnostic = **62 ans**
- Correspond à **6 à 11%** de l'ensemble des thymomes
(~ **5% des thymomes => PRCA**)
- Le diagnostic de thymome précède le syndrome dans Good dans **42%** des cas

Hypogammaglobulinémie + PRCA

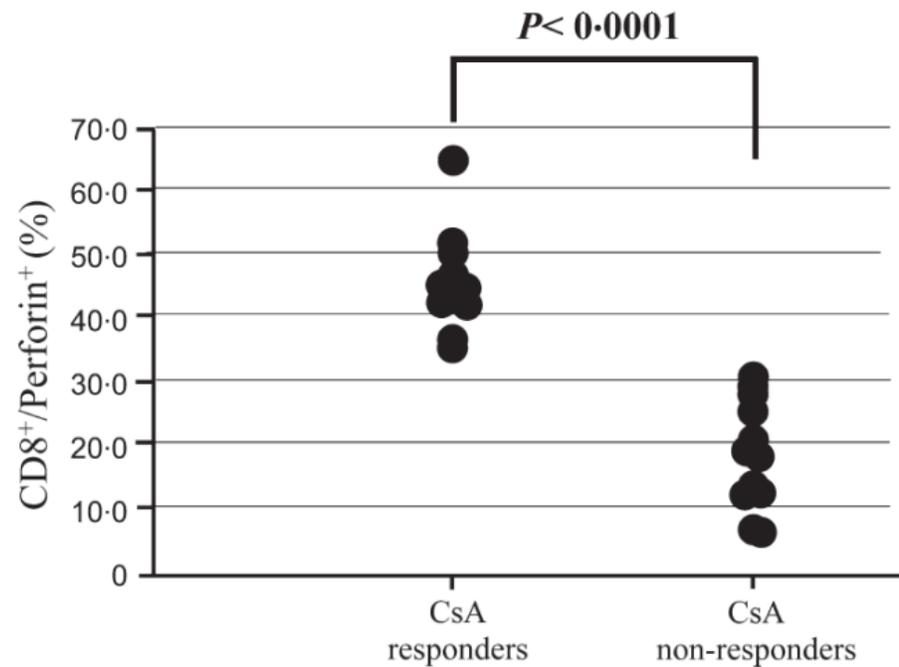
- LLC
- Syndrome de Good
- DADA2



Début des symptômes de DADA2
dans près de $\frac{3}{4}$ des cas
avant l'âge de 10 ans

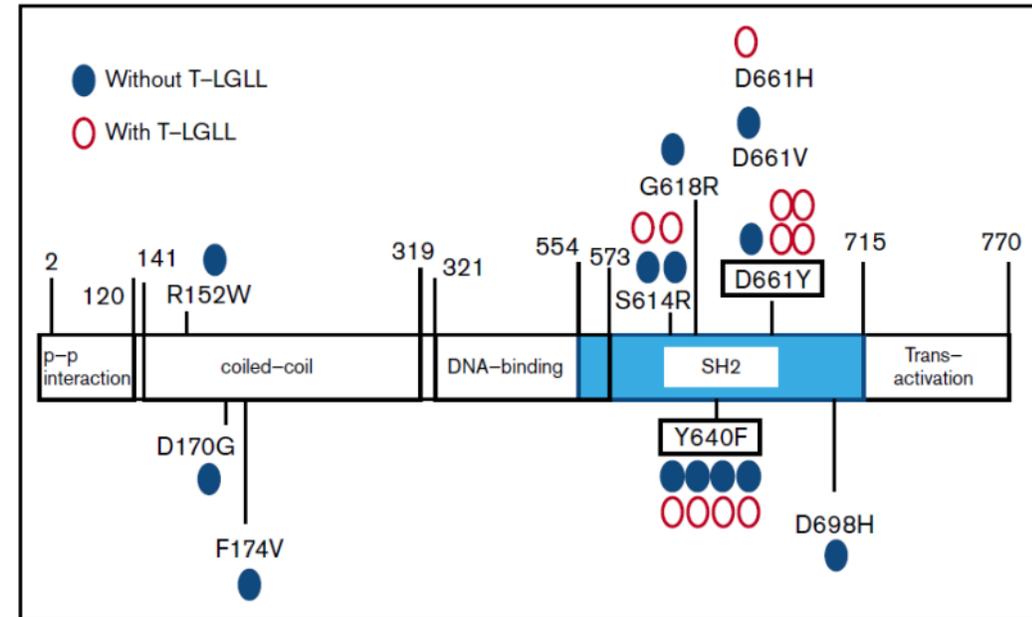


Prévalence élevée mutations STAT3 Expansion du répertoire T-CD8+



Nitta et al, BJH, 2010 - 2012

Mutations Somatiques de STAT 3 chez 43 % des PRCA Présente dans les T-CD8 +



Kawakami. Blood Advance 2019

Anticorps médié, anti-EPO



Casadeval, NEJM 1996



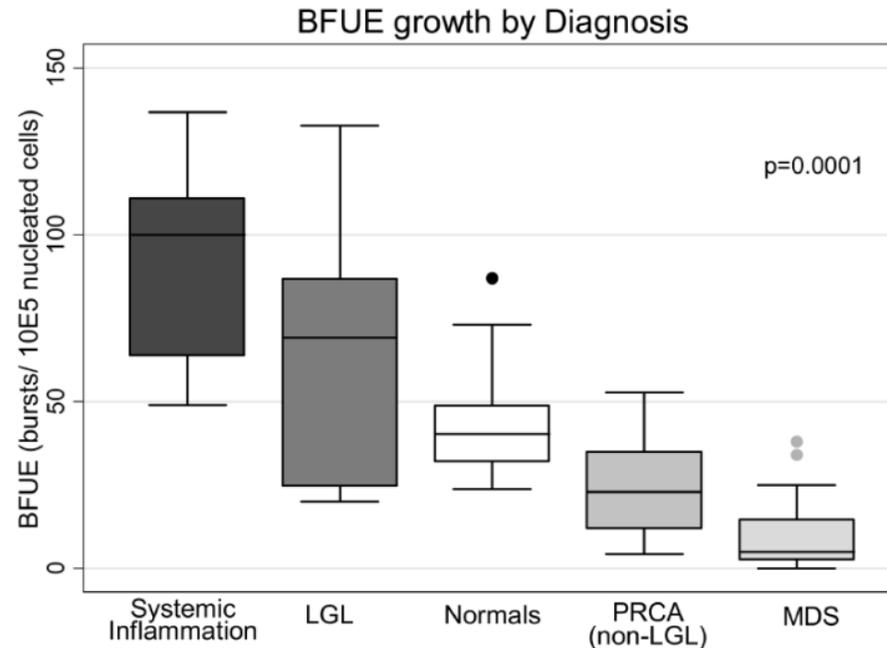
Auto-anticorps dirigés
contre des antigènes des
erythroblastes.
Means, BJH 1994

Causes chroniques d'erythr.: mécanismes en causes ? (2)

- Intérêt des **cultures de progéniteurs érythroblastiques** in vitro (non systématique) couplé à dosage Epo
- Anomalie intrinsèque: pas de différenciation érythroblastique => caryotype anormal
- Inhibition extrinsèque / mécanisme **auto-immun**:
 - Différenciation érythroblastique **normale**
 - Parfois **inhibition par le sérum autologue** ou les cellules lymphoïdes (LGL-T ou NK via récepteur KIR, LLC B)

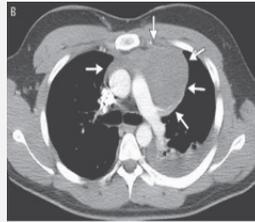
Causes d'erythr. Résultats / interprétation des tests

Anticorps anti-EPO	Myélodysplasie – Anémie de Blackfan-Diamond	Auto-immune (lupus, thymome, LGL)	Parvovirus B19
EPO basse	EPO haute	EPO haute	EPO haute
Culture précurseurs normale	Culture précurseurs anormale	Culture précurseurs normale /haute	Culture précurseurs anormale



Causes des PRCA chroniques: causes secondaires

- Hémopathies lymphoïdes B: **LLC** (20-40% des cas) > Hodgkin, MW, Myélome MGUS (?)
- Hémopathies lymphoïdes T: **Lymphome T type LAI**
- Maladie de Castleman
- **Thymome** (~ 6% des cas de PRCA)
syndrome de Good
- Autres tumeurs: K gastrique, sein..
- MAI: **Lupus**, PR, Hépatite auto-immune, MICI SAPL
- **Leucémie T-LGL** (PRCA dans ~ 7% des cas*)
- **DADA2**
- ALPS
- Allogreffe CSP avec mismatch dans le système ABO
- => « **Idiopathique** » dans ≈ 30 à 50% des cas



PRCA et Lupus systémique, série française de 24 patients

Age au diagnostic d'EB	38.5 ± 13.2
Hémoglobine (g/L)	62 ± 20
Réticulocytes (x10 ⁹ /L)	9.3 ± 7.8
Erythroblastes (%)	2.8 ± 2.5

- Le **lupus précède** l'EB (14/24, 58%, 81 mois [3-317]).
- Des poussées **multiples** pour 11/24 patients (médiane 6).

	Poussée unique (n = 13)	Poussées multiples (n = 11)	
Sexe-ratio (H:F)	0.18	0.2	1.0
Hémoglobine (g/L)	68 ± 22	54 ± 14	0.04 #
Nadir d'hémoglobine (g/L)	65 ± 24	49 ± 14	0.08 #
Erythroblastes (%)	3.9 ± 3.6	1.3 ± 1.6	0.01 #

PRCA: Diagnostic étiologique / examens complémentaires

Clinique	<ul style="list-style-type: none">• Enquête médicamenteuse• Statut du patient: immunosuppression* ? Hémoglobinopathie* ss jacente ?• Syndrome tumoral ?• Arguments pour une pathologie auto-immune ?
Biologie	<ul style="list-style-type: none">• Frottis sanguin: excès de LGL > 0,5 >G/L ? (Sd mononucléosique ?)• Si * => PCR + Sérologie PvB19 sang ± moelle• AAN, Anti-ECT, Coombs direct• EPP + dosage pondéral Ig• Immunophénotypage Ly T, B, NK sang périphérique• (Clone T sang)• Myélogramme + immunophéno si prolifération lymphoïde et/ou caryotype si anomalies qualitatives• Sérologie VIH
Imagerie	TDM thoracique (thymome) +/- abdomino-pelvien selon orientation

Principes du traitement

Traitement « spécifique »: fonction du type d'erythroblastopénie

- Arrêt du médicament incriminé.
- Thymectomie :
 - Thompson et al, BJH, 2006 :
 - Série rétrospective 13 patients.
 - Aucune RC. Intérêt si thymome
- Parvovirus B19 : IgIV = traitement de choix.

133 patients.
Transplantés
Lymphomes

Table 2. Clinical and Biological Characteristics of 133 Patients (Our Cases and Those From the Literature) With Human Parvovirus B19 Pure Red Cell Aplasia Treated With Intravenous Immunoglobulin

Characteristic	Total	Our Series	Literature
No. of patients	133 (100)	10 (100)	123 (100)
Age, y, mean ± SD	37.1 ± 15.8	45.8 ± 15.6	36.3 ± 15.7
Male sex	78/117 (67)	3/10 (30)	75/107 (70)
Disease characteristics			
HIV	39/133 (30)	1/10 (10)	38/123 (31)
CD4 ⁺ , cells/mm ³ , mean ± SD	94.3 ± 118.4	22 ± 0	96 ± 119.6
Solid-organ transplant	63/133 (47)	3/10 (30)	60/123 (49)
Kidney	45 (71)	3 (100)	42 (70)
Heart	3 (5)	0	3 (5)
Lung	4 (6)	0	4 (6)
Pancreas	1 (2)	0	1 (2)
Liver	8 (13)	0	8 (14)
Heart-lung or kidney-pancreas	2 (3)	0	2 (3)
Tacrolimus treatment	35 (56)	2 (67)	33 (55)
Other	30/133 (23)	5/10 (50)	25/123 (19)
Lymphoma	10 (7)	2 (20)	8 (6)
Systemic autoimmune and/or inflammatory disease	7 (5)	1 (10)	6 (5)
Hematopoietic stem cell transplant	10 (7)	2 (20)	8 (6)
Primary immune deficiency	2 (1)	0	2 (1)
Monoclonal antibody treatment	14 (10)	0	14 (11)
PRCA and HPV-B19 characteristics			
Delay between initiation of immunosuppression treatment and PRCA, mo, mean ± SD	18.3 ± 38.0	29.1 ± 44.9	17.1 ± 37.3
HPV-B19-related symptoms	34/133 (26)	6/10 (60)	28/123 (23)
HPV-B19-suggestive bone-marrow results	55/112 (49)	0/10 (0)	55/102 (54)
Positive anti-HPV-B19 IgM Abs at diagnosis	46/100 (46)	1/2 (50)	45/98 (46)
Positive anti-HPV-B19 IgG Abs at diagnosis	24/95 (25)	2/2 (100)	22/93 (24)
Positive blood or bone-marrow PCR results at diagnosis	95/133 (71)	10/10 (100)	85/123 (69)
Blood results	80/133 (60)	3/10 (30)	77/123 (63)
Bone-marrow results	37/133 (28)	7/10 (70)	30/123 (24)

Data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: Abs, antibodies; HIV, human immunodeficiency virus; HPV-B19, human parvovirus B19; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; PCR, polymerase chain reaction; PRCA, pure red cell aplasia; SD, standard deviation.

Table 3. Intravenous Immunoglobulin Treatment and Outcome in 133 Patients With Human Parvovirus B19 Pure Red Cell Aplasia

Treatment	Total (N = 133)	Our Series (n = 10)	Literature (n = 123)
No. of IVIG courses, mean \pm SD	2.8 \pm 9.1	2.4 \pm 1.8	2.9 \pm 9.4
IVIG course first dose, g/kg, mean \pm SD	2.3 \pm 1.3	1.4 \pm 0.6	2.4 \pm 1.36
IVIG course duration, d, mean \pm SD	4.9 \pm 3.3	2.6 \pm 1.3	5.2 \pm 3.4
Other treatments	27/133 (20)	4/10 (40)	23/123 (19)
Immunosuppression discontinuation	42/109 (38)	3/10 (30)	39/99 (39)
Switch tacrolimus to cyclosporin A	8/36 (22)	1/2 (50)	7/34 (21)
IVIG maintenance treatment	16/133 (12)	0/10 (0)	16/123 (13)
Outcome			
Death	14/133 (10)	0/10 (0)	14/123 (11)
Hemoglobin correction after first IVIG course	124/133 (93)	9/10 (90)	115/123 (93)
Time to reticulocytosis, d, mean \pm SD	11.4 \pm 10.1	26.8 \pm 22.4	9.6 \pm 3.6
Time to Hb correction, mo, mean \pm SD	1.7 \pm 1.6	2.6 \pm 1.6	1.5 \pm 1.6
Relapse after first course	42/124 (34)	0/9 (0)	42/115 (36)
Time to first relapse, mo, mean \pm SD	4.3 \pm 2.71	...	4.34 \pm 2.71
No. of relapses, mean \pm SD	1.4 \pm 0.6	...	1.4 \pm 0.6
Available follow-up data at 12 mo	96/133 (72)	10/10 (100)	86/123 (70)
Hb correction at 12 mo	45/96 (47)	9/10 (90)	36/86 (42)
Persistent anemia at 12 mo	51/96 (53)	1/10 (10)	50/86 (58)
Available follow-up data >6 mo after last IVIG course	79/133 (60)	10/10 (100)	69/123 (56)
Hb correction	63/79 (80)	9/10 (90)	54/69 (78)
IVIG dependence	6/79 (7)	0/10 (0)	6/69 (9)
No Hb correction	10/79 (13)	1/10 (10)	9/69 (13)
HPV-B19 PCR negative results	29/95 (30)	5/7 (71)	24/88 (27)
Side effects	18/133 (13)	6/10 (60)	12/123 (10)

Data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; HPV-B19, human parvovirus B19; IVIG, intravenous immunoglobulin; PCR, polymerase chain reaction; SD, standard deviation.

En pratique

- Les Ig.IV sont le traitement de choix uniquement des cas **d'erythr. avérées liés au PvB19** chez l'**immunodéprimé** mais pas des autres formes 
- Réponse à court terme $\geq 90\%$ mais rechutes fréquentes ++ (1/3 des cas)
- Posologie ? (non standardisée) = > Dose initiale 2g/kg (sur 2 à 4 jours) puis à répéter si besoin en fonction de la réponse initiale et du contexte (toutes les 3 semaines ?) non codifié

Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group

Table I. Patient characteristics.

	Idiopathic PCRA	Thymoma-associated PCRA	LGL leukaemia-associated PCRA
Number of patients	72	41	14
Age, years: median (range)	60.5 (18.0–89.0)	65.0 (27.0–82.0)	63.0 (44.0–85.0)
Gender: male/female	25/47	18/23	8/8
Response to induction therapy			
CR/PR	25/36	24/3	5/8
NR	9	8	1
Not evaluable	2	6	
Outcome			
Alive	58	32	12
Dead	13	7	2
Unknown	1	2	
Observational period, months: median (range)	86.8 (0.5–274.3)	61.4 (3.1–178.5)	104.0 (7.7–157.2)
Cause of death			
Organ failure	5 (2 liver, 1 cardiac, 1 renal, 1 NOS)	1 (cardiac)	1 (NOS)
Infection	1 (marrow failure)	5 (4 pneumonia, 1 CMV)	1 (ATG-associated)
Malignancy	2 (1 lymphoma, 1 myelofibrosis)	1 (thymoma)	
Cerebral infarction	1		
Diabetes mellitus	1		
Unknown	3		

LGL, large granular lymphocyte; PCRA, pure red cell aplasia; CR, complete remission; PR, partial remission; NR, no response; NOS, not otherwise specified; CMV, cytomegalovirus; ATG, anti-thymocyte globulin.

N = 22 décès sur 127 (17%)

Facteurs de risque: absence de réponse au tt initial et/ou rechute

1. Corticothérapie

- 1 mg/kg
- Taux de réponse initial : 40%.
 - Délai médian de réponse : 2.5 à 9 semaines.
- Rechutes fréquentes :
 - 80% dans les 2 ans.

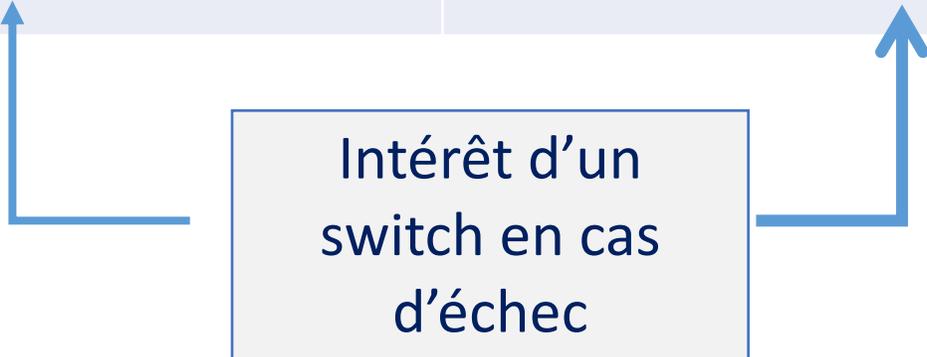
Nécessité d'associer un traitement immunosupresseur*

*CS seuls + HCQ suffisent rarement (25%-30% des cas) si PCRA associée à un Lupus

2. Immunosuppresseurs : 1ère ligne

Ciclosporine A	Cyclophosphamide
3 à 5 mg/kg par jour	25 à 100 mg/jour <i>per os</i> (3 à 6 mois max)
Taux de réponse globale : 73%	Taux de réponse globale : 27 à 50%
Meilleure réponse chez non-LGL	1° choix si prolifération LGL associée

Intérêt d'un
switch en cas
d'échec



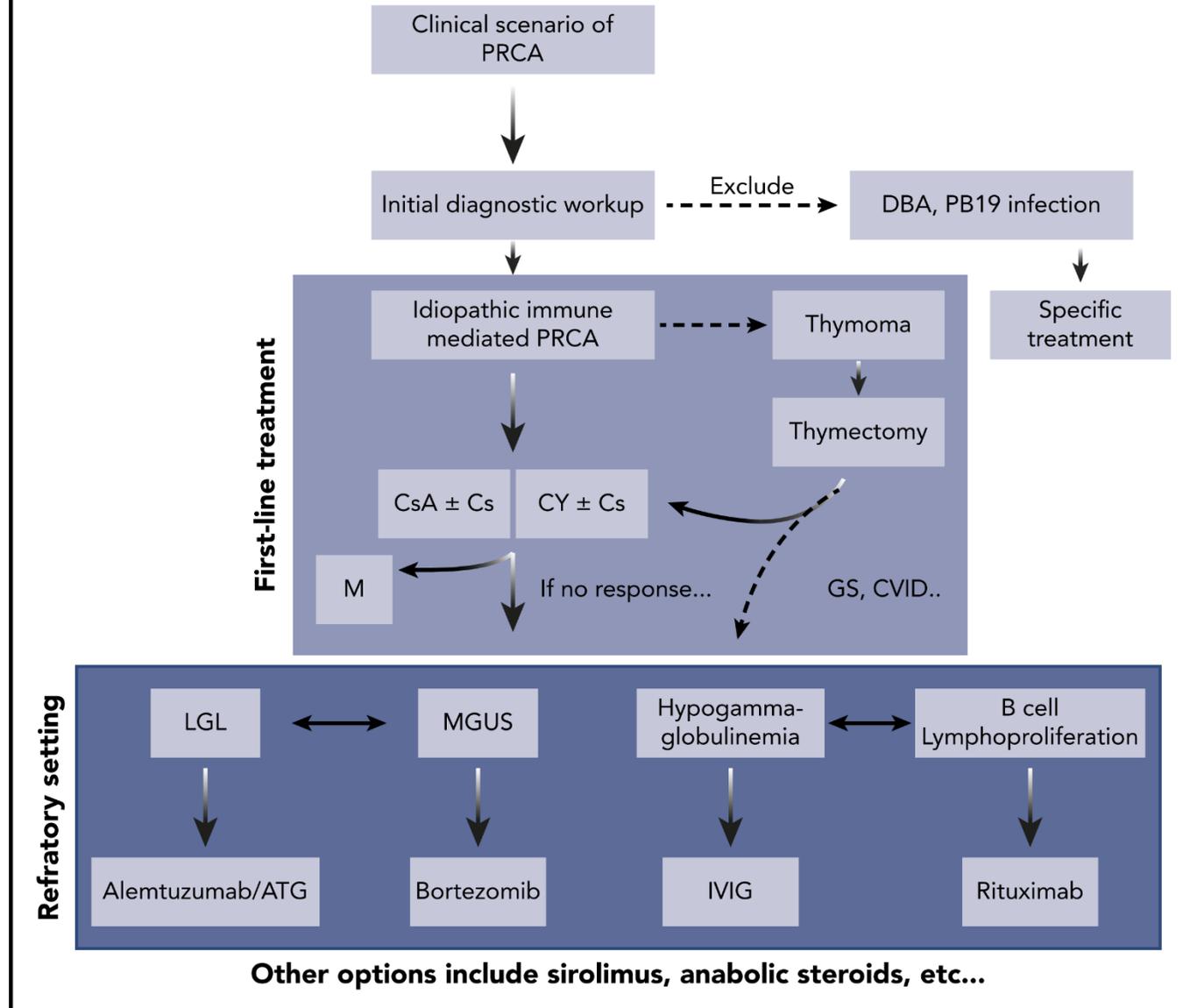
3. Autres options thérapeutiques ?

- Methotrexate :
 - Réponse globale : 30%.
 - Si échec cyclophosphamide en cas de LGL.
- En cas d'hémopathie Ly. B (LLC ou autre) :
 - Rituximab seul ou RCDex
 - Bortezomib.
 - Ibrutinib
- Autres :
 - Danazol (augmentation T-reg.).
 - Alemtuzumab.
 - **SAL.**
 - DADA => greffe de Cellules souches

Voie prometteuse: inhibiteur mTor => Sirolimus

- Long et al, Ann Hematol, 2018 :
 - 21 patients, EB auto-immune, rechute/échec/intolérance ciclosporine A.
 - 9 RC + 6 RP, délai médian 4 mois.
 - RP : 3/6 arrêts de traitement pour ES.

Treatment algorithm of acquired PRCA



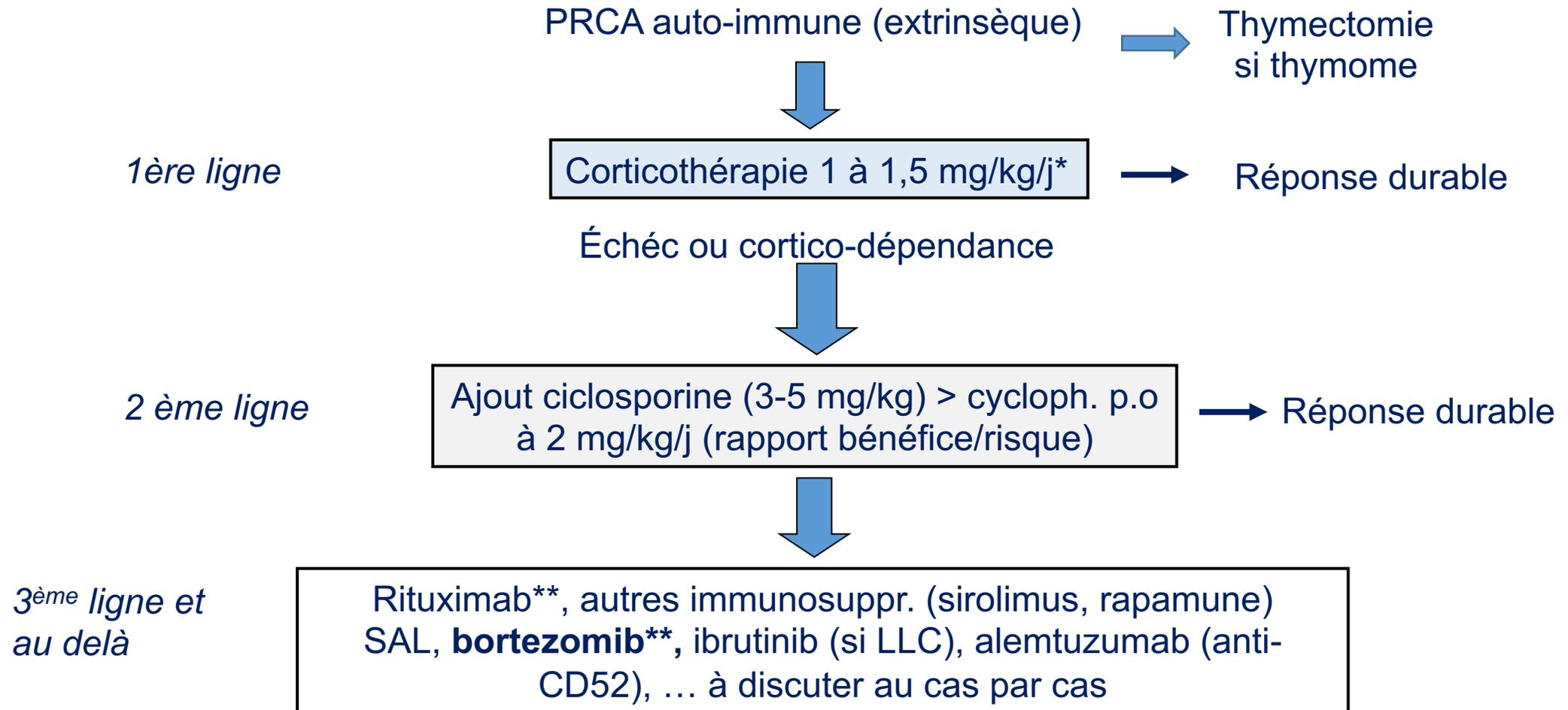


Take home messages



- L'érythroblastopénie est une cause excessivement rare d'anémie
- Demander un **taux de réticulocytes** devant une anémie normocytaire d'aggravation rapide **sans cause évidente** (saignement..)
- Le diagnostic de certitude repose sur les données du myélogramme
- Le recours aux Ig.IV doit être réservé **aux PRCA** lié au PVB19 chez les patients **immunodéprimés**
- Savoir reconnaître les formes acquises chroniques d'origine auto-immune (formes « extrinsèques ») => accessibles à un tt immunosuppresseur
- Dans les PRCA « auto-immunes » => **corticoïdes ± ciclosporine** est le tt de choix et au-delà traitement à individualiser en fonction du mécanisme présumé (auto-Ac. => cibler les plasmocytes versus Cytotoxicité Ly.T => cyclophosphamide ?)

Propositions thérapeutiques



* + plaquenil® si LES

** doit tenir compte des données de la culture des progéniteurs (inhibition par le sérum ou non ,)

^ sauf si leucémie LGL-T