

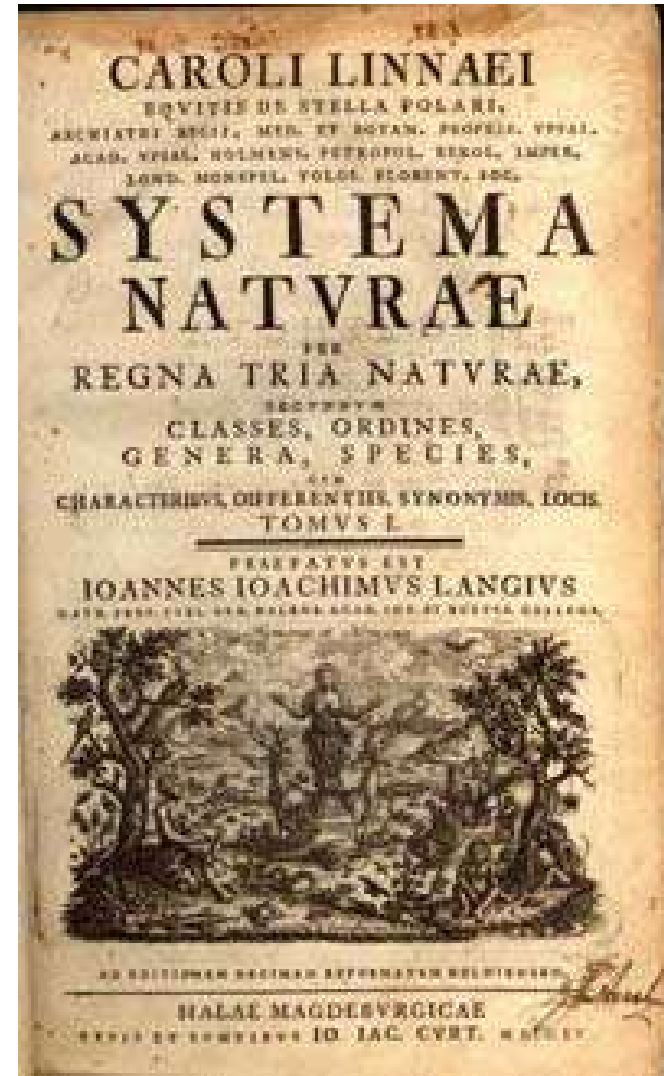
# La Classification OMS 2022 des hémopathies malignes (Saison 5)



F Trimoreau, CHU Limoges  
JFBM , 12 octobre 2023, Antibes

D'où venons nous ?







Pr. MERKLEN ET R. WAITZ

# ATLAS D'HEMATOLOGIE



MALOINE  
PARIS

de la rate après splénectomie donne des renseignements pleins, car dans la ponction l'aiguille peut ne pas rencontrer de cellules pathologiques.

*Technique de la ponction* : contrôler préalablement la coagulation et la coagulation; utiliser une seringue Record de 20 cm. de longueur pour la ponction intramusculaire ou à ponction lombaire de 10 cm. de long. Après anesthésie locale, faire arrêter le malade à l'expiration, et ponctionner la partie abdominale de la rate sur son grand axe, le plus près possible du rebord costal, perpendiculairement à la rate, en appuyant sur celle-ci; enfoncer rapidement l'aiguille de 5 à 6 cm., puis effectuer une forte aspiration, fixer le piston et retirer seringue et aiguille.

Pour éviter des hémorragies laisser le malade au lit pendant deux jours, avec ou sans glace sur l'hypochondre gauche. Nous avons l'habitude de faire une injection d'Anthéma aussitôt après la ponction.

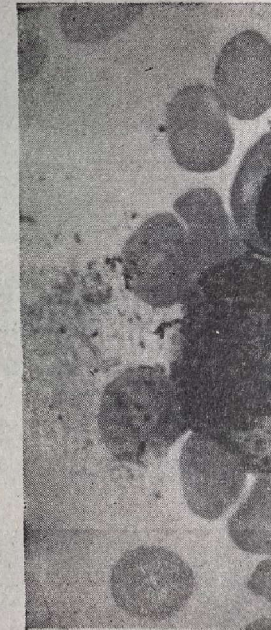


Fig. 5 — Sa  
Normoblaste b  
neutrophile



Deuxième phase (9. 1. 39 - 20. 2. 39): très grosse amélioration, augmentation du nombre des globules rouges à 3.320.000, de l'hémoglobine à 60 %, des globulins à 84.800.

Troisième phase à partir du 21. 2. 39: anthrax de la région nœud, fièvre infectieuse, phénomènes hémorragiques avec temps de saignement de 52'.

**Sang** le 10 mars 1939 :

Globules rouges : 1.980.000, hémoglobine 30 %.

Globulins : 12.000.

Globules blancs : 10.600.

*Pourcentage leucocytaire :*

polynucléaires neutrophiles .....	19
monocytes et grands mononucléaires.....	4
moyens mononucléaires.....	7
grands lymphocytes .....	29
petits lymphocytes .....	38
prolymphocytes .....	2
plasmocyte .....	1

**Décès** le 26 mars 1939.

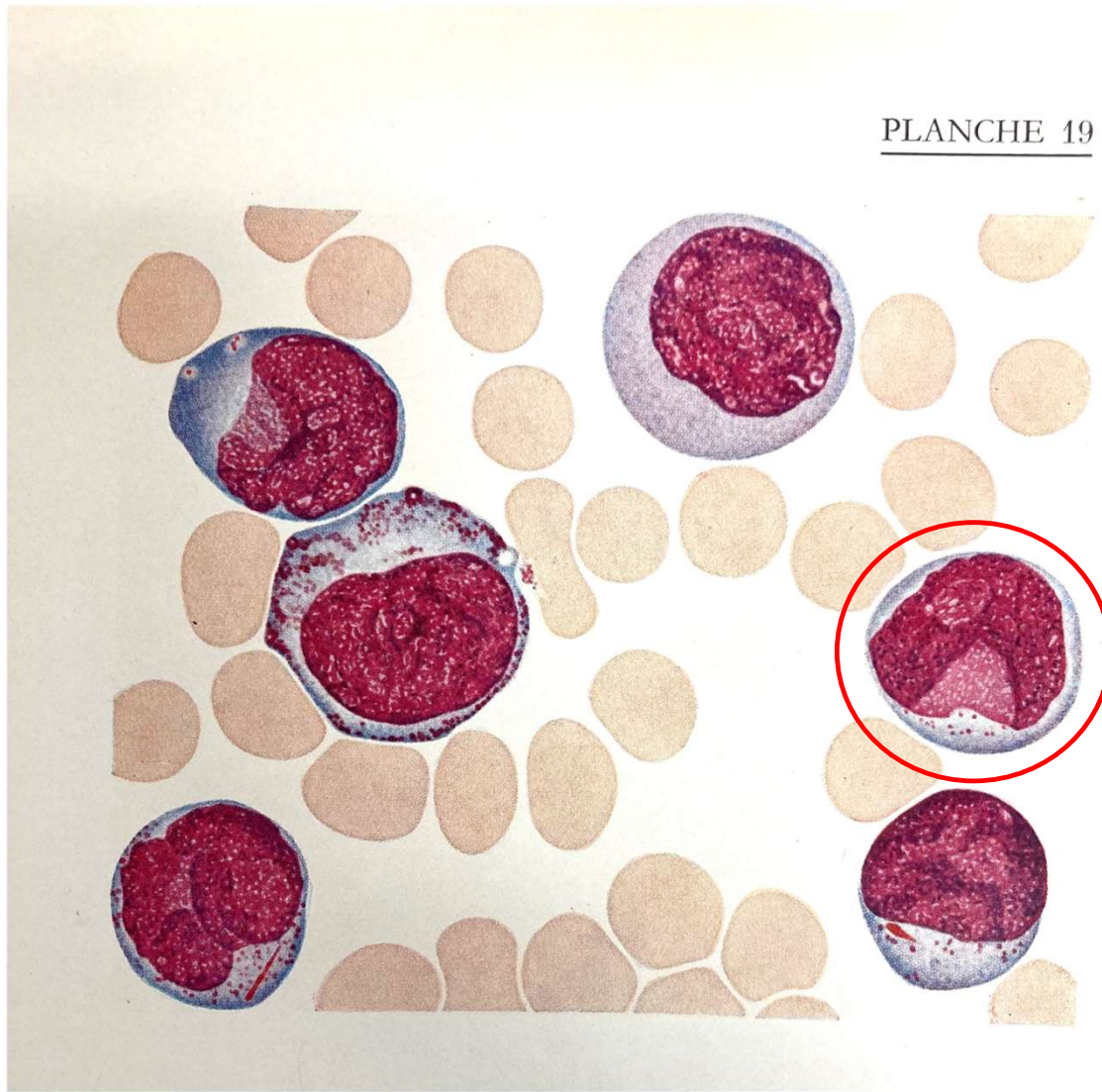
*Autopsie:* Très grosses altérations de la moelle osseuse avec transformation scléreuse de celle-ci.

**Diagnostic** : *Panmyélophtisie avec granulopénie.*

**Ponction sternale** le 9 décembre 1938. Sang de la moelle osseuse assez pauvre en cellules, surtout érythroblastiques; rares plasmocytes.

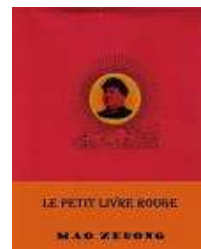
**Évolution :** Pendant une première phase, avec des épisodes fébriles, un état général mauvais, des gingivorragies, S... reçoit 9 transfusions, des injections d'extrait hépatique et de vitamine C.

PLANCHE 19

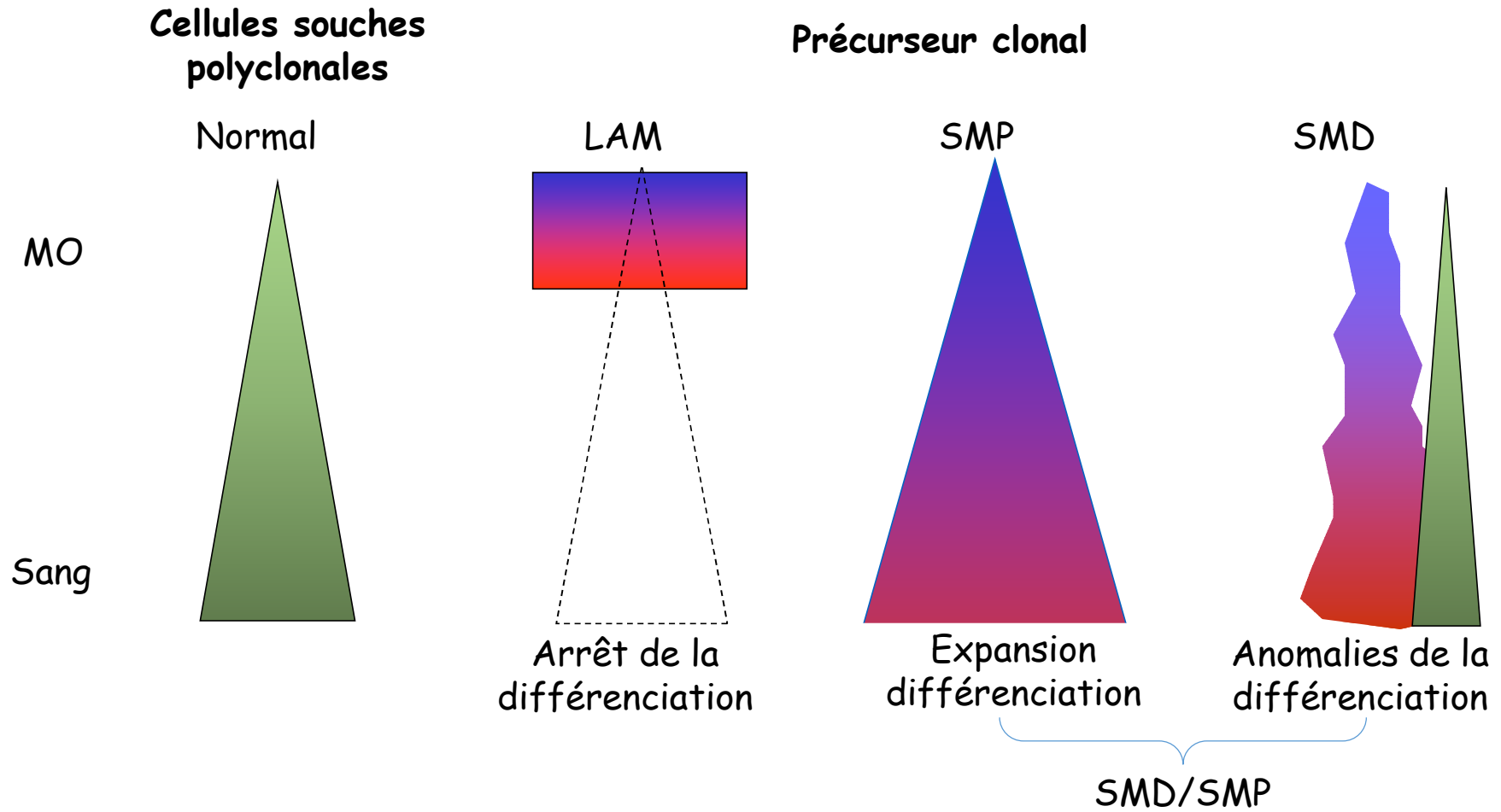


# Classification FAB, 1976

Notion de lignée  
Notion de différenciation

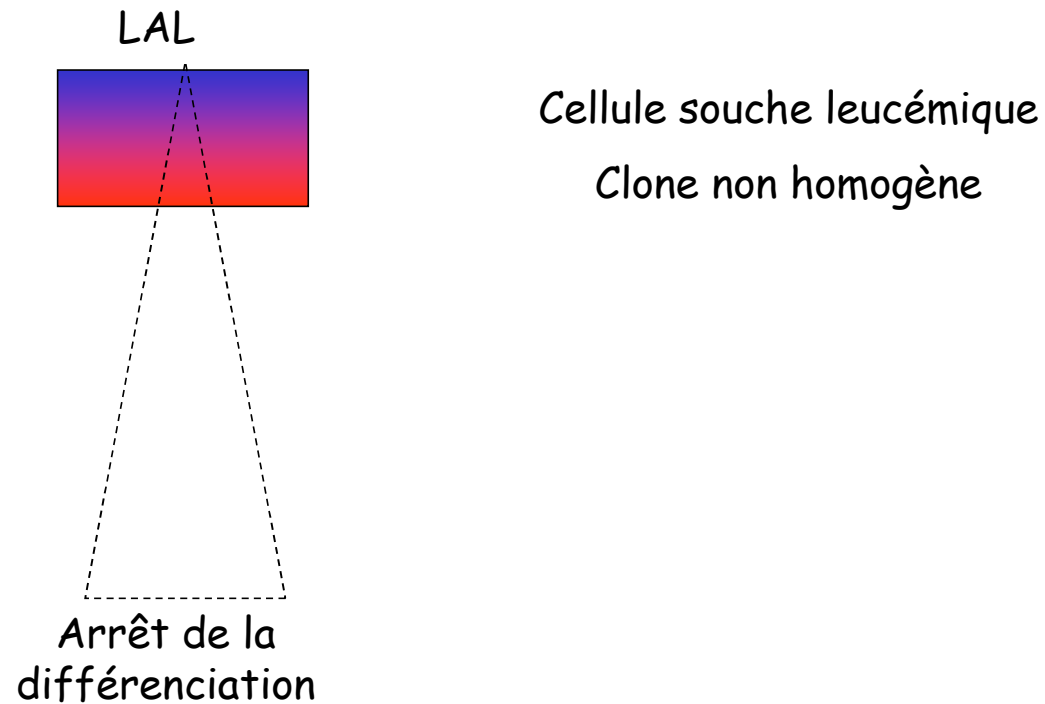


# Hémopathies myéloïdes

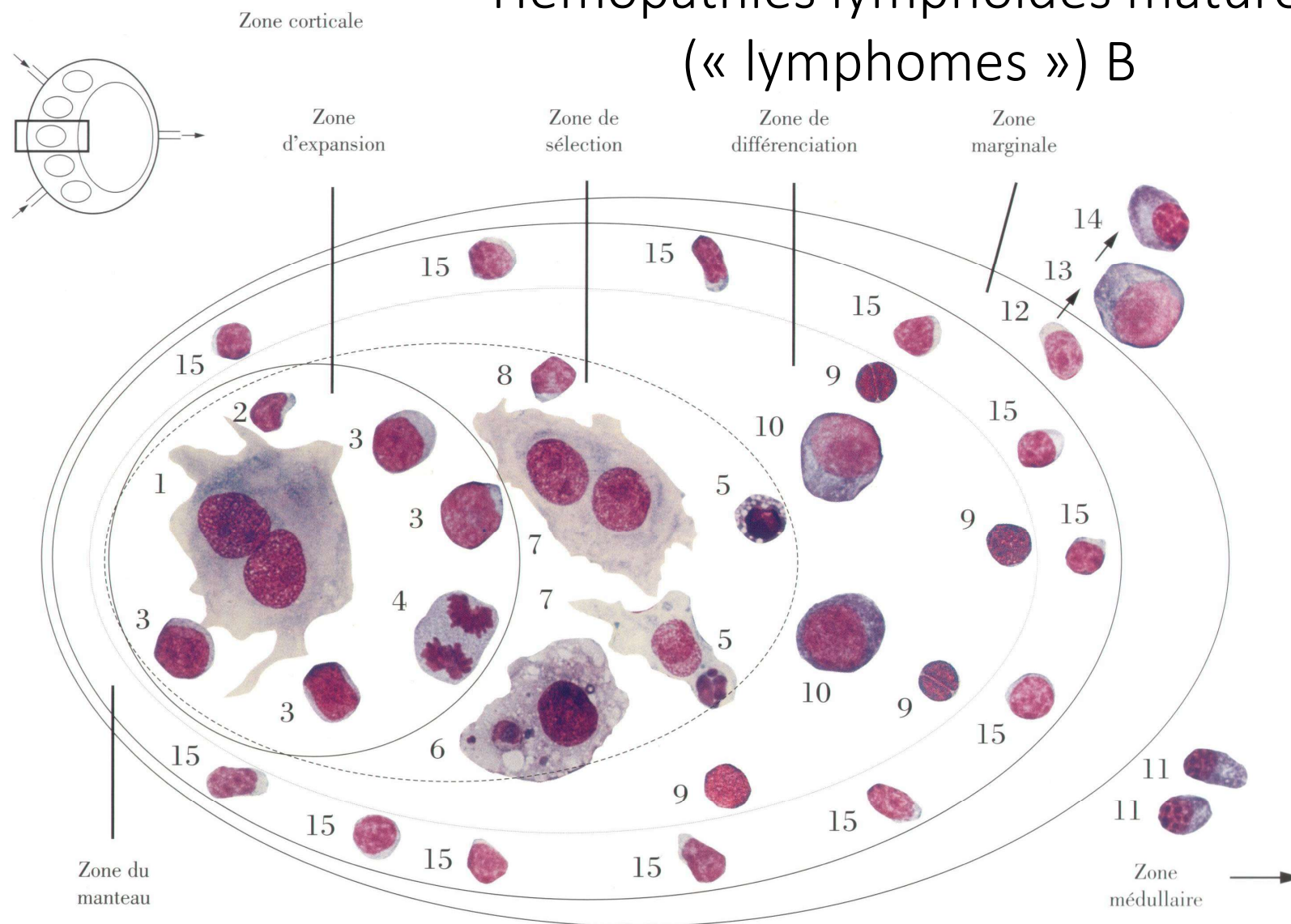




# Hémopathies lymphoïdes à précurseurs (« leucémies aiguës »)



# Hémopathies lymphoïdes matures (« lymphomes ») B

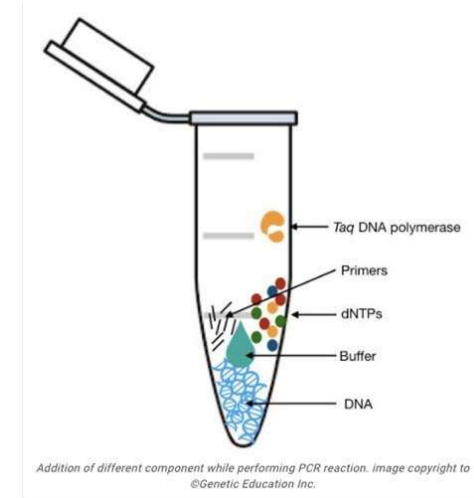


*Pendant ce temps, dans le parc National du Yellowstone...*



1969, source Mushroom Spring du bassin Lower Geyser Basin

1976 isolement de la Taq pol



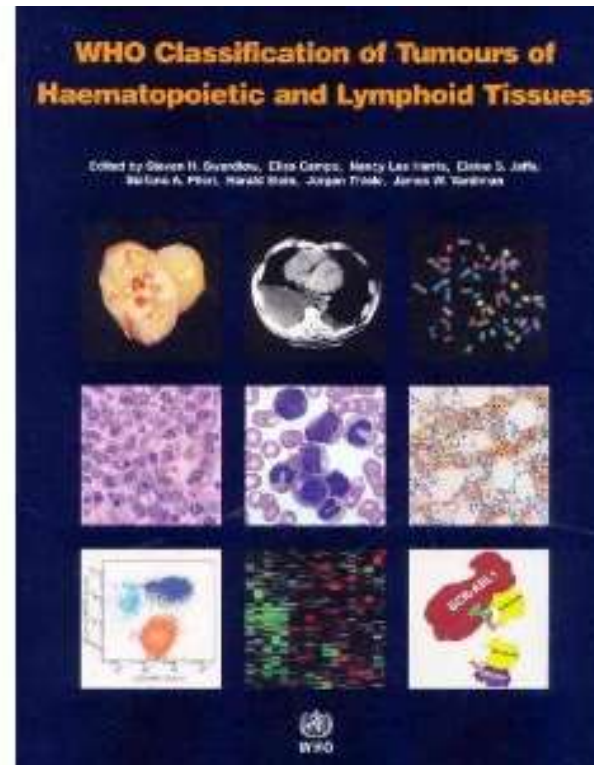
1993 Kary Mullis prix Nobel de Chimie





OMS : 2001, 2008, 2016

Intègre  
les données  
de cytométrie  
de génétique  
de biologie moléculaire



Avec pour objectif d'être utile au clinicien (traitement et pronostic)

Où en sommes nous ?

en 2023

Mr Georges G., 58 ans, pianiste de jazz

- Mars 2021 : monocytose : 1 G/L augmentant rapidement à 2 G/l.
- Plaquettes entre 100 et 130 G/L
- Myélogramme : « thrombopénie périphérique ».
- Caryotype normal.
- Le TDM : splénomégalie limite à 130 mm et une hépatomégalie stéatosique à 165 mm.



# Janvier 2023

Analyse	Unité	Borne	12/04/23 19:1	23/02/23 12:1	23/02/23 12:1	23/02/23 12:1	23/02/23 12:1	05/01/23 10:1
Commentaire :								
Ordonnance PAPIER			*Image	*Image				
Image BIOCH/HEMATO					Image			Image
Image HEMATO SPE						Image		
Image HEMATO MYELO							Image	
Pneumatique					OUI			OUI
Garde Hémato					Résultats dif@	Résultats dif@	Résultats dif@	Résultats dif@
Revue Hémato					*Revu			*Revu
_DIAGNOSTIC								*H259_9945@
H.CG_LISTE						X		
Rens.cliniques								
N° référence							72074	71344
~~~~CYTOLOGIE~~~~								
GB	Giga/L	4.06-10.46			10.00			15.82
GR	Tera/L	4.40-5.60			5.33			5.40
Hb	g/dL	13.40-16.70			14.30			14.90
Ht	%	39.2-48.6			46.0			48.0
VGM	µm³	82.2-96.3			86.3			88.9
TGMH	pg	27.3-32.8			26.8			27.6
CCMH	%	32.4-36.3			31.1			31.0
IDGR					15.9			18.1
Plaquettes	Giga/L	172.0-398.0			*97.0			103.0
VMP	µm³	7.40-10.80			10.00			9.80
Controle plaquettes					lame de con@			
Poly neutro	%				42.20			50.50
PN VA	Giga/L	1.91-6.63			4.22			7.98
Poly éosino	%				3.40			2.80
PE VA	Giga/L	0.05-0.54			0.34			0.44
Poly baso	%				1.80			0.10
PB VA	Giga/L	0.00-0.10			0.18			0.02
Lympho	%				11.70			9.60
LY VA	Giga/L	1.24-3.62			1.17			1.52
Monocytes	%				32.20			29.50
MONO VA	Giga/L	0.23-0.72			3.22			4.67
Granuleux immatures	%	<2.0			8.7			7.5
Blastes	%							
BLA VA	Giga/L							

CMF : MO1 96%



Analyse	Unité	Borne	230149811 4 05/06/23 17:2	230149832 23014983201 PDF 05/06/23 17:2	230101695 23010169502 PDF 12/04/23 19:2	230101672 12/04/23 17:45
~~~~~CYTOLOGIE~~~~~						
GB	Giga/L	4.06-10.46	7.53			6.79
GR	Tera/L	4.40-5.60	4.17			4.99
Hb	g/dL	13.40-16.70	11.80			14.20
Ht	%	39.2-48.6	37.8			43.7
VGM	µm³	82.2-96.3	90.2			87.6
TGMH	pg	27.3-32.8	28.3			28.5
CCMH	%	32.4-36.3	31.4			32.5
IDGR			16.9			16.4
Plaquettes	Giga/L	172.0-398.0	330.0			193.0
VMP	µm³	7.40-10.80	11.50			11.30
Contrôle plaquettes						
Poly neutro	%		38.90			40.80
PN VA	Giga/L	1.91-6.63	2.93			2.77
Poly éosino	%		0.80			3.10
PE VA	Giga/L	0.05-0.54	0.06			0.21
Poly baso	%		0.00			0.90
PB VA	Giga/L	0.00-0.10	0.00			0.06
Lympho	%		32.50			32.40
LY VA	Giga/L	1.24-3.62	2.45			2.20
Monocytes	%		8.70			19.30
MONO VA	Giga/L	0.23-0.72	0.66			1.31
Granuleux immatures	%	<2.0				3.5
Blastes	%		14.30			
BLA VA	Giga/L		1.08			
Promyélo	%		0.80			
Myélo neutro	%		3.20			
Méta neutro	%		0.80			
Erythroblastes	/100 leucocyt		2.10			
Commentaire			@ (<Presence)&			
Commentaire valid						
Réticulocytes %	%					
Réti valeur absolue	Giga/L	Situation régénérati				
EM (EIPU)						
Formule manuelle						

Juin 2023 : asthénie attribuée à son travail  
Splénomégalie à 4 travers de doigts





# LMMC et scores pronostiques : CPSS

WHO subtype	CMML-1 blasts (including promonocytes) <5% in the PB and <10% in the BM	CMML-2 blasts (including promonocytes) from 5% to 19% in the PB and from 10% to 19% in the BM, or when Auer rods are present irrespective of blast count	–
FAB subtype	CMML-MD (WBC count <13 × 10 <sup>9</sup> /L)	CMML-MP (WBC count ≥13 × 10 <sup>9</sup> /L)	–
CMML-specific cytogenetic risk classification*	Low	Intermediate	High
RBC transfusion dependency†	No	Yes	–

**WBC, white blood cell.**

\* **CMML-specific cytogenetic risk classification: low, normal and isolated -Y; intermediate, other abnormalities; and high, trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), and abnormalities of chromosome 7.**

† **RBC transfusion dependency was defined as having at least 1 RBC transfusion every 8 weeks over a period of 4 months.**

*Esperanza S, et al, Blood (2013) 121 (15): 3005–3015*

**Table 4**

**CPSS: Variables and scores used for predicting likelihood of survival and leukemic evolution in the individual patient with CMML**

Risk group	Overall score
Low	0
Intermediate-1	1
Intermediate-2	2-3
High	4-5

groupes	anomalies	survie globale à 5 ans
haut-risque	-7/del7q, +8, complexe (au moins 3)	4 %
intermediaire	Autres anomalies	26 %
faible risque	Normal, -Y	35 %

  **CMML CPSS-Mol**

Estimate risk of progression to AML in those with CMML using molecular genetics data

## Questions

### 1. Cytogenetics

- ASXL1
- NRAS
- RUNX1
- SETBP1
- BM blasts
- WBC
- Transfusions

## About

The CPSS-Mol is a new CMML-specific prognostic scoring system (CPSS) that incorporates molecular genetic data resulting in a 4-level integrated clinical/pathological/genetic risk stratification tool. This tool was derived from a cohort of European patients, 93% of whom possessed 1 of 38 somatic mutations. Based on multivariable Cox regression analyses, cytogenetic abnormalities and mutations in RUNX1, NRAS, SETBP1, and ASXL1 were independently associated with overall survival (OS). The CPSS-Mol fully retained its ability to risk stratify survival in an independent validation cohort of CMML patients.

## References

Elena C, Galli A, Such E, et al.

### → 1. Cytogenetics

Low (normal and -Y)

Intermediate (other abnormalities)

High (trisomy 8, complex, and abnormalities of chr 7)

Download the app for offline access



Term

153341	08/06/2023	Moelle osseuse	CG19307	47,XY,+8 [1]/46,XY[19]	Etat: SEULEMENT 24h de CULTURE --> TEMPS NON ADAPTE POUR L'EXPLORATION DU COMPARTIMENT MYELOIDE: - 1 mitose sur 20 classées au caryotype montre une trisomie du chromosome 8 isolée. La sonde KMT2A étudiées en FISH ne montre pas d'anomalie dans les conditions de l'examen. AU FINAL, cytogénétique retrouvant le clone initial de la LMMC, mais avec seulement 1 mitose clonale du fait d'un temps de culture inadéquat. MLL normal en FISH. <i>Int : vu NG</i>
053813	23/02/2023	Moelle osseuse	CG19008	47,XY,+8 [19]/46,XY[1]	Etat: 19 mitoses sur 20 classées au caryotype montrent une trisomie du chromosome 8 isolée. La sonde KMT2A étudiées en FISH ne montre pas d'anomalie dans les conditions de l'examen. Cytogénétique de signification pronostique défavorable dans un contexte de LMMC selon Suchi et al, possédant 2 points dans le score génétique du CPSS.

Fish Cytogénétique

**Biologie Moléculaire- NGS/Sanger**

NGS	230153341	08/06/2023	Moelle osseuse	INDICATION : Diagnostic d'une LAM secondaire à une LMMC-1. RESULTATS : - On retrouve les mutations pathogènes identifiées précédemment dans les gènes ASXL1 (c.1934dupG, VAF = 43,5% versus 29,3% précédemment), SRSF2 (P95H, VAF = 83,4% versus 51,1% précédemment), NRAS (G13V, VAF = 2,12% versus 42,7% précédemment) et RUNX1 (G199R, VAF = 44,9% versus 47,6% précédemment). - On détecte également des mutations pathogènes dans les gènes IKZF1 (N159S, VAF : 46,9%) et NF1 (P678Rfs*10, VAF : 81,4% et A2097Qfs*14, VAF : 2,77%). - Présence d'une mutation de signification inconnue dans le gène KMT2A (K342N, VAF : 51,8% versus 53,3% précédemment) - Analyse du nombre de copies de gènes (CNV, Sensibilité 30%) : absence d'anomalie. A noter des VAF > 50 % pour les mutations des gènes SRSF2 (17q25) et NF1 (17q11) : anomalie du 17 ou perte d'hétérozygotie ? Voir cytogénétique. CONCLUSION : Profil moléculaire péjoratif dans un contexte de LAM (mutations ASXL1, SRSF2 et RUNX1). Architecture clonale légèrement modifiée par rapport au stade LMMC (perte du clone muté NRAS et gain de clone muté NF1). Validé par Drs Jasmine Chauzeix et David Rizzo
	230053813	23/02/2023	Moelle osseuse	INDICATION : Diagnostic d'une LMMC-1. RESULTATS : - Présence de plusieurs mutations pathogènes identifiées dans les gènes ASXL1 (c.1934dupG, VAF=29.3%), SRSF2 (P95H, VAF=51.1%), NRAS (G13V, VAF=42.7%) et RUNX1 (G199R, VAF=47.6%). - Présence d'une mutation de signification inconnue dans le gène KMT2A (K342N, VAF : 53,3 %) - Analyse du nombre de copies de gènes (CNV, Sensibilité 30%) : absence d'anomalie. CONCLUSION : Profil moléculaire compatible avec le diagnostic de LMMC et défavorable (ASXL1, NRAS, RUNX1) : 4 points dans le score CPSS-mol => très haut risque génétique. A confronter aux résultats de la cytogénétique. Validé par : Dr J. CHAUZEIX et Maxime ROUBINET (Interne)



# RCP 12/03/23

## ICONOGRAPHIE :

Echographie : le 11/5/23

---

**AU TOTAL : LMMC-myélodysplasie type LMMC-1 chez un patient de 59 ans**  
**CPSS 2 soit risque intermédiaire (LDH et plaquettes)**  
**CPSS mol 6 haut risque**

---

## CONCLUSION

### CONDUITE A TENIR et RATIONNEL

Typage HLA / typage fratrie / inscription fichier

Surveillance, myélogramme dans 6 mois ou avant si prolifération ou cytopénie

Prochaine réévaluation : rendez-vous de consultation programmé pour le 12 avril 2023 avec le Dr C. BUSQUET.

Validé par : Dr C. BUSQUET

L'hémopathie évolue sans doute depuis 2021

# Mr Georges G. ?



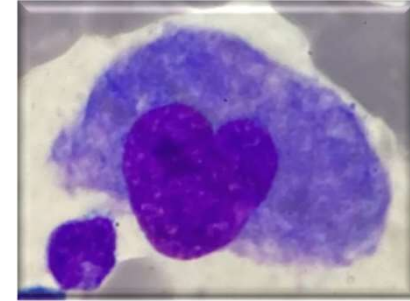
Funny Face (1957) - "He Loves and She Loves" Song - Audrey Hepburn... ⋮

EverythingAudrey.com · 127 k vues · il y a 8 ans

<https://youtube.be/oyJuH945H8k>



# Que reste-t-il de la cytologie ? Beaucoup !



- La définition des cytopénies (harmonisée CCUS, MDS, MDS/MPN)
  - Neutropénie :  $<1,8$  G/L (1,8)
  - Anémie :  $<13$  H 12 F g/dL (10)
  - Thrombopénie :  $<150$  G/L (100)
- La quantification de la monocytose circulante en # et %
- L'évaluation des dysplasies (pour les SMD définis morphologiquement mais pas pour les LAM)
- La coloration de Perls (?)
- **Les seuils de blastes : diagnostic ET pronostic**
  - 5
  - 10
  - 20

# Seuil de blastes à 20%

- Très discuté avant la publication
- des rumeurs ont couru qu'il allait disparaître
- En fait non (OMS)
- « The boundary between MDS and AML is softened, but the 20% blast cutoff to define AML is retained »
- 10% ? C'est remplacer un seuil par un autre
- « risk of overtreatment »
- MAIS il reste que dans certains cas l'anomalie génétique prime sur le % de blastes



# Seuils 5, 10 % : classement OMS et scores PC

## IPSS, IPSS-R

## IPSS mol

## CPSS LMMC

Variables (units) [usual range]	Value
<b>Hemoglobin (g/dL) [4-20]</b> A possible conversion for Hb values: 10 g/dL= 6.2 mmol/L, 8 g/dL= 5.0 mmol/L	<input type="text"/>
<b>Absolute Neutrophil Count (x10<sup>9</sup>/L) [0-15]</b>	<input type="text"/>
<b>Platelets (x10<sup>9</sup>/L) [0-2000]</b>	<input type="text"/>
<b>Bone Marrow Blasts (percent) [0-30]</b>	<input type="text"/>

**Cytogenetic Category**

Very Good  Good  Intermediate  Poor  Very Poor

**IPSS-R SCORE****IPSS-R CATEGORY**

**Age-adjusted calculation of risk (IPSS-RA):**  
(only for survival estimation)

Age  Years

**IPSS-R SCORE**  
(including age)**IPSS-R CATEGORY**

IPSS-M Risk Calculator

Menu

CLINICAL DATA

\*Bone Marrow Blasts  
Percentage  [0-30%]

\*Hemoglobin  
g/dL  [4-20 g/dL]

\*Platelet Count  
1e9/L  [0-2000 1e9/L]

OPTIONAL IPSS-R DATA

Absolute Neutrophil Count  
1e9/L  [0-15 1e9/L]

Age  
Years  [18-120 years]

CYTOGENETICS

MOLECULAR DATA

Calculate Risk

Auto update  Reset Values

PATIENT SUMMARY

STRATIFICATION RESULTS

ENDPOINTS

Density

VL

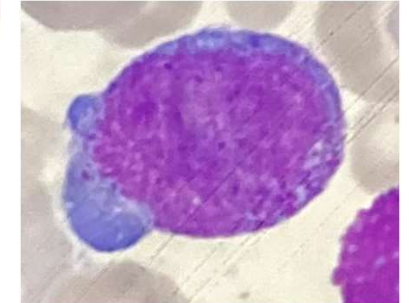
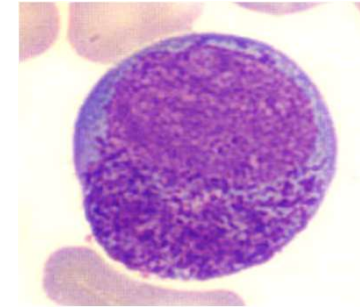
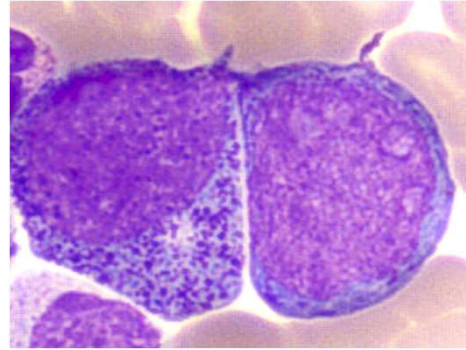
# Blaste or not Blaste ?



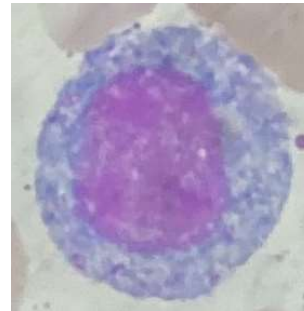
- Malgré l'incertitude cytologique ce paramètre reste depuis 1976... solide ?
- Peut faire passer l'indication thérapeutique « de rien à la greffe »
- Accréditation du myélogramme : variabilité inter opérateur
- **Recompter les % de blastes à plusieurs cytologistes (> 500 cellules)**

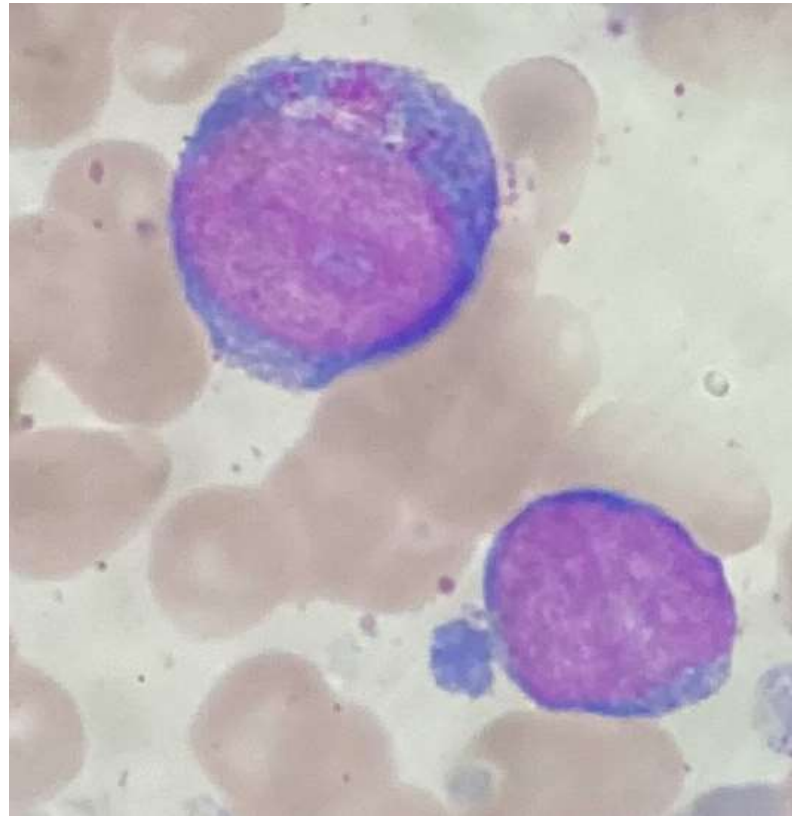
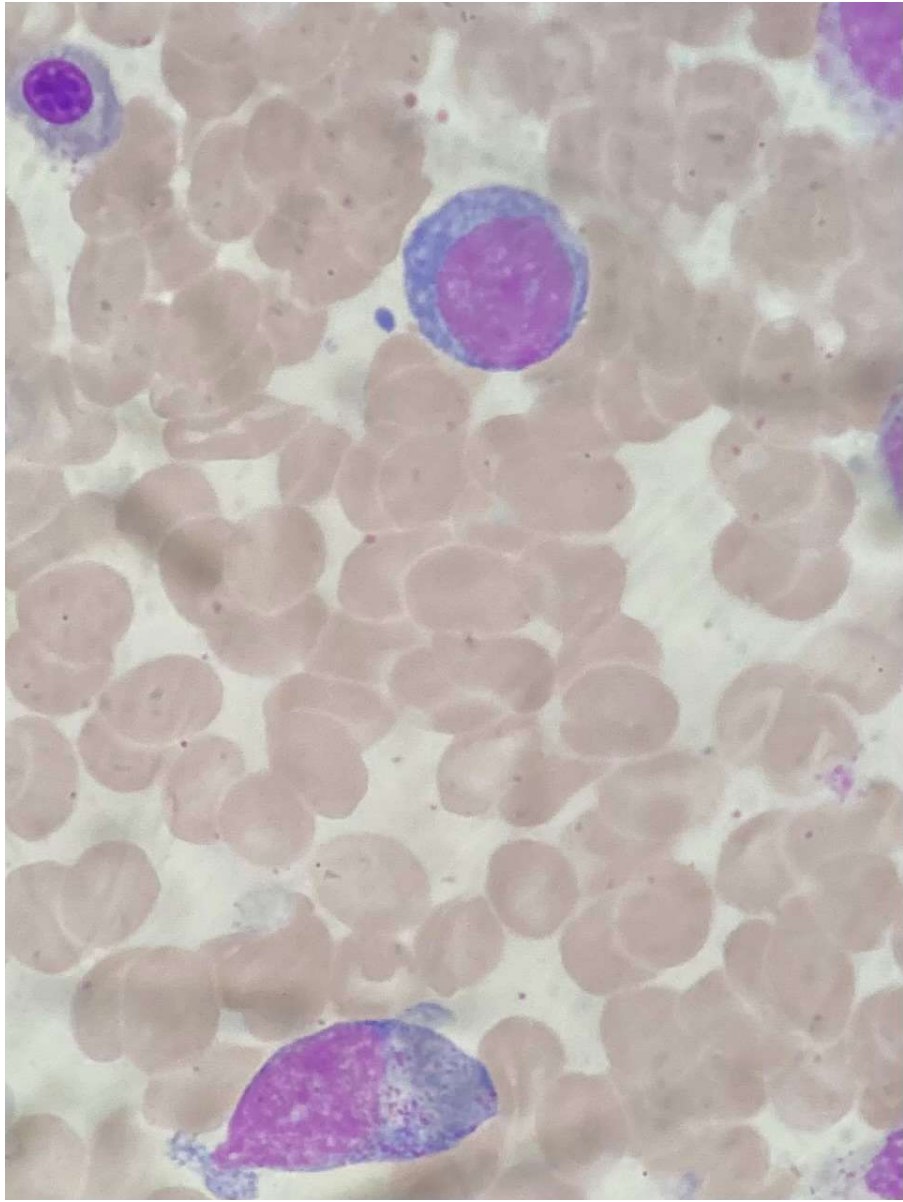


- Blastes # promyélocyte : Golgi



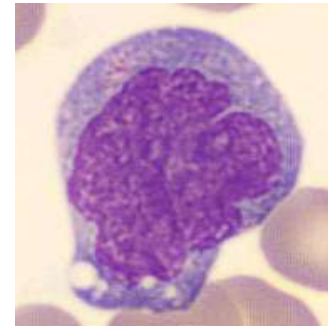
- Promyélocytes dysplasiques



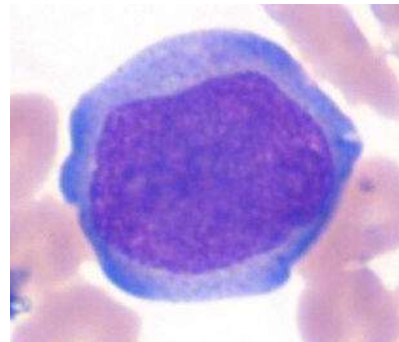




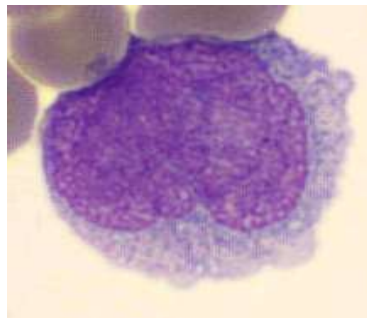
- Blastes # promonocytes : circonvolutions nucléaires



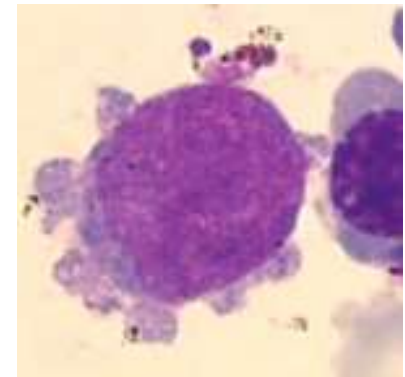
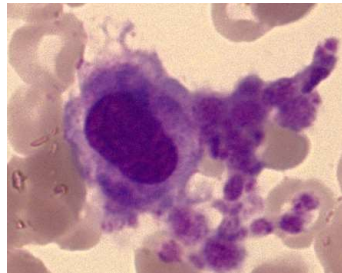
# monoblaste



?



- Blastés # mégacaryoblaste : blebs, chromatine dense (et # micromégacaryocyte)

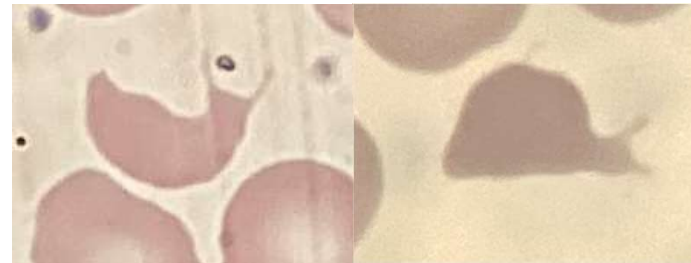


- (OMS et ELN) : les monoblastes et MgKblastés sont comptés en blastés, pas les proérythroblastés
- (ELN) : les monoblastés et promonocytes mais pas les monocytes dysplasiques sont comptés comme des équivalents blastiques dans les LAM avec différenciation monocyttaire ou myélomonocytaire
- Promyélocytes sont comptés en équivalent de blastés si PML RARA ou variant RARA

Cyto = première ligne, donne le degré d'urgence

- Cytopénie critique

- Hb < 6
- PNN < 0.5
- Plaq < 30



- Hypercytose critique

- GB > 100
- Hb > 20

- Morphologie

- CIVD ?

schizo



LAM3



Burkitt



Cyto = peut orienter la cytogénétique (inv16, ...)



# Néoplasies Myéloïdes OMS 2022

*International  
Consensus  
Classification  
(ELN)  
(EГИ)*

CLASSIFICATION

# OMS 2022 : Néoplasies Myéloïdes (juillet 2022, Leukemia)



# ICC 2022 : Néoplasies Myéloïdes (sept 2022, Blood)

# Littérature sur la littérature

- **International Consensus Classification-2022 versus WHO-2022 classification systems for acute leukemias and myeloid neoplasms: The perspective from two classical morphologists**
- [Gina Zini](#), [John M. Bennett](#) (le A du FAB)
- Blood, Mai 2023
- Référence à OMS 2022 ou ICC 2022 ou... OMS 2016 !



# OMS 2022 : Ce qui renommé

- « Néoplasie » au lieu de « syndrome »
- Néoplasies myéloprolifératives (MPN)
- Néoplasies myélodysplasiques (MDS) (?)
- Néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératives (MDS/MPN)

## Ce qui disparaît :

- LMC accélérée
- LAM avec dysplasie multilignée
- LMMC-0
- Masse sanguine comme critère de Polyglobulie primitive



# Ce qui apparaît

- Hématopoïèse clonale : CHIPS et CCUS (et Vexas ? Cité mais pas classé)

# CHIP

- Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé
- Mutation  $\geq 2\%$  (4% si lié à l'X chez l'homme) Gène myéloïde connu
- Pas de cytopénie
- Pas de tumeur hématopoïétique

Gène	Où	Comment
PML	LAM (promyélocytaire) t(15;17)	Fusion
RAR	LAM (promyélocytaire) t(15;17)	Fusion
RUNX1 (AML 1)	LAM 2 v t(8;21), LAL t(12;21), LMMC	Fusion
RUNX1T1 (ETO)	LAM2v t(8;21)	Fusion
CBFB	LAM4 éo inv(16)	Fusion
MYH11	LAM4 éo inv(16)	Fusion
DEK	LAM baso t(6;9)	fusion
NUP214 (CAN)	LAM baso t(6;9)	fusion
RBM15	LAM MgKblastique t(1;22)	Fusion
MRTFA (MKL1)	LAM MgKblastique nourrisson t(1;22)	fusion
BCR	LMC (ABL), LAL, LAM	fusion
KMT2A (MLL)	LAM (monoblastiques, ...), LAL (11q23)	réarrangement
MECOM (EVI 1)	LAM (plaq nales ou aug, amas microMgk)	réarrangement
NUP 98	LAM (11p) (MgKblastique pédiatrique avec KDM5A)	réarrangement
NPM 1	LAM (cup like) CG normale	mutation
CEBPA	LAM	Mutation
ASXL1	CHIP, LAM (MDS R), LMMC	
C MYC	LAM (corps d'Auer PNN)	Amplification
BCOR	LAM (MDS R)	
EZH2	LAM (MDS R)	
SRSF2	LAM (MDS R)	
STAG 2	LAM (MDS R)	
U2AF1	LAM (MDS R)	
ZRSR2	LAM (MDS R)	
FLT3	LAM (mutation et duplication)	Cible thérapeutique
IDH1 IDH2	SMD, LAM	Cible thérapeutique
WT1	LAM	



## NGS les gènes myéloïdes pour les cytologistes

Gène (ancienne dénomination)	Où	Comment
SF3B1	SMD (sidéroblastose), LAM (MDS R)	
TP 53	SMD, LAM	défavorable
+8	SMD, LAM, NMP	
Del5q (5q-)	SMD et LAM	
-7	SMD et LAM	défavorable
NRAS	LMMC (déf)	
SETBP1	LMMC (déf)	
JAK2	SMP	
MPL	SMP	
CALR	SMP	
PDGFRA	Néopl éosino TK	
PDGFRB	Néopl éosino TK	
FGFR1	Néopl éosino TK	
ETV6 (TEL)	ETV6 ABL1, Néopl éosino TK (LMMC éo), LAL (t(12;21))	fusion
CBL	Mastocytose systémique agressive, LMMJ	
CSF3R	Leucémie Neutrophile Chronique LNC	
UBA 1	Syndrome de Vexas	
TET2	CHIP	
DNMT3A	CHIP	

# CCUS

- Cytopénie clonale de signification indéterminée
- Mutation  $\geq 2\%$  (4% si lié à l'X chez l'homme) gène myéloïde connu
- Présence de cytopénie
- Pas de tumeur hématopoïétique diagnostiquée

(IDUS : dysplasie de signification indéterminée pas reconnue par l'OMS)

Les SMD inclassables (MDS-U) disparaissent  
MDS-U-C ?

**The presence of a chromosomal abnormality in cytopenia without dysplasia identifies a category of high-risk clonal cytopenia of unknown significance**, VE Brett et GFCH, Gene Chromosomes Cancer, 2023  
Chromosomal Abnormality with Cytopenia of Undetermined Significance (CACTUS)

Ce dont les critères diagnostiques évoluent

## LMMC - diagnostic

Critères nécessaires	Critères secondaires
Monocytes >0,5G/L et >10%	Dysplasie d'au moins une lignée
Blastes <20%	Anomalie somatique cytogénétique ou moléculaire
LMC exclue	Répartition anormale des populations monocytaires périphériques
néoplasie lymphoïde/myéloïde avec fusion tyrosine kinase exclue	

- Tous les critères nécessaires
- Monocytes 0,5-1G/L : les 2 premiers critères secondaires
- Monocytes >1G/L : au moins 1 critère secondaire



# LMMC Classification

- **Sous-types :**

**LMMC myélodysplasique : Leucocytes < 13 G/L**

**LMMC myéloproliférative : Leucocytes  $\geq$  13 G/L**

- **Sous groupes :**

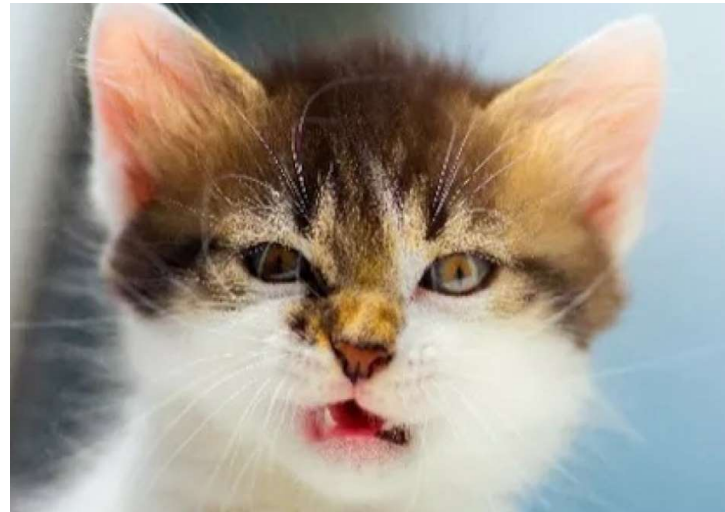
**LMMC-1 : blastes <10% (5% dans le sang)**

**LMMC-2 : blastes 10-19% (5-19 dans le sang)**



## Ce qui est reclassé :

- SMD définis génétiquement : entités « génétiques » à l'image des LAM définies génétiquement depuis déjà plusieurs éditions de l'OMS



# SMD définis génétiquement

	Blastes	Cytogénétique	Mutation
SMD avec inactivation biallélique de TP53 (SMD-biTP53)	<20% « Équivalent de LAM »	(Habituellement complexe)	≥2 mutations TP53 1 mutation + perte 1 copie TP53
SMD-LB et délétion 5q isolée (SMD-5q)	<5% <2% dans le sang	5q- isolée  5q- + 1 anomalie (non -7 ; non 7q-)	
SMD-LB et mutation SF3B1 (SMD-SF3B1)	<5% <2% dans le sang	Pas de 5q- Pas de -7 Pas de K complexe	SF3B1

UBA 1 et syndrome de Vexas ?

[Accueil](#) > [Revue](#) > [Hématologie](#) > **Délétion chromosomique 17p, mutation de P53, anomalie de Pelger-Huët et vacuolisation des granulocytes : une nouvelle entité dans les pathologies myéloïdes ?**

## Hématologie

[ACCUEIL](#) | [NUMÉRO EN COURS](#) | [ARCHIVES](#) | [ESPACE AUTEURS](#) | [COMITÉ DE RÉDACTION](#) | [EN SAVOIR PLUS](#) | [ACHETER UN NUMÉRO](#) | [S'ABONNER](#)

Rechercher dans la revue

### **Délétion chromosomique 17p, mutation de P53, anomalie de Pelger-Huët et vacuolisation des granulocytes : une nouvelle entité dans les pathologies myéloïdes ?**

Volume 1, numéro 1, Janvier - Février 1995

-  [Imprimer](#)
-  [Ajouter à mes favoris](#)
-  [Citer cet article](#)
-  [Envoyer un lien vers article](#)
-    
-  [Get Permission](#)

**Résumé**

[Texte intégral](#)

[Références](#)

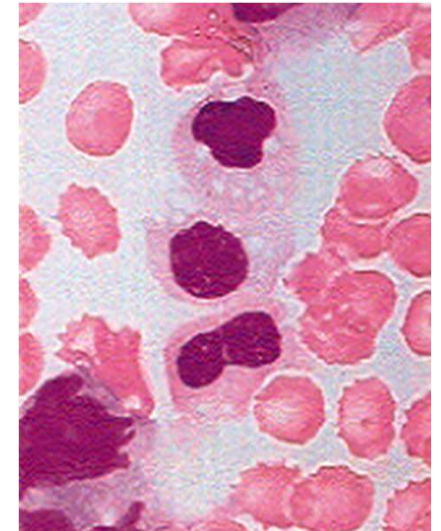
[Illustrations](#)

#### **Auteurs**

C. Preudhomme, M. Zandeckí, J.-L. Lai, P.Fenaux (Coordonnateur : G. Flandrin)

#### **Illustrations**

[Afficher les illustrations](#)



# Préséance

- TP53 biallélique + 5q- => SMD-biTP53
- TP53 biallélique + Mutations SF3B1 => SMD-biTP53
- 5q- + Mutation SF3B1 => SMD-5q
- 5q- + TP53 monoallél. => SMD-5q
- mutation SF3B1 + TP53 monoallél. => SMD-SF3B1



## Sidéroblastose en couronne ?



- 76% de mutation SF3B1 quand S III > 15%
- 15% 5-14%
- 6% <5%
- Entité pronostic favorable : SF3B1
- Luspatercept : anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.



# SMD définis morphologiquement

Pas de distinction uni/multilignée (attention aux dysE isolées)

	Blastes	Autres
SMD avec blastes bas (SMD-LB)	MO : <5% Sg : <2%	
SMD hypoplasique (SMD-h)		Hypoplasie à la BOM
SMD avec blastes augmentés 1 (SMD-IB1)	MO : 5-9% Sg : 2-4%	
SMD avec blastes augmentés 2 (SMD-IB2)	MO : 10-19% Sg : 5-19%	
SMD avec fibrose (SMD-f)	MO : 5-19% Sg : 2-19%	Fibrose à la BOM

# SMD et CG OMS 2008 (?)

- Anomalies insuffisantes pour ccl SMD si cytologie normale :
  - +8, -Y, del(20q)
- Anomalies suffisantes :
  - -7 ou del(7q) t(11;16) (q23;p13.3)
  - -5 ou del(5q) t(3;21) (q26.2;q22.1)
  - i(17q) ou t(17p) t(1;3) (p36,3;q21,2)
  - -13 ou del(13q) t(2;11) (p21;q23)
  - Del(11q) inv(3) (q21q26.2)
  - Del(12p) ou t(12p) t(6;9) (p23;q34)
  - Del(9q)
  - Idic(X)(q13)

# Refonte des MDS de l'enfant

- Exclusion de la LMMJ, classé en néoplasie myéloproliférative avec association fréquente à une prédisposition germinale (pas de réarrangement KMT2A, -7 n'est plus un critère diagnostique)
- Exclusion des hémopathies myéloïdes associées à la trisomie 21
- Reste :
  - SMD de l'enfant à faible taux de blastes (souvent hypocellulaire, tableau proche des aplasies et BMFS (bone marrow failure syndrome))
  - SMD de l'enfant avec excès de blaste

# LAM définies génétiquement

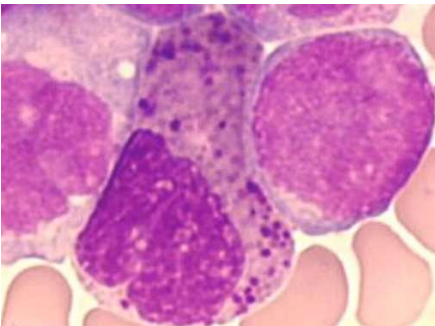
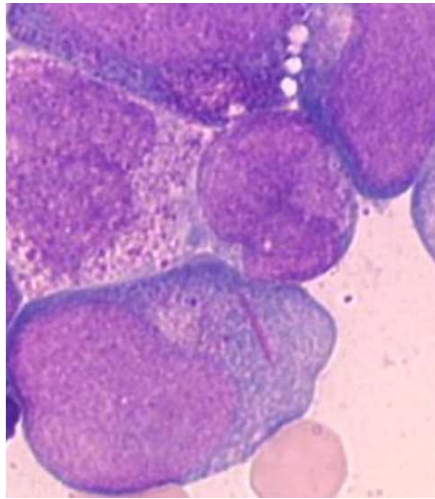
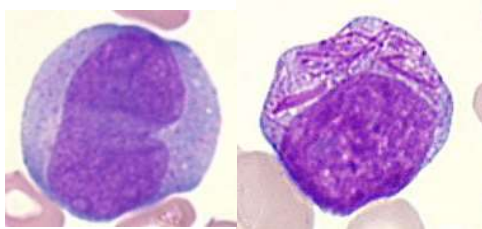
- Ne nécessitant pas 20% de blastes

Fusion	Translocation	Réarrangement	Mutation
PML::RARA	t(15;17)(q24;q21)	KMT2A (11q23)	NPM1
RUNX1::RUNX1T1	t(8;21)(q22;q22)	MECOM (3q26)	
CBFB::MYH11	inv(16)(p13q22)	NUP98 (11p15)	
DEK:NUP214	t(6;9)(p22;q34)		
RBM15::MRTFA	t(1;22)(p13;q13)		

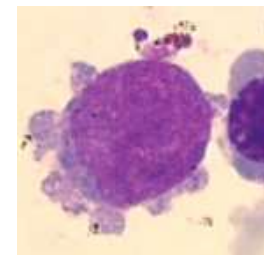
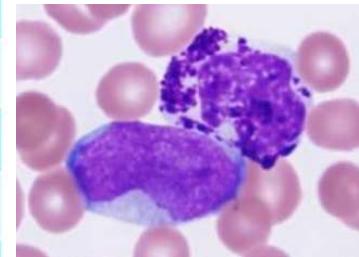
- Nécessitant 20% de blastes

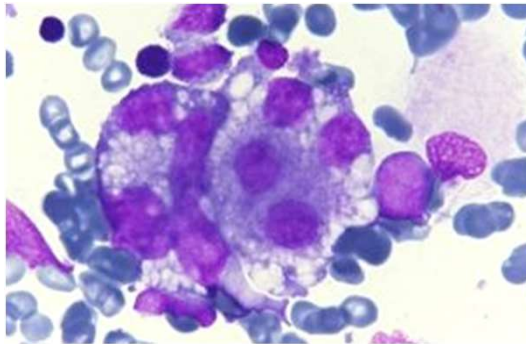
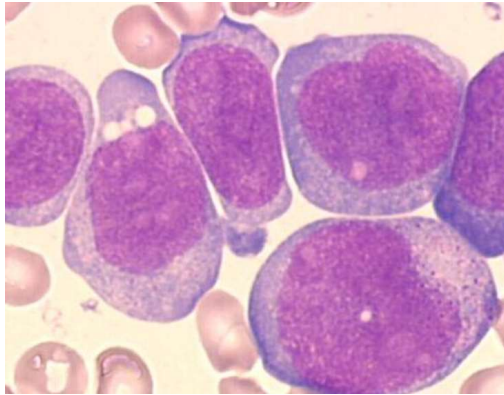
BCR::ABL1	t(9;22)(q34;q11)		CEBPA
-----------	------------------	--	-------





Fusion	Translocation
PML::RARA	t(15;17)(q24;q21)
RUNX1::RUNX1T1	t(8;21)(q22;q22)
CBFB::MYH11	inv(16)(p13q22)
DEK:NUP214	t(6;9)(p22;q34)
RBM15::MRTFA	t(1;22)(p13;q13)





**Réarrangement**

KMT2A (11q23)

MECOM (3q26)

NUP98 (11p15)

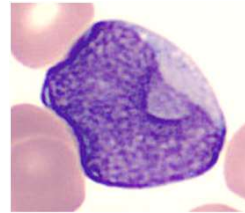
MLL

EVI1



**Mutation**

**NPM1**



**CEBPA**

# LAM liée aux myélodysplasies

Dysplasie cytologique non prise en compte... mais fréquente (et multilignée, dont dysMgk)

- 20% de blastes +

Cytogénétique
Caryotype complexe
5q- ou perte 5q
-7 ou 7q- ou perte 7q
Délétion 11q
-13 ou del(13q)
Perte 12p (∇ mécanisme)
Perte 17p (∇ mécanisme)
Idic(X)(q13)

Mutation
ASXL1
BCOR
EZH2
SF3B1
SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSR2



# LAM définies par différenciation

(étant entendu que la préséance revient à la génétique)

- Proche du FAB
- LAM avec différenciation minimale (« M0 »)
  - LAM sans maturation (« M1 »)
  - LAM avec maturation (« M2 »)
- LA Basophile
- LA MyéloMonocytaire (« M4 »)
- LA monocyttaire (« M5 »)
- LA Érythroïde (« M6v »)
- LA Mégacaryoblastique (« M7 »)

# Néoplasies myéloïdes « secondaires » : LAM, MDS, MDS/MPN

- NB : ne sont pas secondaires :
  - Les transformation aiguë des NMP restent dans les NMP
  - Les transformations aiguës des NMD et NMD/NMP sont des LAM-liées aux myélodysplasies (LAM-MR)
- 1) Post thérapie cytotoxique (« therapy related») (chimiothérapie, irradiation large champs) (methotrexate exclu, inhibiteurs de PARP1 ajoutés)
  - Peut (et doit) s'ajouter à un classement préalable (Ex : *LAM KMT2A post thérapie cytotoxique*)
  - Cytologie : soit translocation récurrente (M3, M2v, M5 ...) soit CG complexe (dysplasie multilignée)
  - Fréquence des mutations TP53

# Néoplasies myéloïdes « secondaires » : LAM, MDS, MDS/MPN

- 2) Prédisposition germinale
  - Cf Rennes 2021
  - Peut (et doit) s'ajouter à un classement préalable (Ex : *SMD à faible taux de blastes associé à un variant germinale RUNX1*)

# Changes or overlaps between WHO 2016 and WHO 2022:

**WHO 2016**

<b>Myeloid neoplasms with germ line predisposition without a preexisting disorder or organ dysfunction</b>
AML with germ line <i>CEBPA</i> mutation
Myeloid neoplasms with germ line <i>DDX41</i> mutation*
<b>Myeloid neoplasms with germ line predisposition and preexisting platelet disorders</b>
Myeloid neoplasms with germ line <i>RUNX1</i> mutation*
Myeloid neoplasms with germ line <i>ANKRD26</i> mutation*
Myeloid neoplasms with germ line <i>ETV6</i> mutation*
<b>Myeloid neoplasms with germ line predisposition and other organ dysfunction</b>
Myeloid neoplasms with germ line <i>GATA2</i> mutation
Myeloid neoplasms associated with BM failure syndromes
Myeloid neoplasms associated with telomere biology disorders
JMML associated with neurofibromatosis, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders
Myeloid neoplasms associated with Down syndrome*

**WHO 2022**

<b>Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing platelet disorder or organ dysfunction</b>
• Germline <i>CEBPA</i> P/LP variant (CEBPA-associated familial AML)
• Germline <i>DDX41</i> P/LP variant <sup>a</sup>
• Germline <i>TP53</i> P/LP variant <sup>a</sup> (Li-Fraumeni syndrome)
<b>Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorder</b>
• Germline <i>RUNX1</i> P/LP variant <sup>a</sup> (familial platelet disorder with associated myeloid malignancy, FPD-MM)
• Germline <i>ANKRD26</i> P/LP variant <sup>a</sup> (Thrombocytopenia 2)
• Germline <i>ETV6</i> P/LP variant <sup>a</sup> (Thrombocytopenia 5)
<b>Myeloid neoplasms with germline predisposition and potential organ dysfunction</b>
• Germline <i>GATA2</i> P/LP variant (GATA2-deficiency)
• Bone marrow failure syndromes
◦ Severe congenital neutropenia (SCN)
◦ Shwachman-Diamond syndrome (SDS)
◦ Fanconi anaemia (FA)
• Telomere biology disorders
• RASopathies (Neurofibromatosis type 1, CBL syndrome, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders <sup>a,b</sup> )
• Down syndrome <sup>a,b</sup>
• Germline <i>SAMD9</i> P/LP variant (MIRAGE Syndrome)
• Germline <i>SAMD9L</i> P/LP variant (SAMD9L-related Ataxia Pancytopenia Syndrome) <sup>c</sup>
• Biallelic germline <i>BLM</i> P/LP variant (Bloom syndrome)

①



②

③



WHO 2016

WHO 2022

N Gachard, SFH 2023



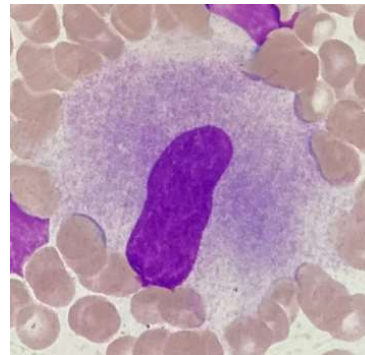
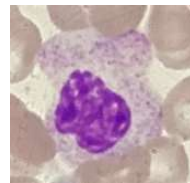
## Cytologie et prédisposition ?

### International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data

Daniel A. Arber,<sup>1</sup> Attilio Orzi,<sup>2</sup> Robert P. Hasserjian,<sup>3</sup> Michael J. Borowitz,<sup>4</sup> Katherine R. Calvo,<sup>5</sup> Hans-Michael Kvasnicka,<sup>6</sup> Sa A. Wang,<sup>7</sup> Adam Bang,<sup>8</sup> Tiziano Barbui,<sup>9</sup> Susan Branford,<sup>10</sup> Carlos E. Bueso-Ramos,<sup>7</sup> Jorge E. Cortes,<sup>11</sup> Paola Dal Cin,<sup>12</sup>

 blood® 22 SEPTEMBER 2022 | VOLUME 140, NUMBER 12

- *Dysmyelopoietic changes due to the predisposition: atypical morphology and acquired genetic changes*



Shwachman-diamond syndrome

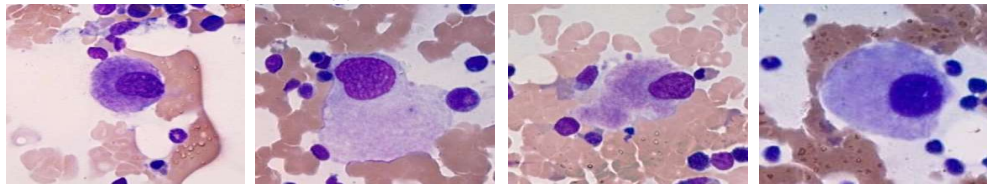


**Myélogramme** : Aspect morphologique des mégacaryocytes

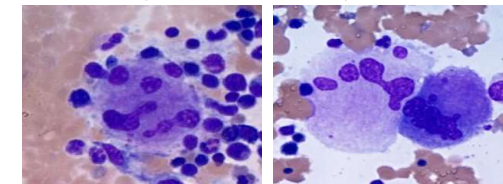


**Dysmégacaryopoïèse**

*Noyaux hypo ou uni-lobés*



*Noyaux à lobes séparés*



**Père**

**Fille**

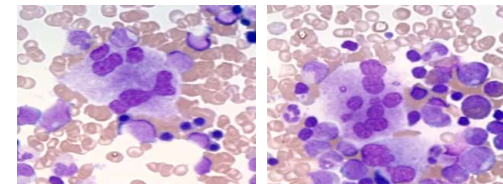
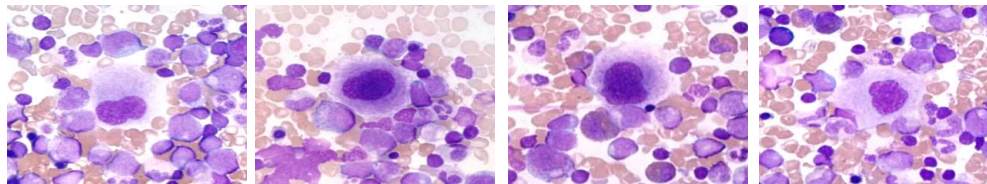
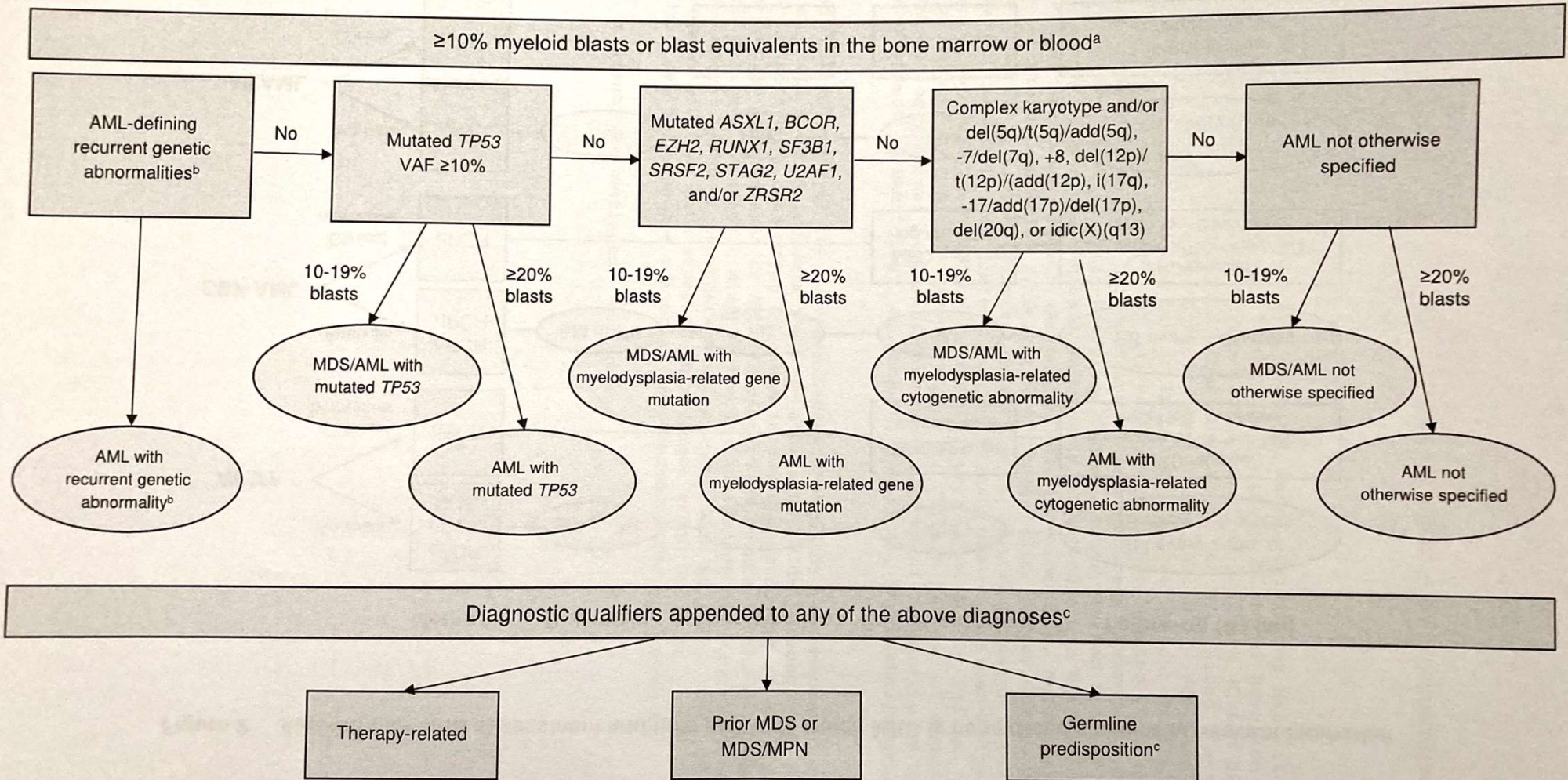




Figure 1. Hierarchical classification of the International Consensus Classification of AML

Recommendations ELN Blood 2022



# Neoplasies myéloprolifératives

- Phase accélérée des PV et TE : 10-19% blastes
- Phase blastique : > 20%
- LMC phase blastique : critère en plus : >5% lymphoblastes

# Myélobiose primitive

Classiques dans SMP	Plus fréquentes dans les myélobioses	Mauvais pronostic
<i>TET2</i>	<i>SRSF2</i> <i>SF3B1</i> <i>U2AF1</i> <i>ZRSR2</i>	<i>EZH2</i> <i>IDH1/2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>EZH2</i> <i>IDH1/2</i> <i>CBL</i> <i>KRAS</i> <i>NRAS</i> <i>STAG2</i> <i>TP53</i>	<i>SRSF2</i> <i>U2AF1</i> <i>ASXL1</i>
<i>DNMT3A</i>		

- Myélobioses primitives préfibrotiques

# Leucémie neutrophile chronique

- CSF3R



# Leucémies chroniques à éosinophiles

# syndrome hyperéosinophilique idiopathique et hyperéosinophilie de signification inconnue

- **4 semaines** (# 6 mois)
- **Preuve de clonalité** (Caryotype)
- **Anomalies morphologiques médullaires** Dysplasie M<sub>gk</sub> ou Eb
- **(Suppression de la notion de blastes)** Comme alternative à la clonalité



# Neoplasies myéloprolifératives/myélodysplasiques

- NMP/NMD avec neutrophilie (remplace LMC atypique)
- NMP/NMD avec SF3B1 et thrombocytose (remplace ARS-t)

# ICC Myéloïde



- LAM définies génétiquement : seuil de blastes à 10%
- Entité MDS/LAM entre 10 et 19% de blastes
- Monocytose clonale de signification indéterminée avec/sans cytopénie
- SMD définis morphologiquement unilignée, multilignée
- Pas d'entité LAM « secondaires » le caractère post chimio, post SMD ou SMD SMP, avec prédisposition germinale sont des qualifiants du dg
- Phase accélérée de LMC maintenue
- SMD de l'enfant (LMMJ et dysplasie)

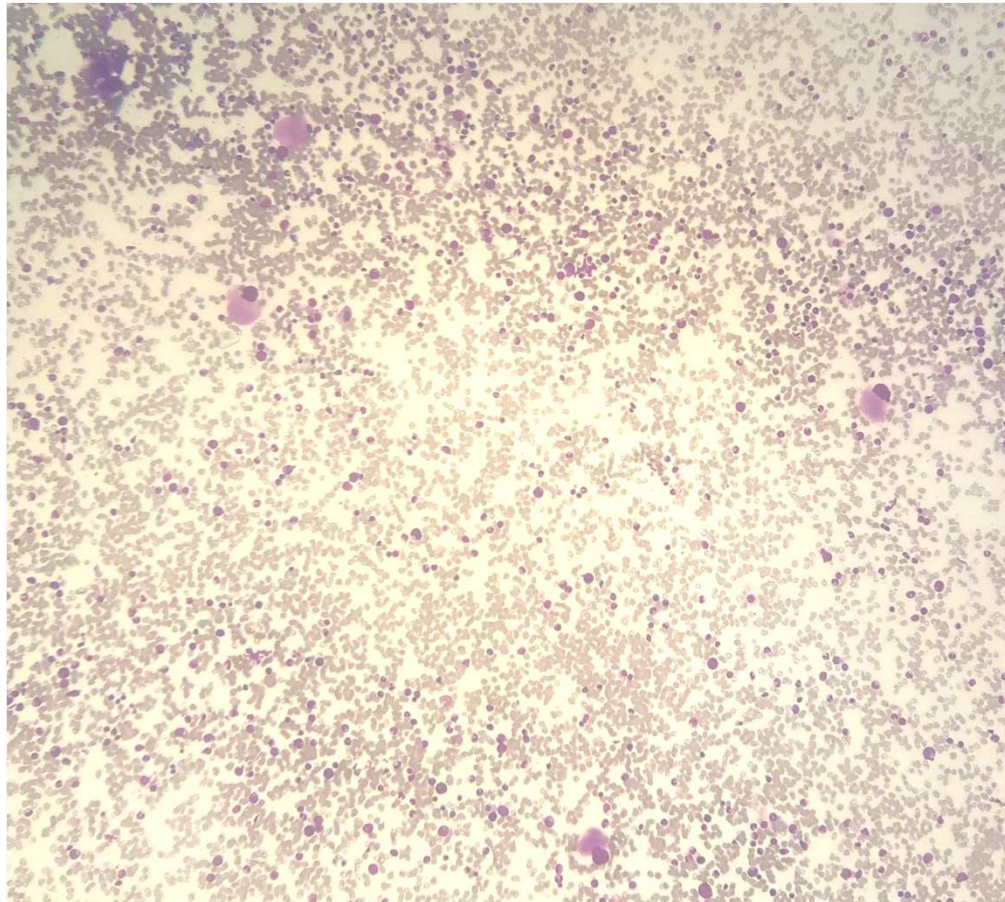
# Que fait on au stade myélogramme ?

- Commentaire en 3 parties (recommandation GFHC)
  - Description : signaler les dysplasies +++
  - **Hypothèse diagnostique**
  - Prestation de conseil
- **Cela ne peut pas être un classement OMS formel**
- FAB ? Possible (LAM), en précisant « classification FAB »
- Hypothèse OMS « en attente des résultats génétiques » ? Possible, selon la probabilité, en précisant le caractère hypothétique.
- Intérêt de la connaissance à ce stade des ATCD du patient, personnels (thrombopénie ? chimiothérapie ?) et familiaux (prédisposition ?)
- Classement OMS définitif à l'issue du RCP qui fait la synthèse diagnostique, pronostique, et propose un schéma thérapeutique
- ICC ? (Publications)

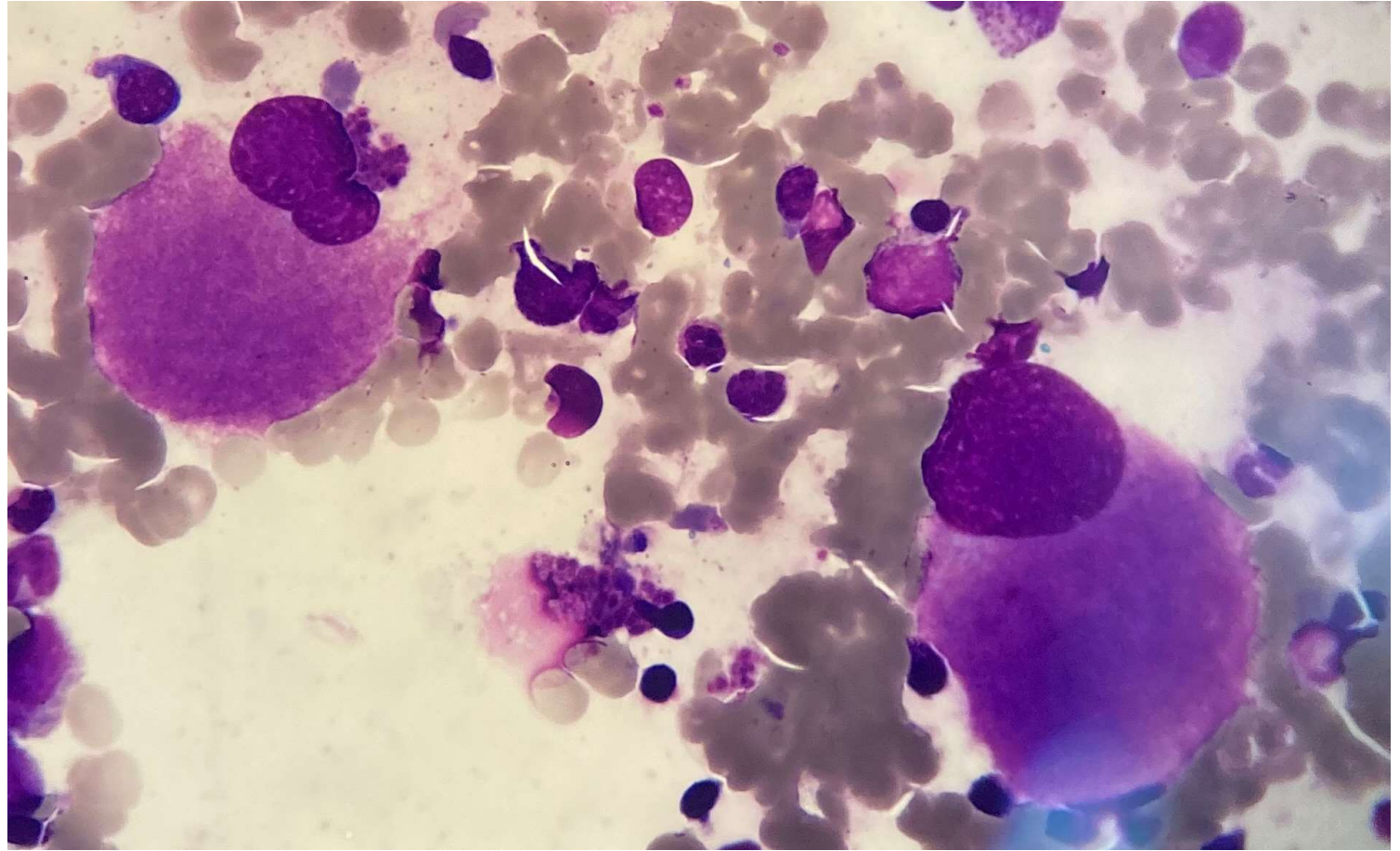
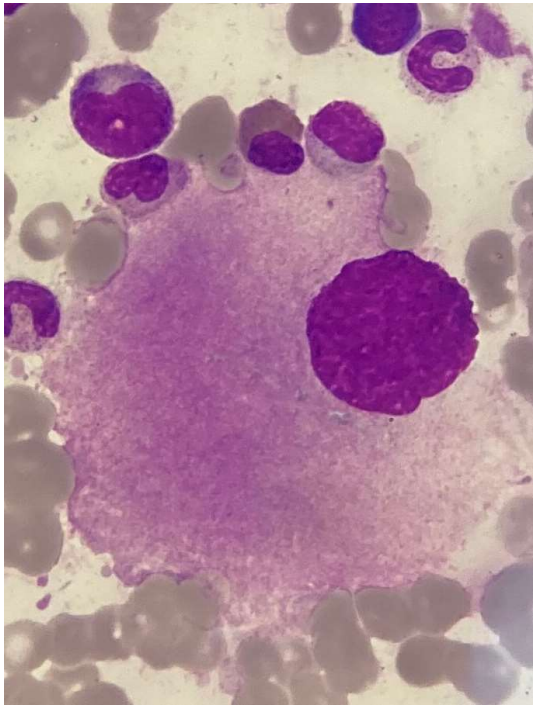
# Cas Cliniques

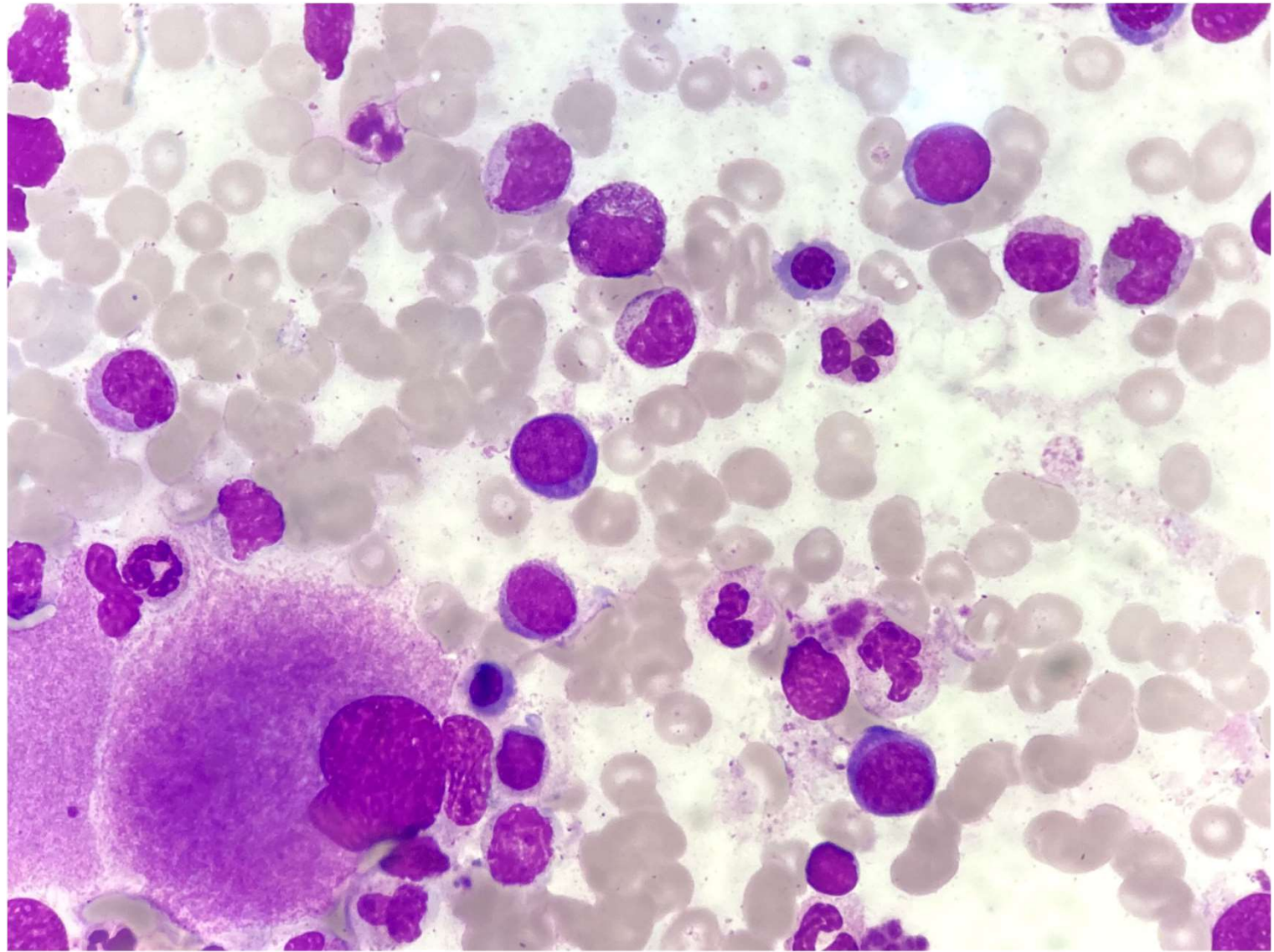
# Coleman H, saxophoniste ténor

- Anémie 10,3 g/dL, macrocytaire VGM 104, plaquettes 225 et PNN 2,8









**2012** : Diagnostic de syndrome myélodysplasique de type **AREB-1** avec sur le plan cytogénétique un syndrome 5q- associé, score IPSS à 0,5. Traitement par EPO proposé et rapidement arrêté car mal toléré.

**Depuis 2013** : Suivie à Tulle.

**Septembre 2013** : Traitement par REVLIMID à 5 mg par jour avec une assez bonne réponse.

**Octobre 2017** : épuisement de l'effet thérapeutique avec arrêt du REVLIMID et reprise de l'EPO.

**Depuis fin 2017** : Patiente transfusion-dépendante malgré la réintroduction d'un traitement EPO.

**RCP 21/12/2018** : Refaire myélogramme. NGS (recherche TP53). Voir pour inclusion dans essai clinique.

**RCP 25/10/2019** : Syndrome myélodysplasique **AREB -1** avec anomalie 5 q- associée.

Pas d'essai clinique disponible.

Réintroduire le REVLIMID à la dose de 10 mg/jour 21 jours/28 jours pendant trois mois.

Arrêt Revlimid 2021

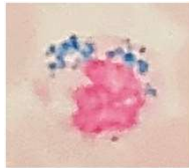
EPO et supports transfusionnels



# Juin 2023

- NFS anémie 9,3 thrombopénie 147
- myélogramme stable
- Caryotype
- 19 mitoses sur 20 étudiées ont une délétion du bras long du chromosome 5 isolée.
- La sonde P53 étudiée en Fish montre une perte du gène P53 sur 7% des noyaux interphasiques.
- Les anomalies de TP53 (ici délétion et mutations) sont associées à une sensibilité diminuée au lénalidomide et un risque accru de transformation en LAM (OMS 2022).
- NGS
- Présence de plusieurs mutations pathogènes identifiées dans les gènes DNMT3A (E733\*, VAF=41.3%) et TP53 (V272E, VAF=29.9% et R273H, VAF=1.0%).
- - Analyse du nombre de copies de gènes (CNV, Sensibilité 30%) : délétion 5q compatible avec les antériorités en cytogénétique.
- CONCLUSION :
- Persistance de la mutation DNMT3A connue et acquisition de deux mutations de TP53 dont une sous-clonale (VAF=1%) ==> Profil moléculaire évolutif de pronostic défavorable dans le cadre d'un SMD, mutations TP53 à prendre en compte dans le score IPSS-mol.
- A confronter aux résultats de la cytogénétique et à la recherche de délétion 17p.
- Au total, progression du profil moléculaire (biomol et cytogénétique) avec altération bi-allélique de TP53 faisant discuter un reclassement du SMD connu dans la nouvelle entité OMS 2022 : SMD avec inactivation bi-allélique de TP53.


# Septembre 2023



- Essai Luspatercept (?)
- Anti TP 53 : non disponible

# Coleman H ?

- Coleman Hawkins, Benny Carter, Django Reinhardt
- Out of Nowhere, Paris, avril 1937



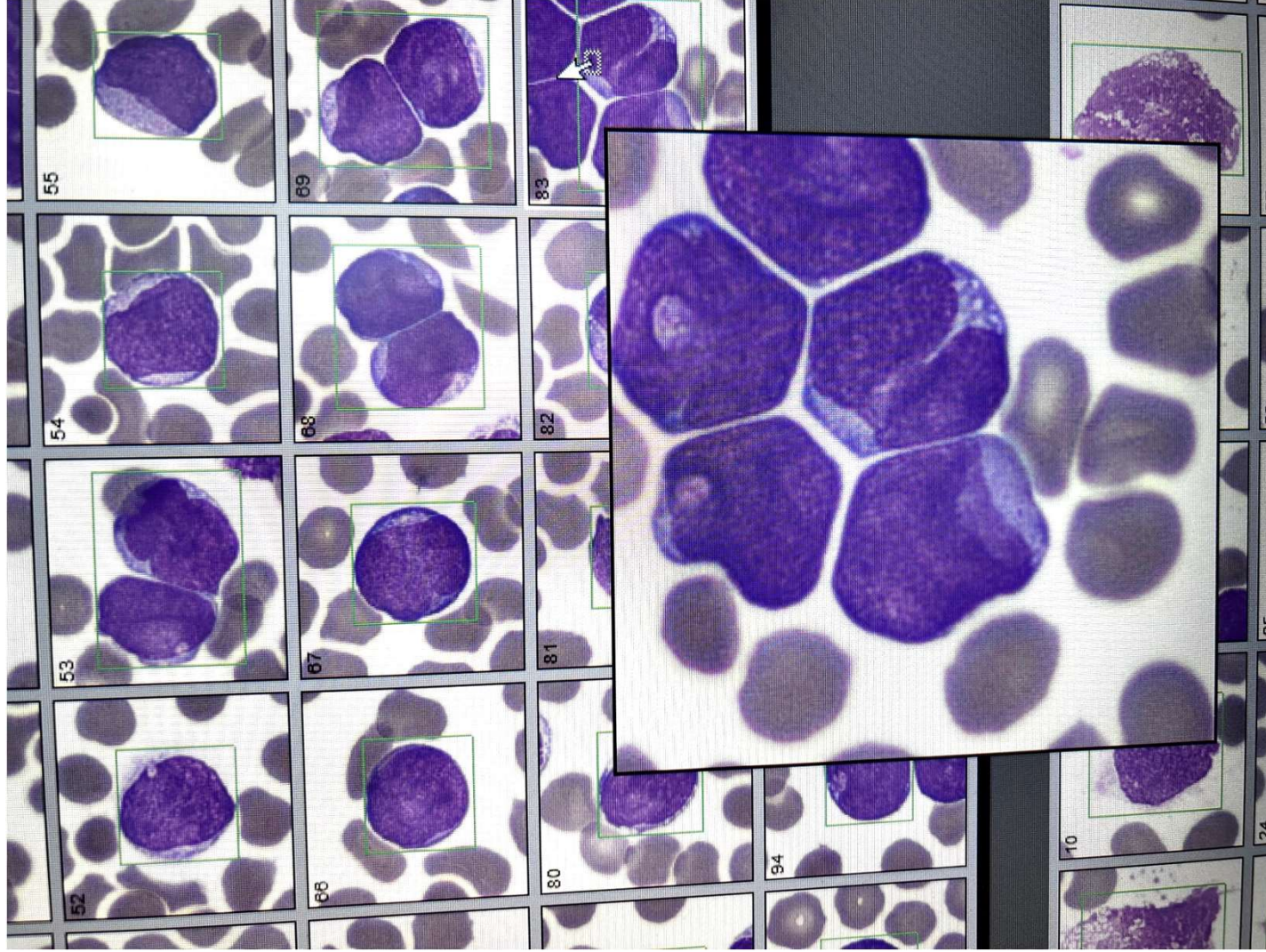
The screenshot shows a web browser window with a YouTube video player. The browser's address bar displays the URL `youtube.com/watch?v=q5mETK4BCXs`. The search bar contains the text "out of nowhere django reinhardt". The video player shows a painting of Django Reinhardt, a jazz guitarist, in a dark suit, playing a yellow guitar and smoking a cigarette. The video player interface includes a progress bar at 1:21 / 3:20 and various control icons. Below the video, the title "Django Reinhardt - Out of Nowhere" is visible, along with the channel name "CatMicaléf" (633 abonnés) and a "S'abonner" button. Engagement statistics show 976 likes and options for "Partager" and "Enregistrer". A comment from "100 k vues il y a 11 ans" is partially visible at the bottom. The Windows taskbar is visible at the very bottom of the screen.

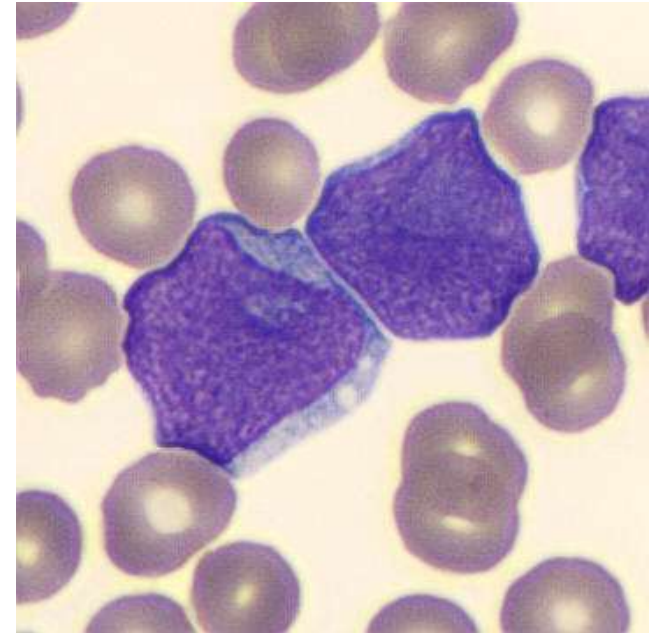
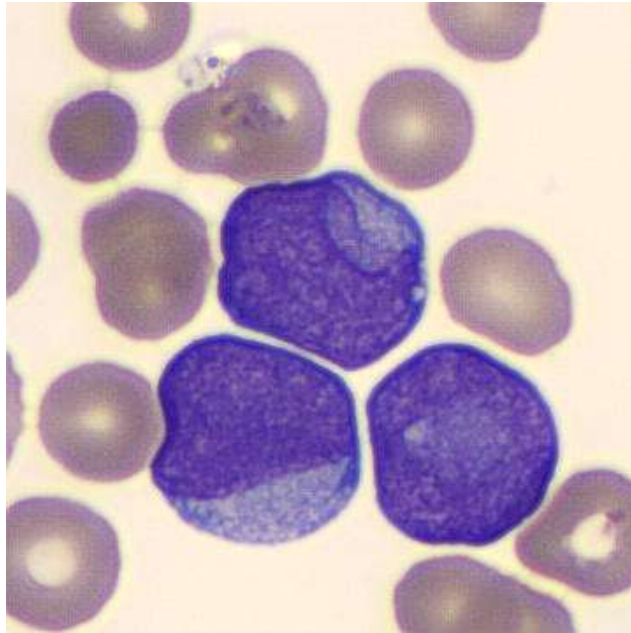
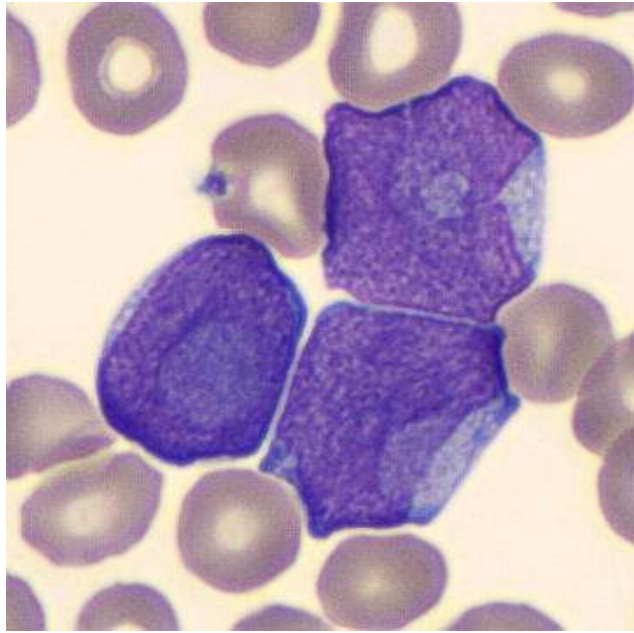


# Georges B, 78 ans, artisan

- Douleur mollet droit
- Thrombose veineuse profonde et EP bilatérale à 30%
- GB : 157 G/L, Hb 11,6 g/dL, Plaq 37 G/L

sang





Reco GFHC : Blastes indifférenciés chez l'adulte : pas d'hypothèse LAL

MPO + en CMF

# LAM 1 FAB, hypothèse « cup like » NPM +

- CG normale
- Dup FLT3
- {<Presence} d'une mutation hotspot dans IDH2 (R140Q, VAF : 46.1%) et d'une mutation NPM1 (entraînant un transcrit de type A et à priori informatif en RQ-PCR pour le suivi de la MDR) (IDH2 cible thérapeutique)
- VIDAZA VENETOCLAX
- DCD au cours de l'induction



# Georges B ?



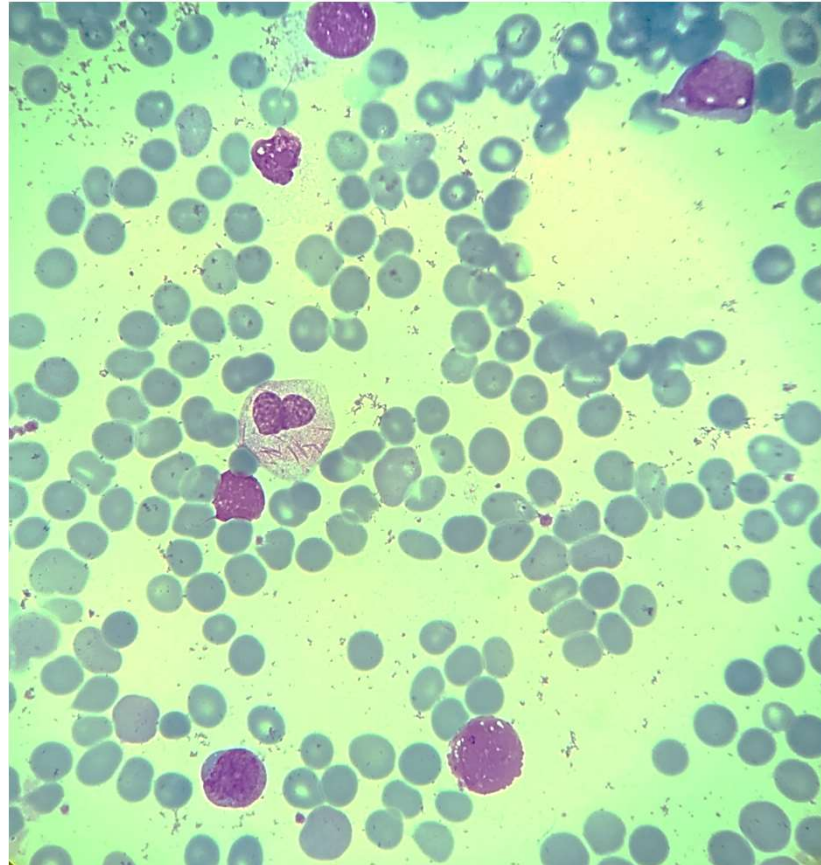
The screenshot shows a YouTube video player with the following details:

- Browser tabs:** HERMES - Liens pratiques Intern... | Les Copains D'abord - Giants of | X
- Address bar:** youtube.com/watch?v=6\_w6n9oSW3o
- Search bar:** brassens jazz les copains d'abord
- Video Title:** Les Copains D'abord - Giants of Jazz Play Brassens
- Channel:** BBrunax (493 abonnés)
- Engagement:** 425 likes, 136 k vues il y a 11 ans

The video content is a still image of a jazz album cover. The cover features a portrait of a man with a mustache and the text:

- GIANTS OF JAZZ**
- PLAY BRASSENS**
- EDDIE DAVIS**
- HARRY EDISON**
- JOE NEWMAN**
- CAT ANDERSON**
- DOROTHY DONEGAN**
- MOUSTACHE**

Homme 77 ans et hypothèse LAM promyélocytaire

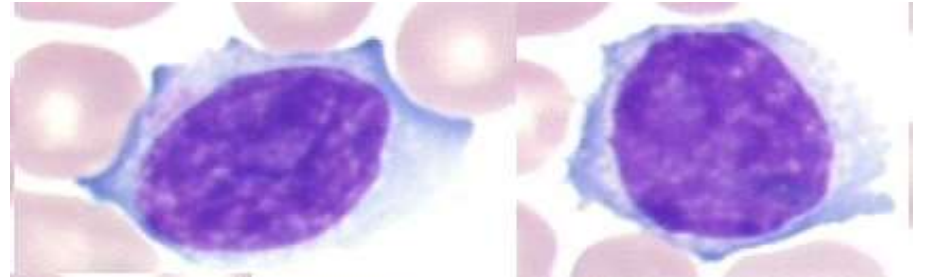




OMS 2022 : Néoplasies  
Lymphoïdes (juillet 2022,  
Leukemia)

ICC 2022 : Néoplasies Lymphoïdes  
(oct 2022, Blood)

# Néoplasies Lymphoïdes



- Ce qui disparaît : Leucémie prolymphocytaire B et Leucémie à tricholeucocytes variants
- Ce qui apparaît :
  - Leucémie/lymphomes à cellules B spléniques avec nucléole proéminent (HCLv et B PLL non MCL)
  - Maladie des agglutinines froides et gammopathie monoclonale à signification rénale (MGRS)
- Ce qui est reclassé :
  - Leucémie à tricholeucocytes avec les lymphomes spléniques (ZM, HCL, SRPBL, NP)
- Ce dont les critères dg évoluent :
  - Lymphomes folliculaires et grades (3B seul = DLBCL)
  - Lymphomes double hit C Myc – Bcl 2

# ICC lymphoïde 2022

- B PLL subsiste !
- MM avec anomalies génétiques récurrentes et MM NOS
- Deux sous types MGUS IgM (type plasmocytaire/NOS)
- .....
  
- [Definition / general](#) | [Major updates](#) | [WHO \(2016\), WHO \(2022\) and ICC \(2022\)](#) | [Microscopic \(histologic\) images](#) | [Additional references](#) | [Board review style question #1](#) | [Board review style answer #1](#) | [Board review style question #2](#) | [Board review style answer #2](#)
- **Cite this page:** Nithagon P, Tsang P. WHO 2022 & ICC-B cell. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaWHOHAEM5ICCBcell.html>. Accessed September 26th, 2023.

Où allons nous ?

