



# CytHem JAC'2026 SAINT-MALO

28 ET 29 MAI AU CENTRE DES CONGRÈS



## CLASSIFICATION OMS EN PRATIQUE

---

Sihem TARFI-BEKKOUR & Oriane WAGNER-BALLON

# LIENS D'INTÉRÊT

---



- Advisory boards pour Alexion Pharmaceuticals France et conférences Alexion Pharmaceuticals France et Espagne, Novartis
- Financement recherche Alexion Pharmaceuticals France, Novartis et Sobi



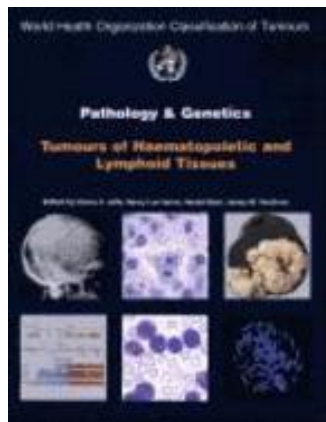
- Financement recherche Alexion Pharmaceuticals France, Novartis et Sobi

# LES DIFFÉRENTES CLASSIFICATIONS

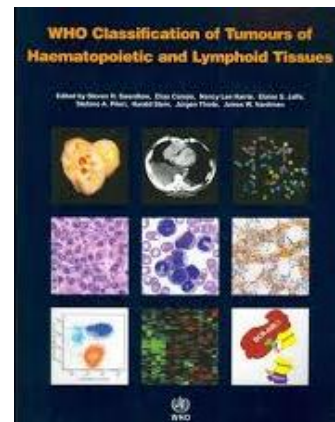
FAB 1976



OMS 2001



OMS 2008



OMS 2017



OMS 2022



ICC 2022



# CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Essential criteria

1. Persistent absolute ( $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ) and relative ( $\geq 10\%$ ) peripheral blood monocytosis.
2. Blasts constitute  $< 20\%$  of the cells in the peripheral blood and bone marrow.<sup>a</sup>
3. Not meeting diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms.<sup>b</sup>
4. Not meeting diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase gene fusions (*PDGFRA*, *PDGRB*, *FGFR1*, or *JAK2*).<sup>c</sup>

## Desirable criteria

1. Dysplasia involving  $\geq 1$  myeloid lineages.<sup>d</sup>
2. Acquired clonal cytogenetic or molecular abnormality.<sup>e</sup>
3. Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets.<sup>f</sup>

## Requirements for diagnosis

- Pre-requisite criteria must be present in all cases.
- If monocytosis is  $\geq 1 \times 10^9/L$ : one or more supporting criteria must be met.
- If monocytosis is  $\geq 0.5$  and  $< 1 \times 10^9/L$ : supporting criteria 1 and 2 must be met.

## Subtyping criteria

- Myelodysplastic CMML (MD-CMML):  $WBC < 13 \times 10^9/L$
- Myeloproliferative CMML (MP-CMML):  $WBC \geq 13 \times 10^9/L$

## Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes)

CMML-1:  $< 5\%$  in peripheral blood and  $< 10\%$  in bone marrow

CMML-2:  $5-19\%$  in peripheral blood and  $10-19\%$  in bone marrow



<sup>a</sup>Blasts and blast equivalents include myeloblasts, monoblasts and promonocytes.

<sup>b</sup>Myeloproliferative neoplasms (MPN) can be associated with monocytosis at presentation or during the course of the disease; such cases can mimic CMML. In these instances, a documented history of MPN excludes CMML. The presence of MPN features in the bone marrow and/or high burden of MPN-associated mutations (*JAK2*, *CALR* or *MPL*) tends to support MPN with monocytosis rather than CMML.

<sup>c</sup>Criteria for myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions should be specifically excluded in cases with eosinophilia.

<sup>d</sup>Morphologic dysplasia should be present in  $\geq 10\%$  of cells of a haematopoietic lineage in the bone marrow. <sup>e</sup>See Table 2.13

<sup>f</sup>Based on detection of increased classical monocytes ( $> 94\%$ ) in the absence of known active autoimmune diseases and/or systemic inflammatory syndromes.

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. **Monocytose sanguine persistante** absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase

Hémogramme  
& frottis sanguin



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. **Blastes** sanguins et médullaires **<20%**
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase

Hémogramme  
& frottis sanguin



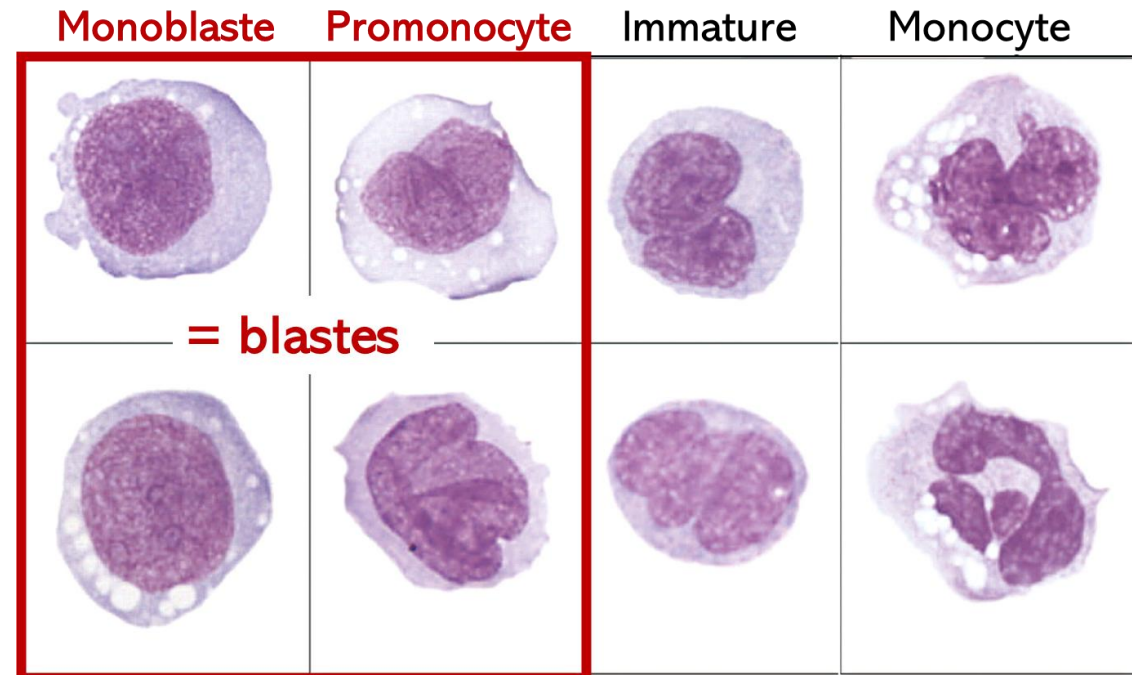
Myélogramme



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. **Blastes** sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. **Exclusion** des critères diagnostiques de **leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative**
4. **Exclusion** des critères diagnostiques de **néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase**  
→ hyperéosinophilie ?

Hémogramme  
& frottis sanguin



Myélogramme



Caryotype



Biologie moléculaire



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase



## Exigences pour le diagnostic

Critères prérequis présents dans tous les cas

Hémogramme  
& frottis sanguin



Myélogramme



Caryotype



Biologie moléculaire



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase

## Hémogramme & frottis sanguin



## Myélogramme



## Critères de sous-types

- LMMC **myélodysplasique** : GB  $< 13 \times 10^9/L$
- LMMC **myéloproliférative** : GB  $\geq 13 \times 10^9/L$

BENNETT, CATOVSKY et al, BJH 1994  
SUCH E, GERMING et al, Blood 2016  
ITZYKSON, KOSMIDER et al, JCO 2016  
ELENA, GALLI et al, Blood 2016

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase

## Hémogramme & frottis sanguin



## Myélogramme



## Critères de sous-types

- LMMC myélodysplasique : GB  $< 13 \times 10^9/L$
- LMMC myéloproliférative : GB  $\geq 13 \times 10^9/L$

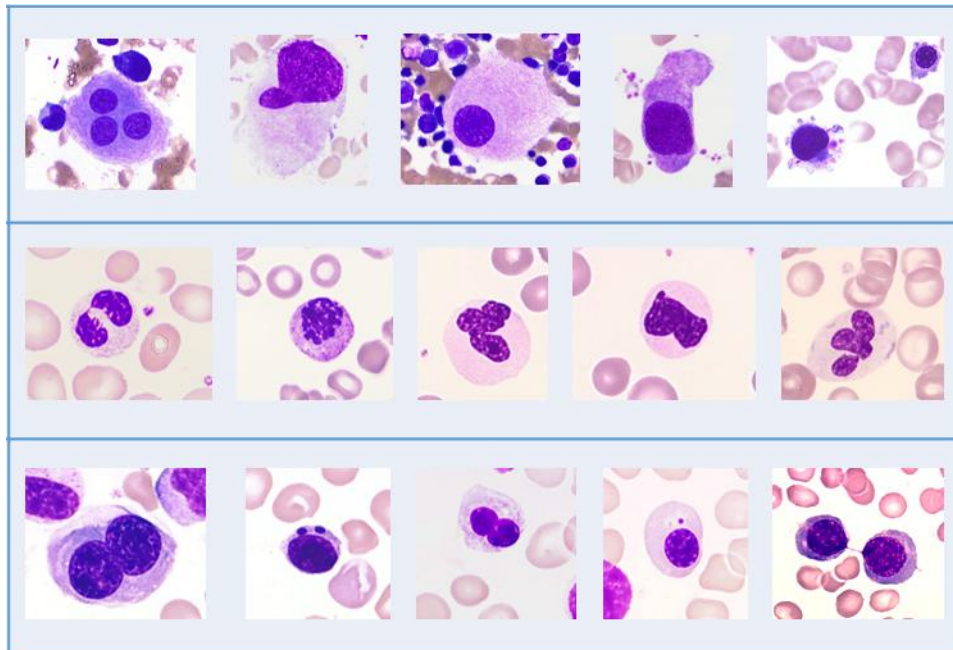
## Critères de sous-groupes : % blastes

- LMMC-1 :  $< 5\%$  sang et  $< 10\%$  moelle
- LMMC-2 :  $5-19\%$  sang et  $10-19\%$  moelle

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. **Dysplasie** touchant **au moins une lignée**
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



≥ 3/30 mégacaryocytes

≥ 20/200 éléments neutrophiles

≥ 20/200 érythroblastes

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. **Anomalie clonale** cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



Voie métabolique	Gène	Fréquence
Régulation épigénétique	<b>TET2</b>	<b>29-61%</b>
	<b>ASXL1*</b>	<b>32-44%</b>
	DNMT3A	2-12%
	EZH2*	5-13%
	IDH1	1-2%
	IDH2	6-7%
	BCOR*	6-7%
Epissage	<b>SRSF2*</b>	<b>29-52%</b>
	U2AF1*	4-10%
	SF3B1*	6-10%
	ZRSR2*	4-8%
Signalisation cellulaire	CBL*	8-22%
	KRAS*	7-16%
	NRAS*	4-22%
	NF1	6-7%
	JAK2	1-10%
Autre	RUNX1*	8-23%
	SETBP1*	4-18%
	NPM1	1-3%
	FLT3	1-3%

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

---

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. **Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes**

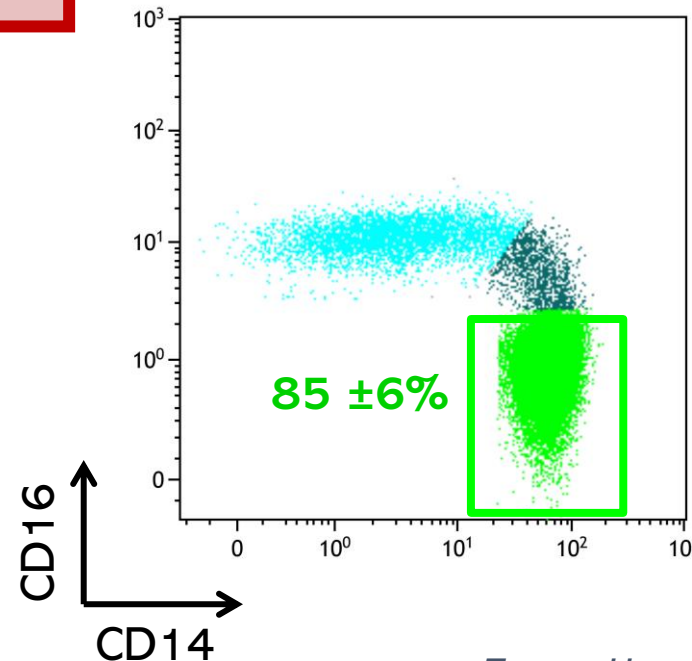
# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes

## Fort potentiel de phagocytose

Expriment CD42L, CCR2, CLEC4D,  
CLEC5A, IL-13R $\alpha$ 1, CXCR1, CXCR2



cMo = MO1  
MONOCYTES  
CLASSIQUES  
CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

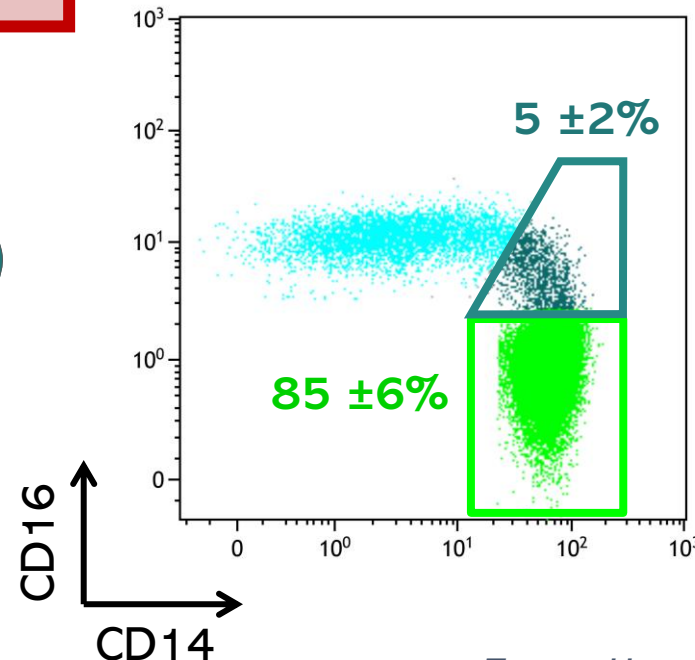
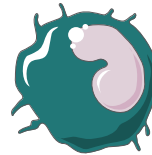
1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes

Prolifération & stimulation  
des LT

Production de ROS

Angiogenèse

Expriment CD74, HLADR, Tie-2, CD105



iMo = MO2  
MONOCYTES  
INTERMÉDIAIRES  
CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>

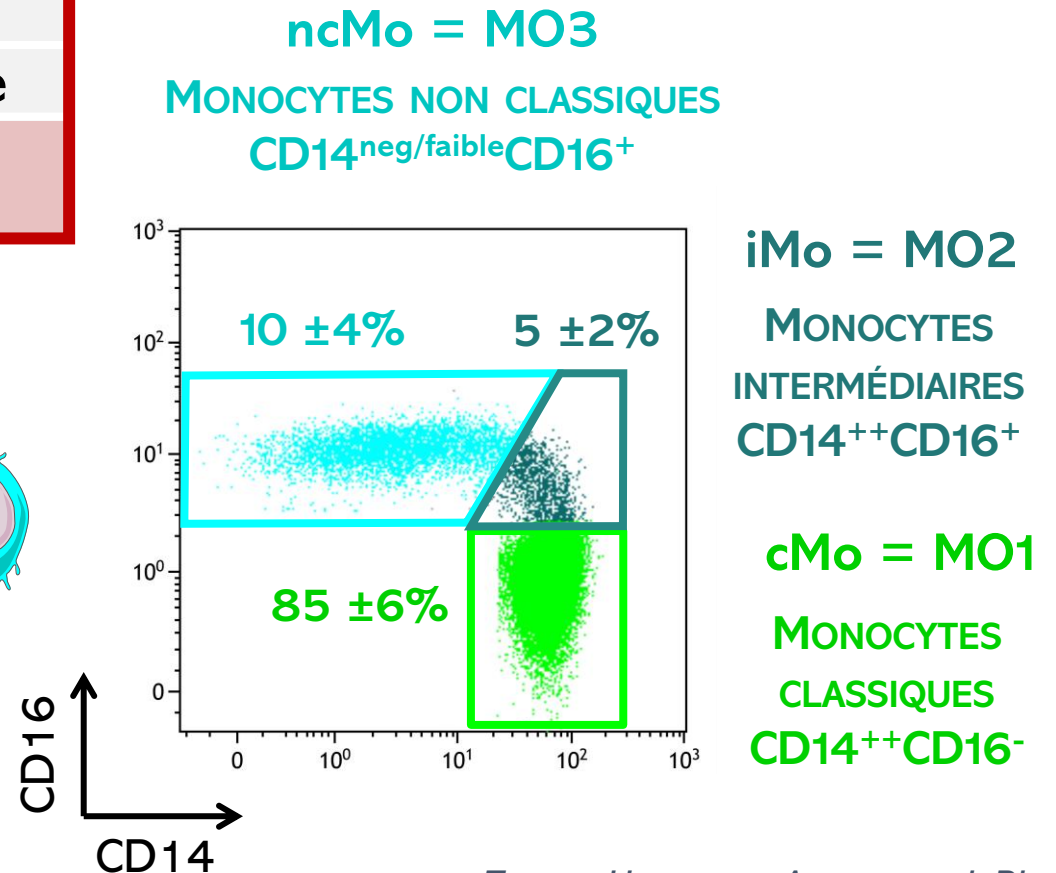
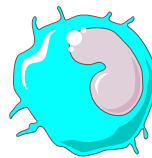
cMo = MO1  
MONOCYTES  
CLASSIQUES  
CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes

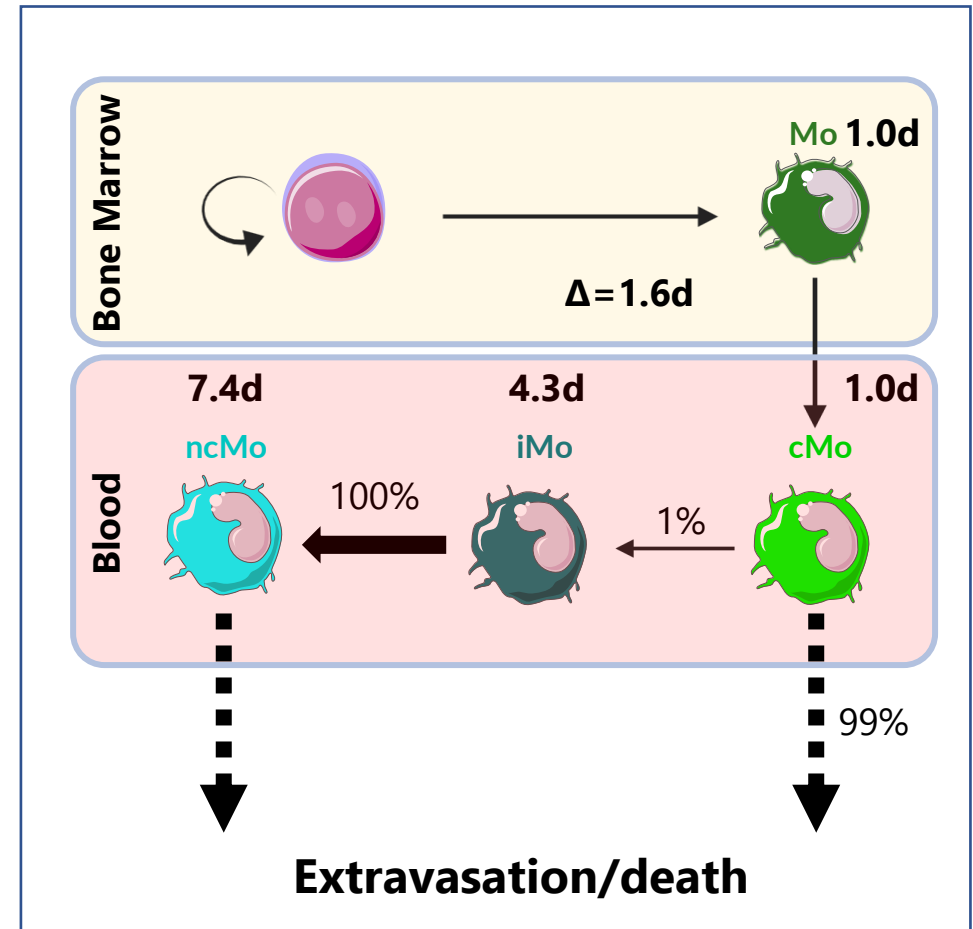
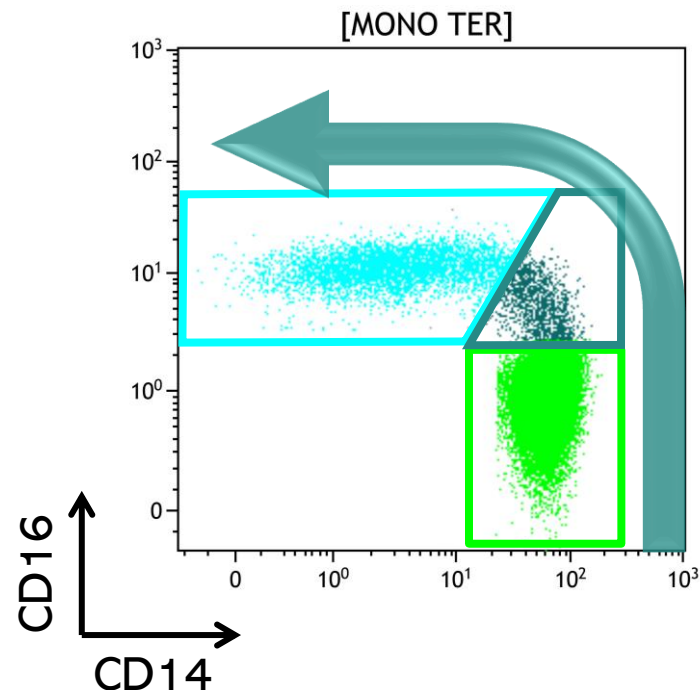
Rôle dans la surveillance *in situ* des tissus et au niveau des vaisseaux « *patrolling* »  
Expriment Siglec10, CD43



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes

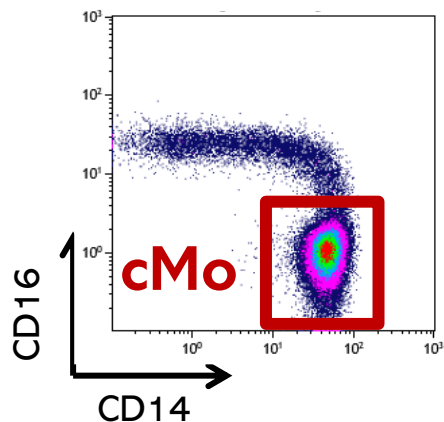


# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

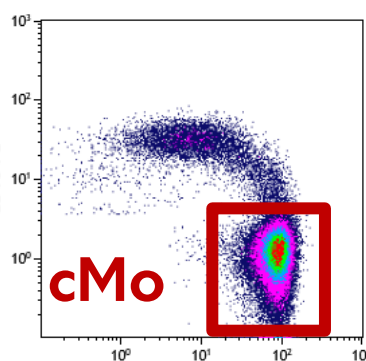
## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes

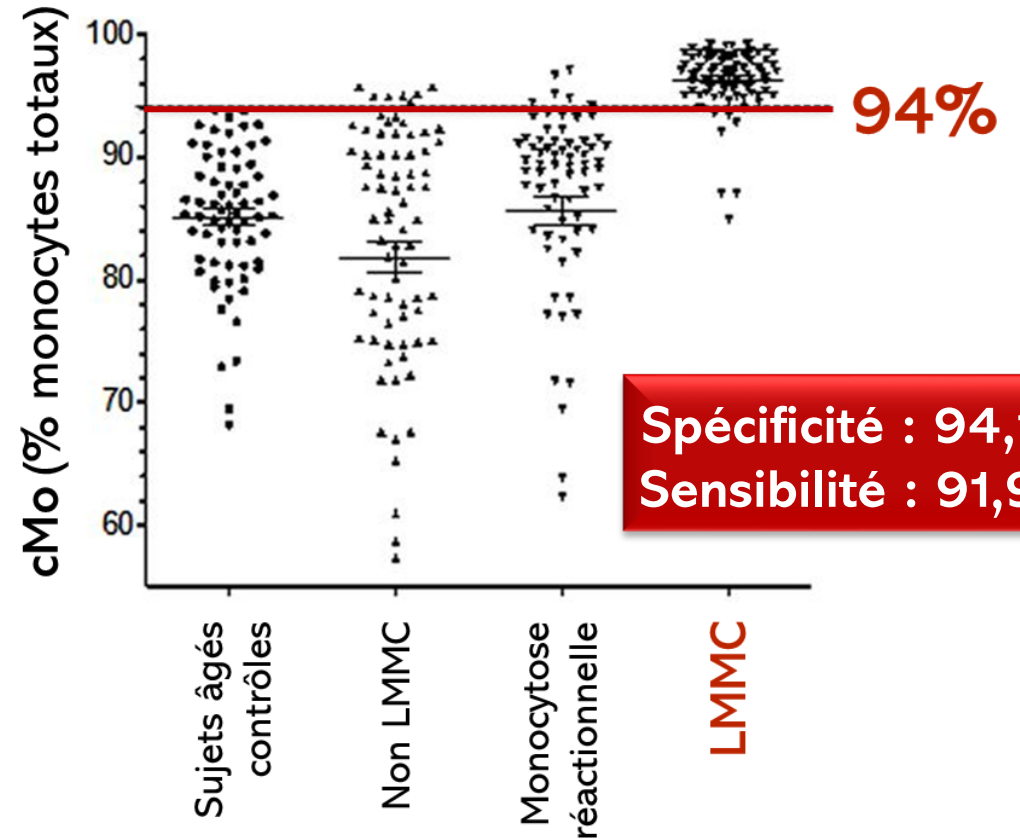
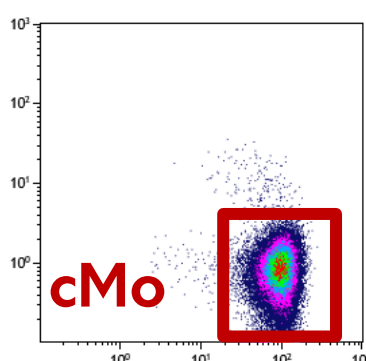
Donneurs  
sains



Monocytose  
réactionnelle



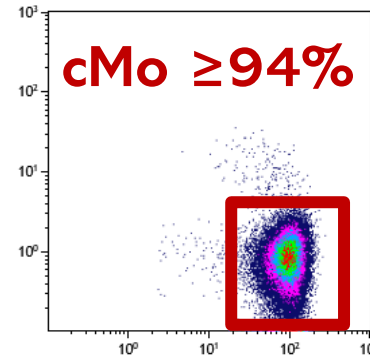
LMMC



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. **Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes**



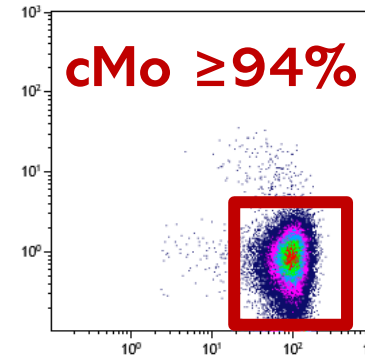
## INDÉPENDANTE DE

- la monocytose en valeur absolue
- des mutations/anomalies cytogénétiques
- de la forme de LMMC (proliférative vs dysplasique)
- du type de LMMC (Type 1 vs 2)

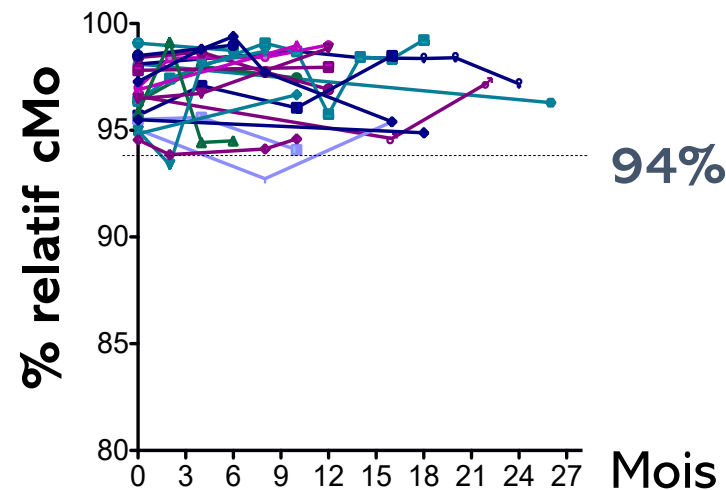
# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



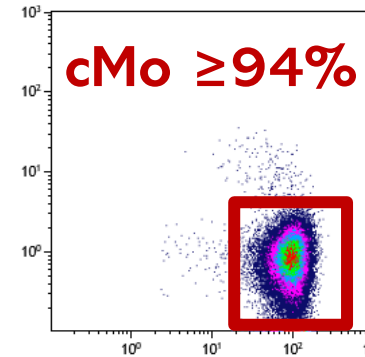
## STABLE AU COURS DU TEMPS 21 patients LMMC non traités



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

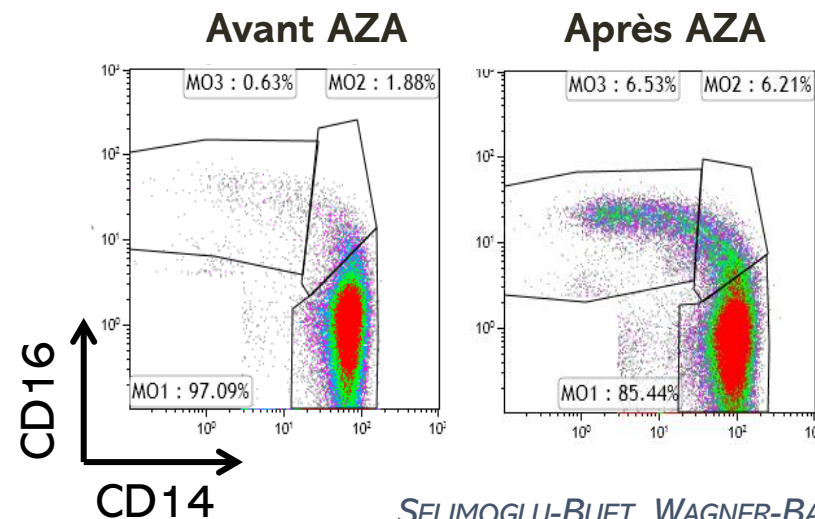
## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



## RÉVERSIBLE SOUS AGENTS HYPOMÉTHYLANTS

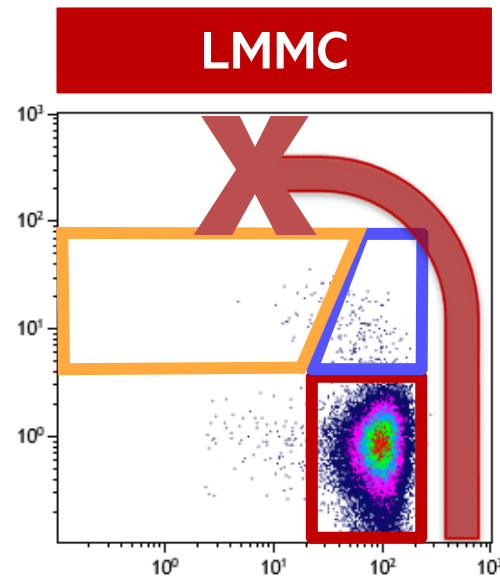
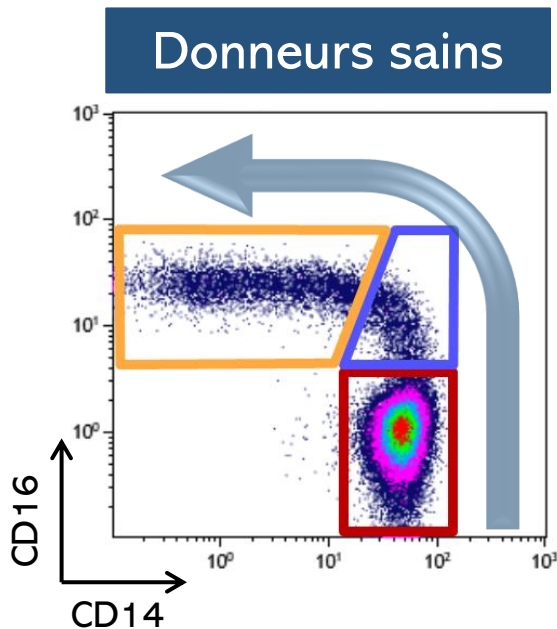
Patient répondeur



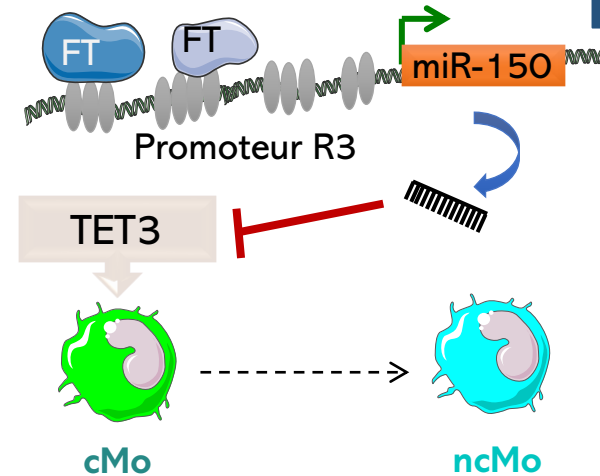
# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

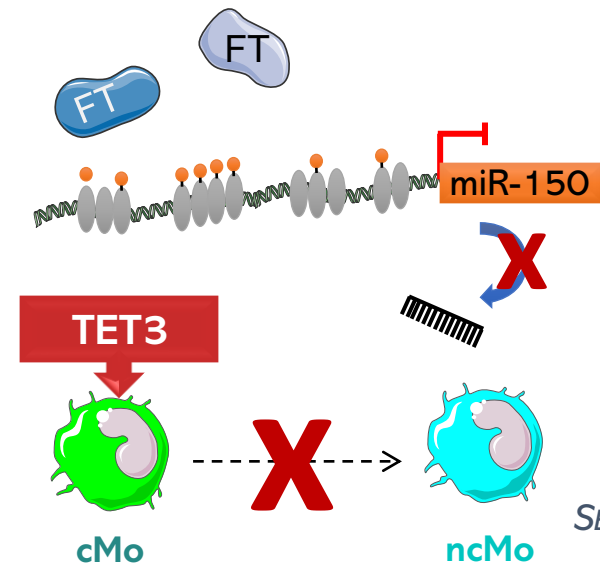
1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



Donneur sain



LMMC



# VALIDATION DE LA SIGNATURE PHÉNOTYPIQUE DE LA LMMC



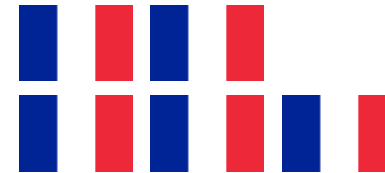
Sp: 86%  
Se: 100%

TALATI, ZHANG et al,  
*Blood* 2017



Sp: 86%  
Se: 88%

HUDSON, BURACK  
et al, *AJCP* 2018



Sp: 95%  
Se: 75%

POPHALI, TIMM et al,  
*BCJ* 2019



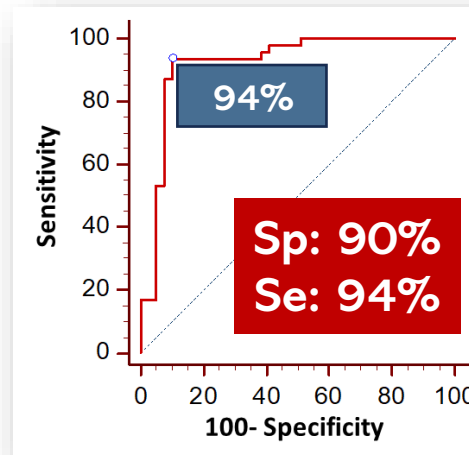
Sp: 95%  
Se: -

JURADO, HUGUET et al,  
*Cyt PartB* 2023

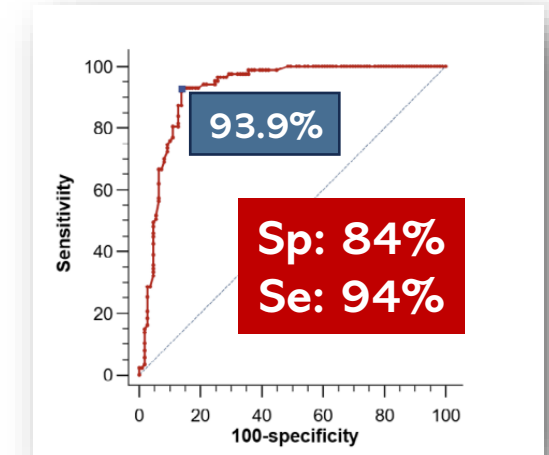


Sp: 89%  
Se: 73%

BARGE, GOOCH et al,  
*Pathology* 2023



TARFI, HARRIVEL et al,  
*BCJ* 2018



WAGNER-BALLON, BETTELHEIM et al,  
*Cyt Part B* 2023

# HARMONISATION DES PRATIQUES




[www.cythem.fr](http://www.cythem.fr)

BEST PRACTICE

**CLINICAL CYTOMETRY** WILEY



**Technical, gating and interpretation recommendations for the partitioning of circulating monocyte subsets assessed by flow cytometry**

Sihem Tarfi<sup>1</sup> | Wolfgang Kern<sup>2</sup> | Elodie Goulas<sup>1</sup> | Dorothee Selimoglu-Buet<sup>3</sup> |  
Orianne Wagner-Ballon<sup>1,4</sup>  | the CytHem-LMMC



Présentation

Communications orales

Veille bibliographique

**Protocoles techniques**

Newsletters

Comparaisons Interlaboratoires

Rapports CIL

Contact

## Beckman Coulter users

### Samples

200 µl of whole blood EDTA (sample dilution may be needed to adjust WBC to  $10 \times 10^9/l$ )

### Antibodies

Fluorochrome	FITC	PE	PC5.5	PC7	AA700	PB	KRO
<b>Antibody</b>	slan	CD24	CD56	CD14	CD7	CD16	CD45
<b>Clone</b>	M-DC8	ALB9	N901	RMO52	8H8.1	3G8	J33
<b>Volume</b>	2 µl	20 µl	5 µl	5 µl	5 µl	10 µl	5 µl

20 minutes incubation at room temperature, with protection from light

1ml of VersaLyse with 25 µl of undiluted IOTest 3 10X\* Fixative Solution

20 minutes incubation at room temperature, with protection from light

Acquisition on cytometer at once **without washing procedure**

## BD biosciences users

### Samples

200 µl of whole blood EDTA (sample dilution may be needed to adjust WBC to  $10 \times 10^9/l$ )

### Antibodies

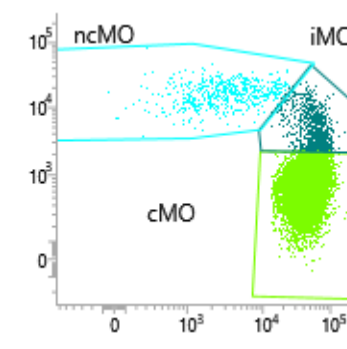
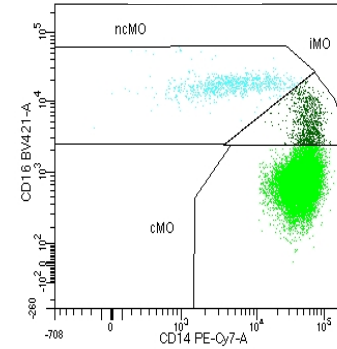
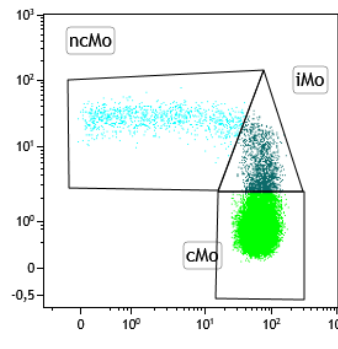
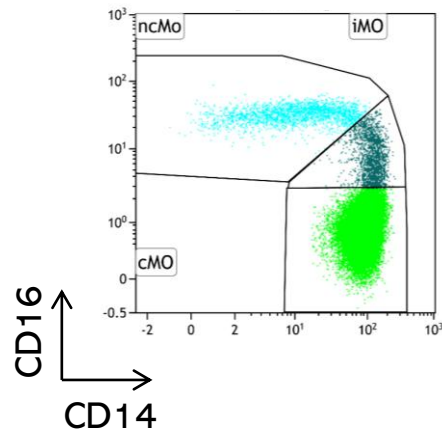
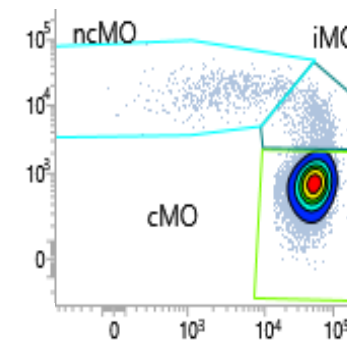
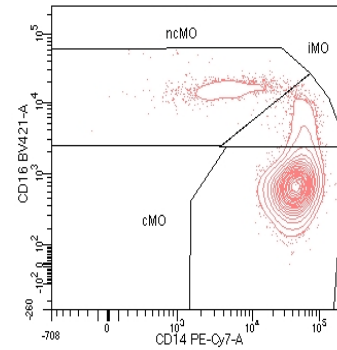
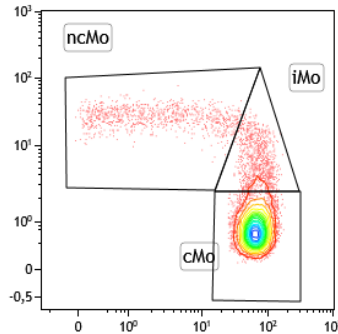
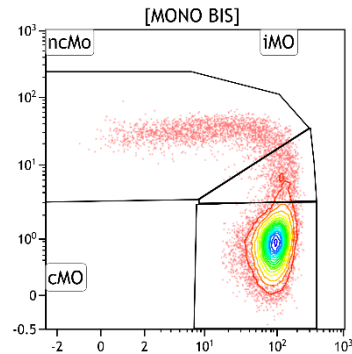
Fluorochrome	FITC	PE	PerCP5.5	PC7	APC	BV421	V500
<b>Antibody</b>	slan	CD24	CD7	CD14	CD56	CD16	CD45
<b>Clone</b>	M-DC8	ML5	M-T701	MOP9562698	NCAM16.2	3G8	HI30
<b>Volume</b>	2 µl	20 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl

20 minutes incubation at room temperature, with protection from light

1 ml of Pharmlyse

20 minutes incubation at room temperature, with protection from light

Acquisition on cytometer at once **without washing procedure**





# LIMITES DU PHÉNOTYPAGE LMMC

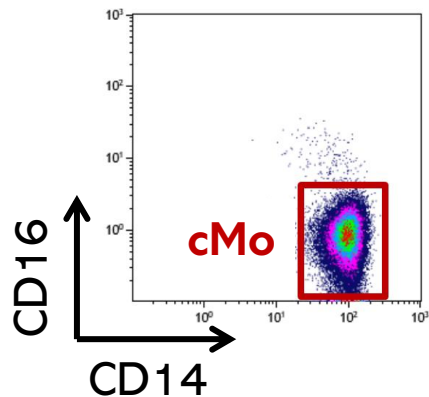
---

DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES  
& DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

*TARFI et al, Cyt PartB 2024*

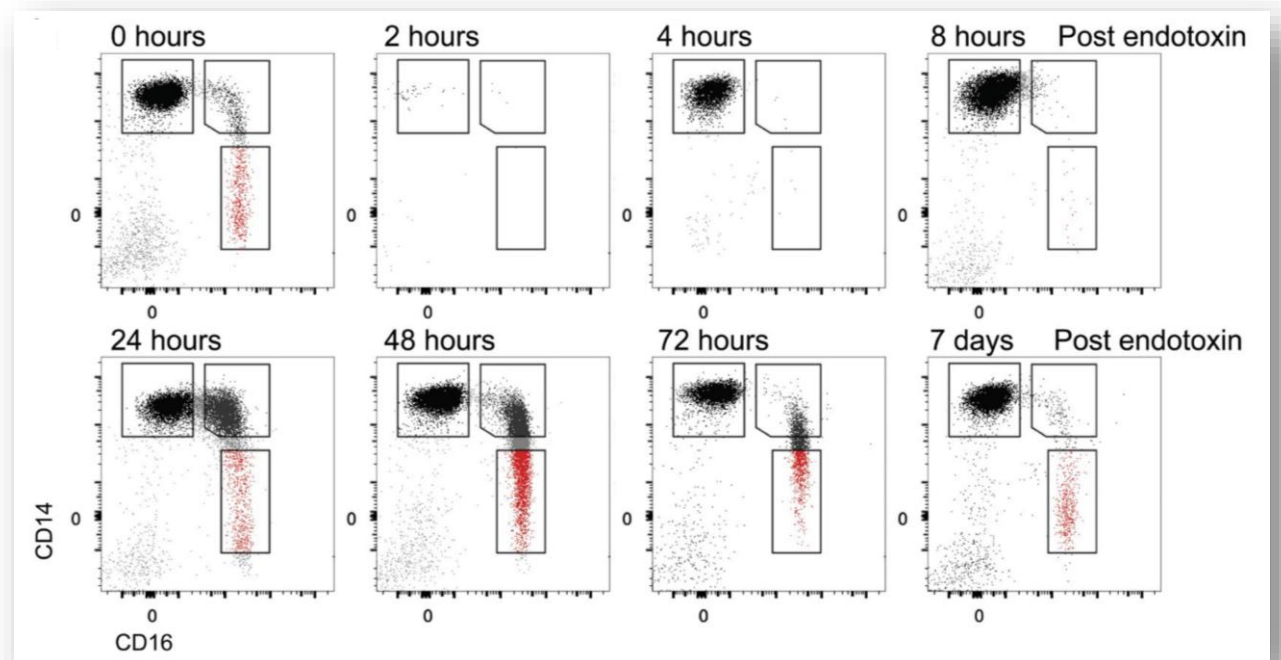
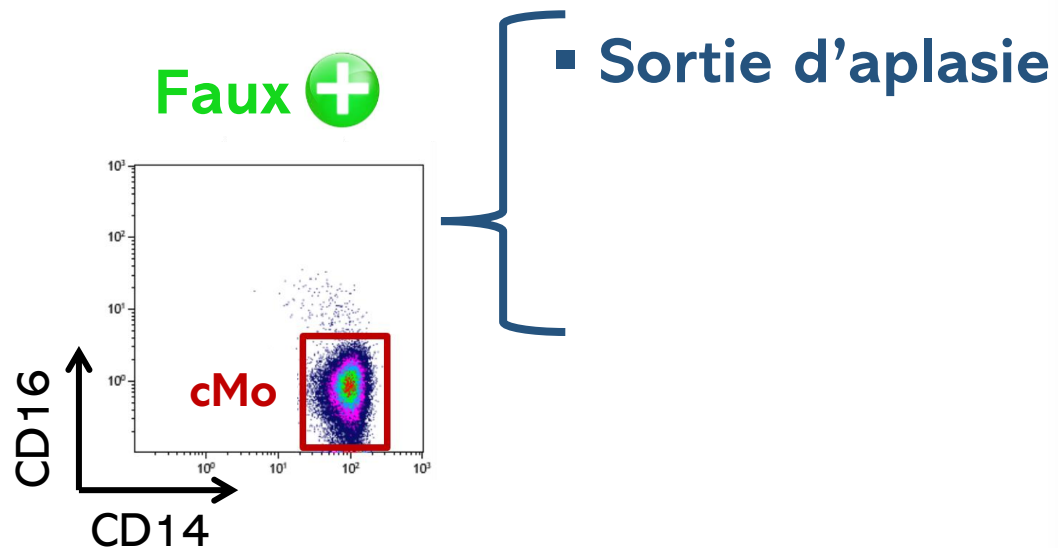
DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION

Faux +



## DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES & DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

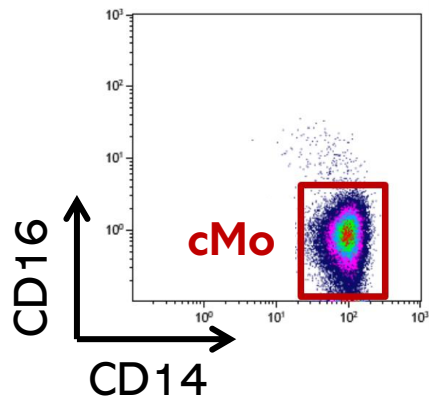
## DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION



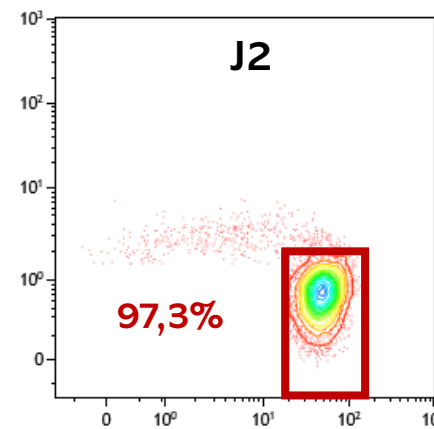
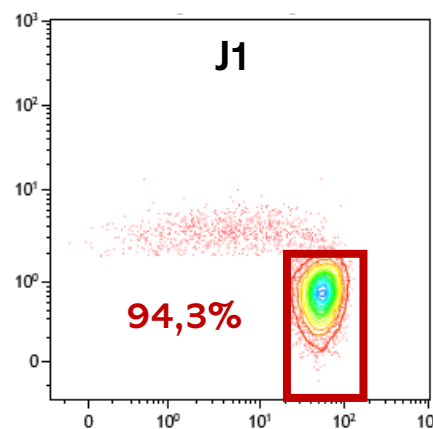
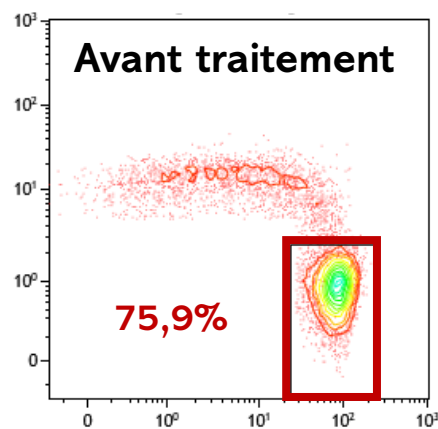
## DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES & DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

## DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION

Faux +



- Sortie d'aplasie
- Traitement par corticoïdes et immunoglobulines IV

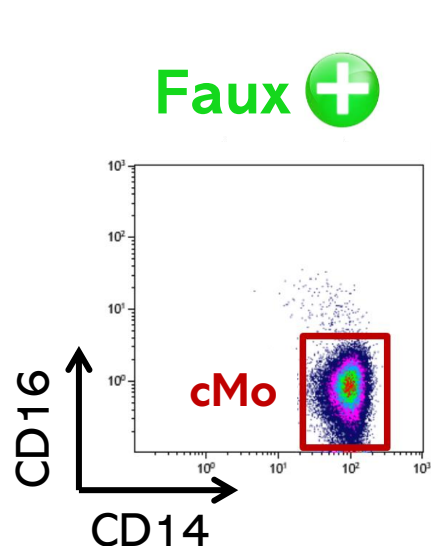


DAYYANI, BELGE et al,  
*J Leukoc Biol* 2003  
SIEDLAR, STRACH et al,  
*Clin Immunol* 2011  
TJON, METSELAAR et al,  
*Clin Immunol* 2012

VOLLE G\*, TARFI S\*,  
ASH 2023,

## DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES & DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

## DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION



- Sortie d'aplasie
- Traitement par corticoïdes et immunoglobulines IV
- COVID-19

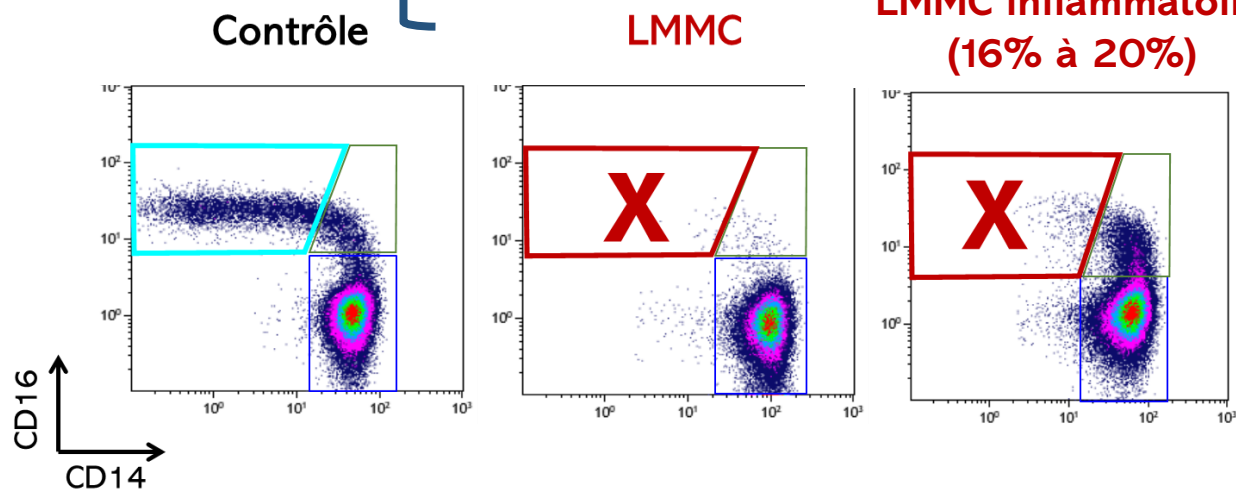
SILVIN, CHAPUIS ET AL, CELL 2020

DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES  
& DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION

Faux 

▪ Etat inflammatoire associé à la LMMC



Aspect « en bulbe »

↓↓↓ ncMo

↗ % iMo

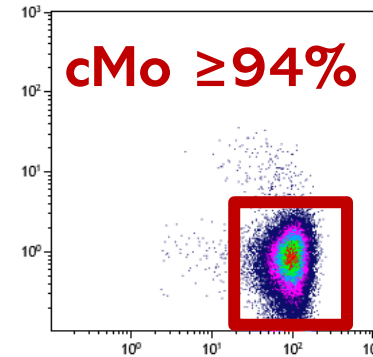
↘ cMo <94%



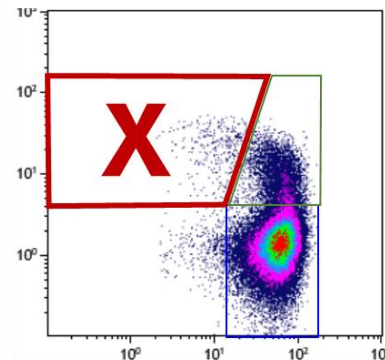
# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes\*

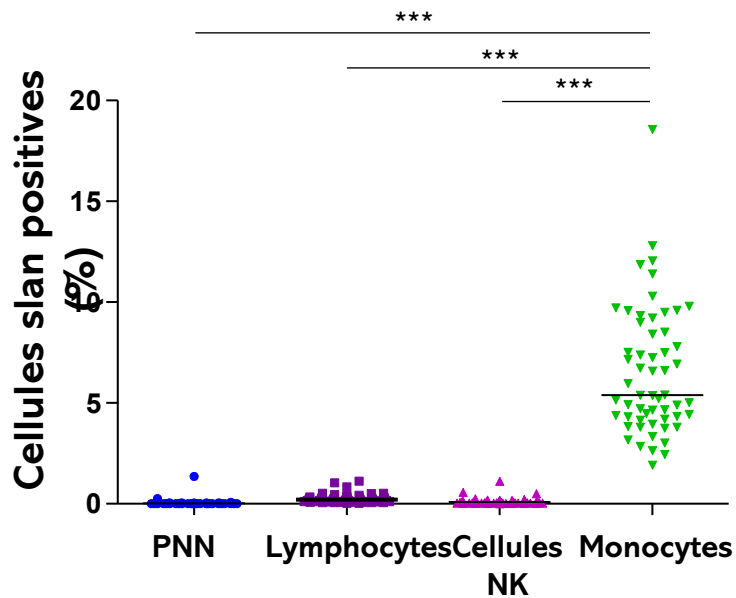


*\*En l'absence de maladies auto-immunes actives connues et/ou de syndrome inflammatoire systémique*

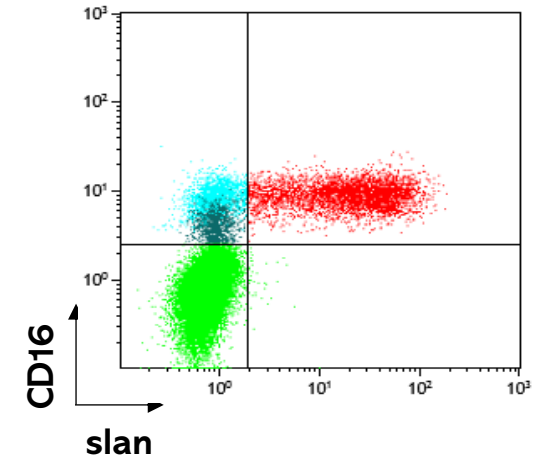
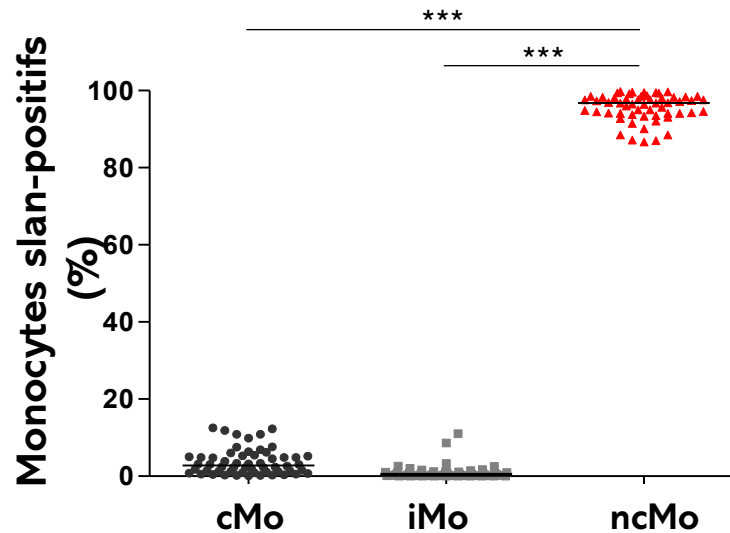


# INTÉRÊT DU MARQUEUR SLAN DANS LES LMMC INFLAMMATOIRES

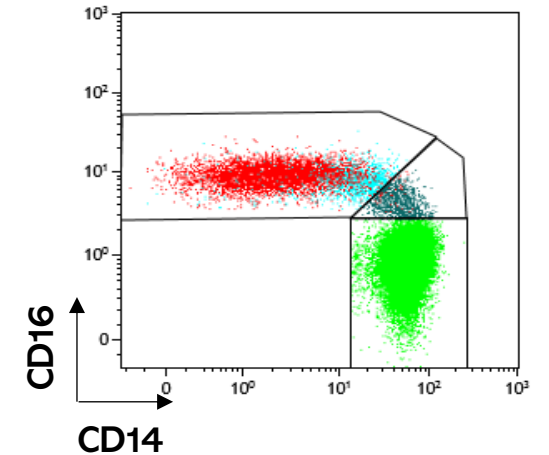
Exprimé uniquement par les monocytes



Expression restreinte aux ncMO



ncMo slan+  
(52 ± 12% des ncMo)

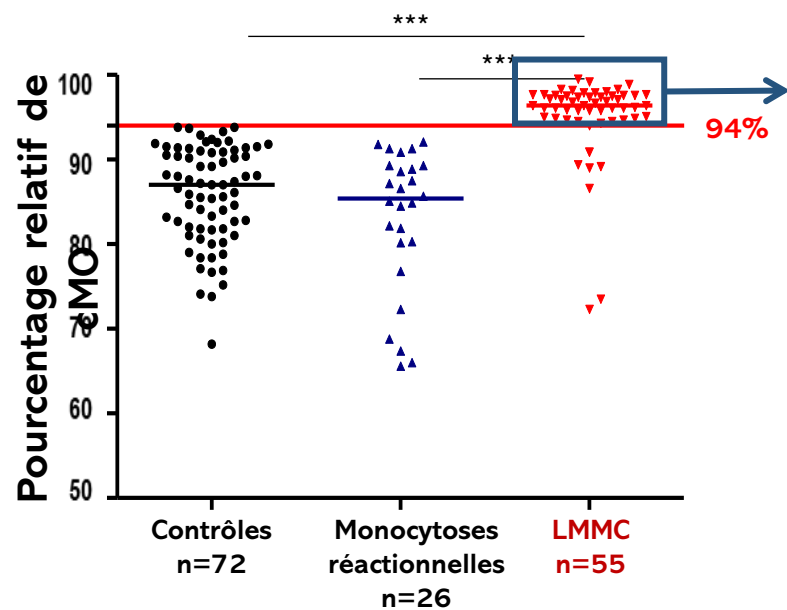


Prolifération & stimulation des LT

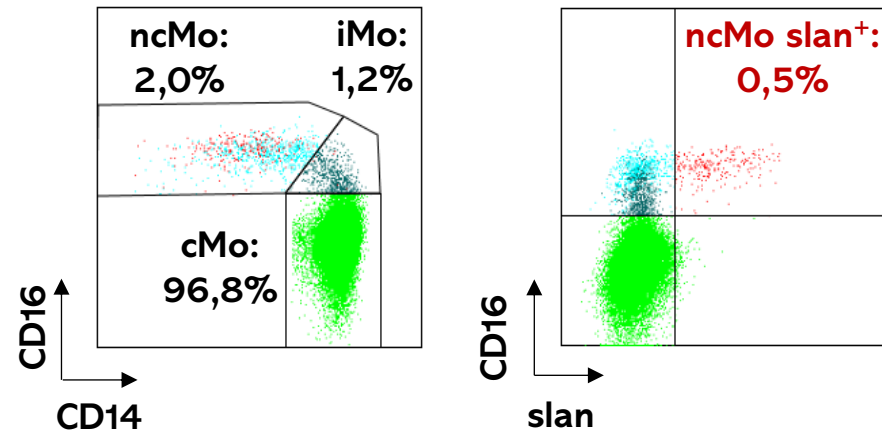


# INTÉRÊT DU MARQUEUR SLAN DANS LES LMMC INFLAMMATOIRES

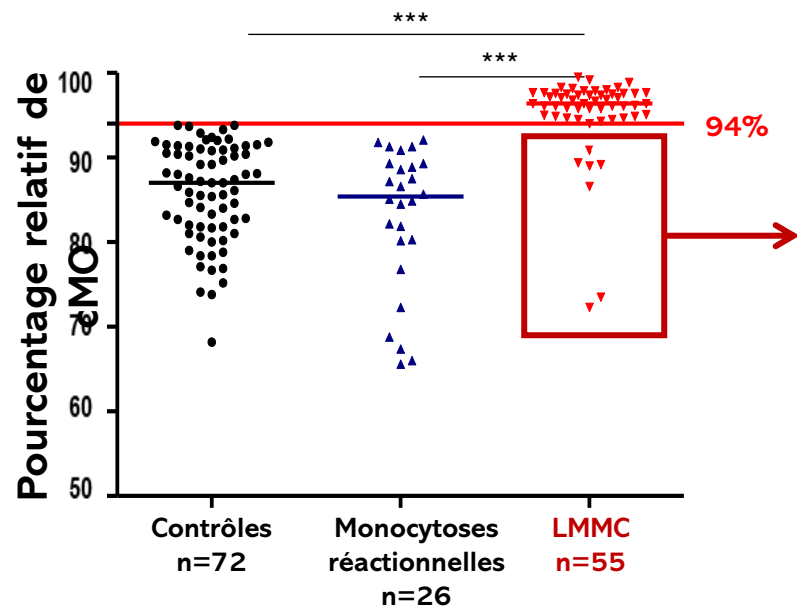
## Accumulation relative des cMO



## Exemple de LMMC typique

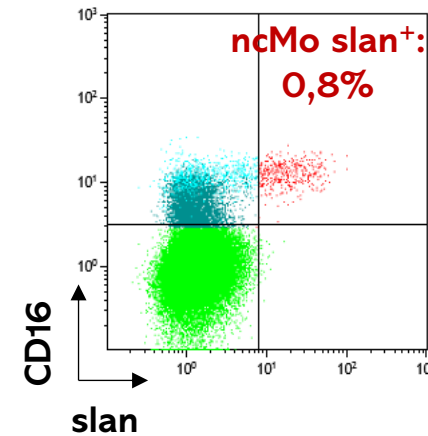
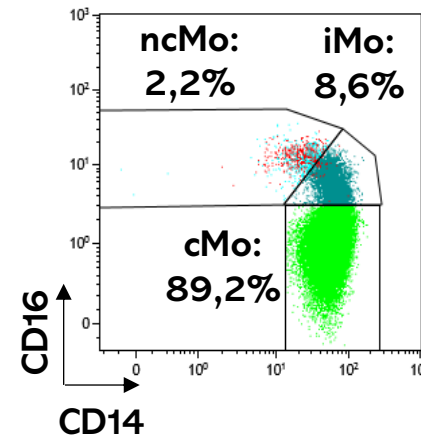


# INTÉRÊT DU MARQUEUR SLAN DANS LES LMMC INFLAMMATOIRES



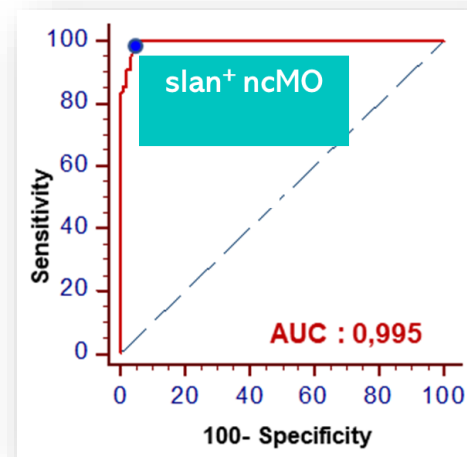
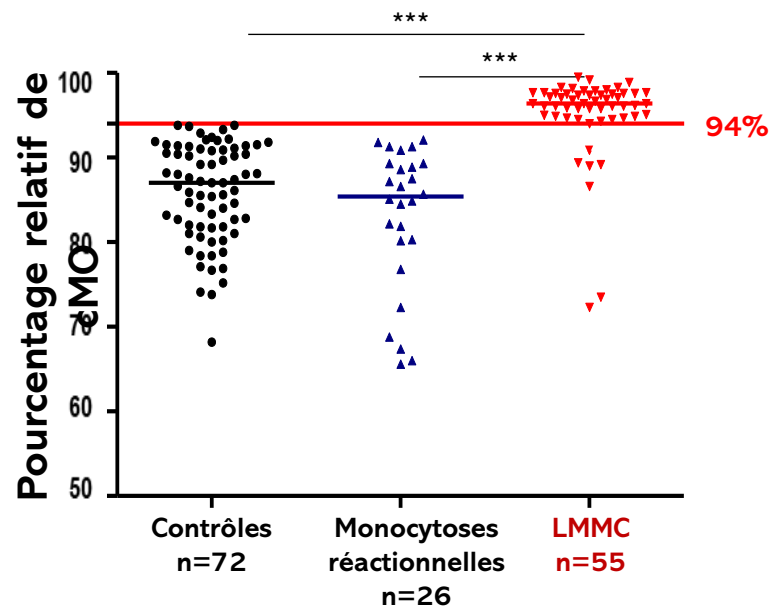
CRP :  $68,3 \pm 80,5$  mg/l

## Exemple de LMMC « inflammatoire »



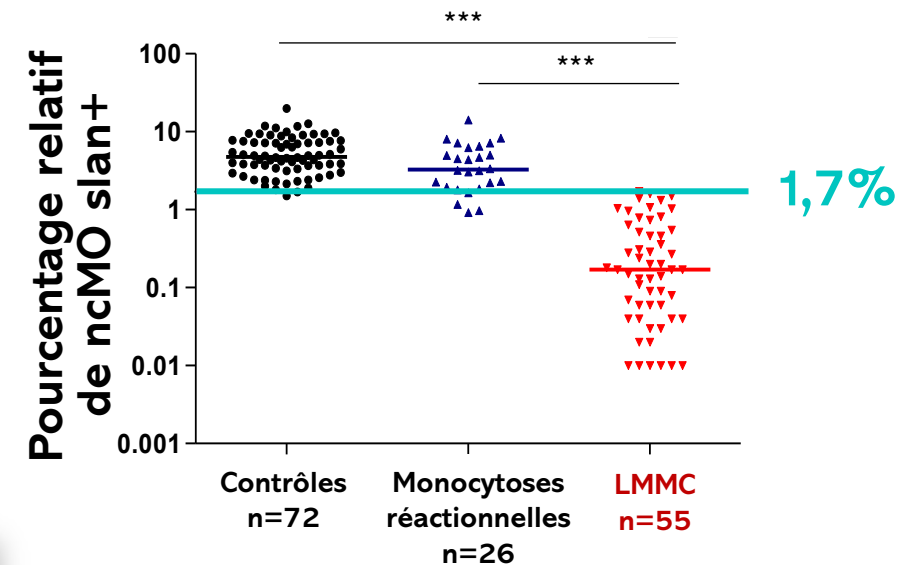
# INTÉRÊT DU MARQUEUR SLAN DANS LES LMMC INFLAMMATOIRES

## Accumulation relative des cMO



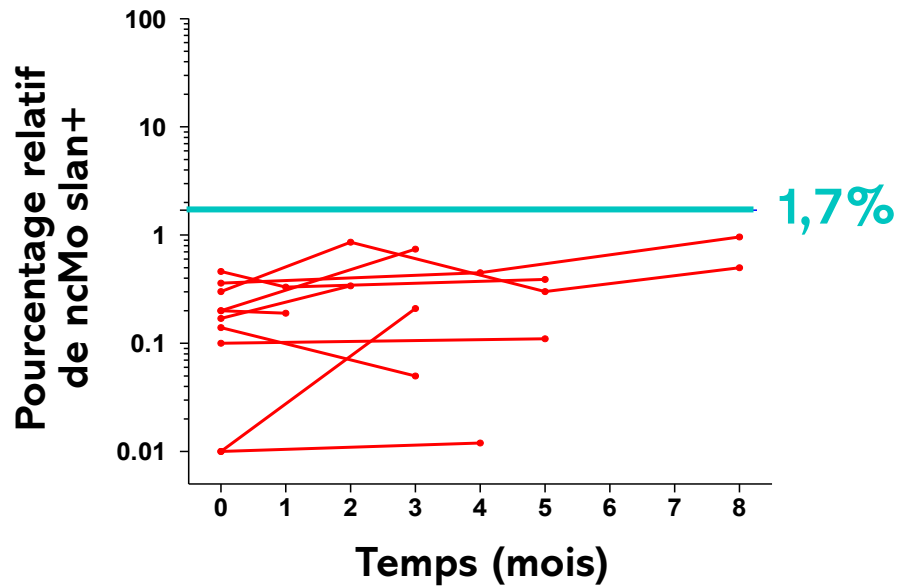
**Sensibilité : 100%**  
**Spécificité : 94%**

## Diminution relative des ncMO slant+



# LA DIMINUTION RELATIVE DES ncMO SLAN+ DANS LA LMMC EST

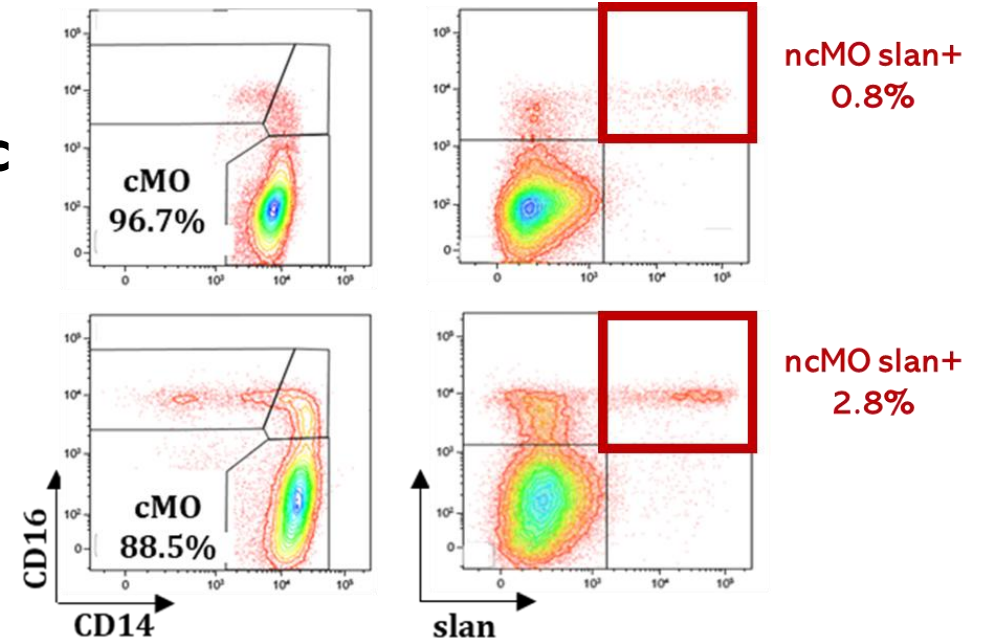
STABLE AU COURS DU TEMPS



Patients non traités

RÉVERSIBLE SOUS AGENTS HYPOMÉTHYLANTS

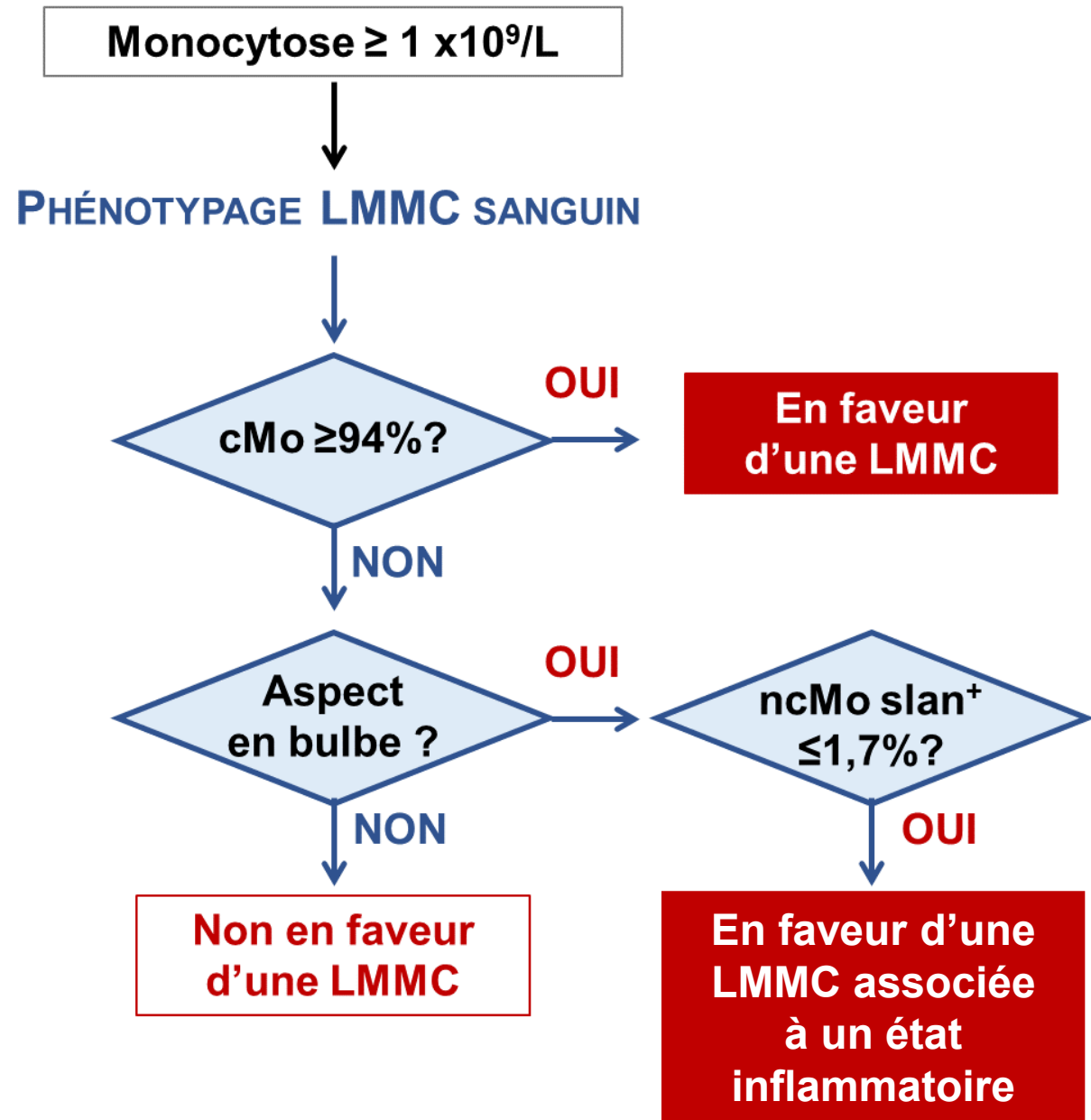
Diagnostic



# ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DE LA LMMC PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX

Validation multicentrique  
en cours

ELN *i*MDS Flow<sup>®</sup>  
European

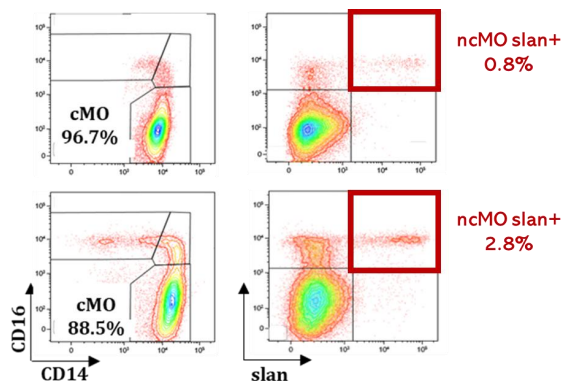


## DIFFICULTÉS TECHNIQUES PRÉ-ANALYTIQUES & DIFFICULTÉS DE FENÊTRAGE

## DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION

Faux 

- Etat inflammatoire associé à la LMMC
- Traitement par agents hypométhylants



**Attention pour l'interprétation  
notamment pour les patients MDS !**




Received: 9 February 2026 | Revised: 2 May 2026 | Accepted: 5 May 2026

DOI: 10.1002/cyto.b.70041

REVIEW ARTICLE

**CLINICAL CYTOMETRY** WILEY

## Circulating monocyte partitioning and its alteration in hematological chronic neoplasms

Sihem Tarfi<sup>1,2,3</sup> | Dorothee Selimoglu-Buet<sup>3,4</sup> | Ivan Sloma<sup>1,2</sup> |  
Oriane Wagner-Ballon<sup>1,2,3</sup>  | on behalf of the French group CytHem-LMMC





Received: 9 February 2026 | Revised: 2 May 2026 | Accepted: 5 May 2026

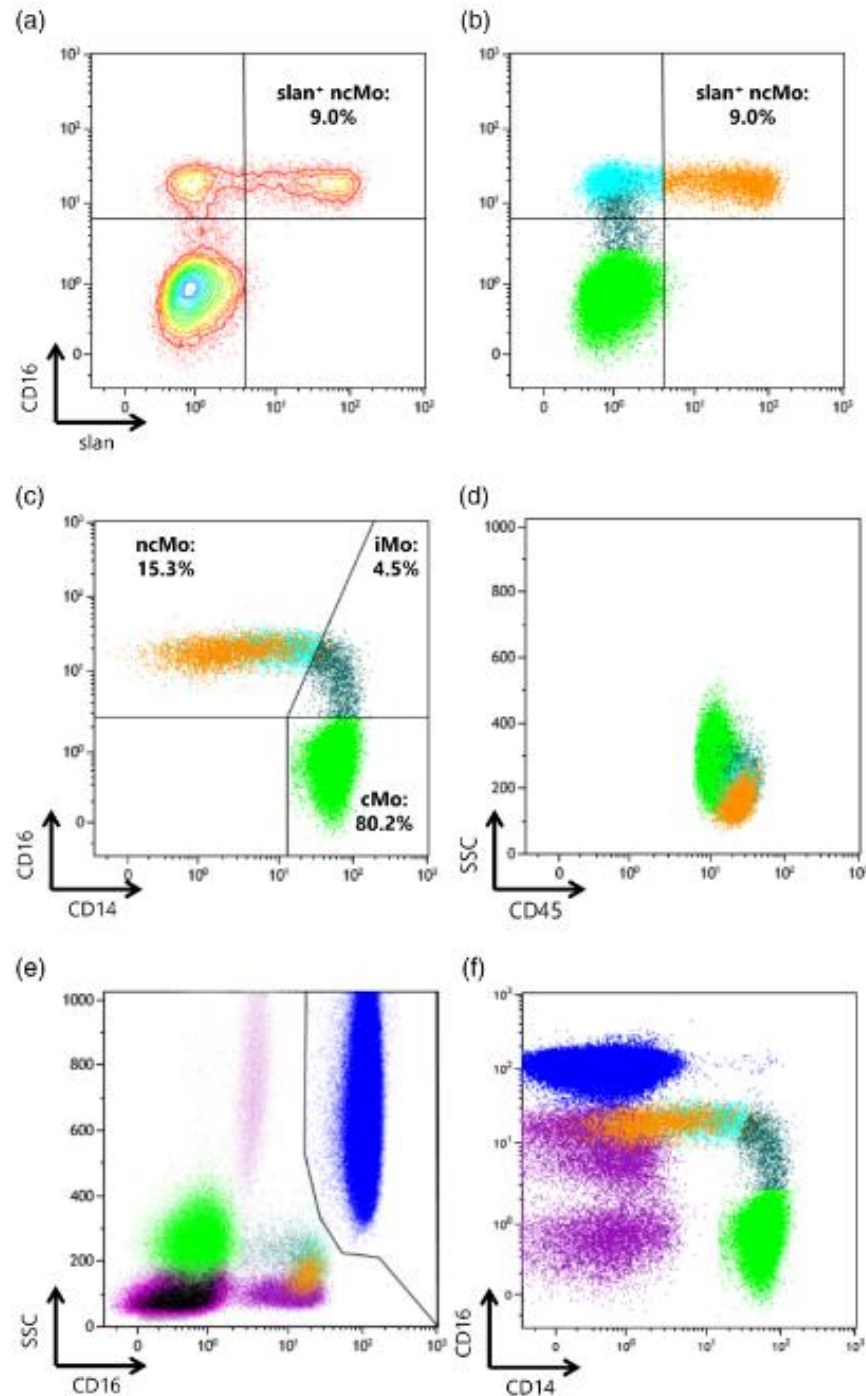
DOI: 10.1002/cyto.b.70041

REVIEW ARTICLE

CLINICAL CYTOMETRY WILEY

## Circulating monocyte partitioning and its alteration in hematological chronic neoplasms

Sihem Tarfi<sup>1,2,3</sup> | Dorothee Selimoglu-Buet<sup>3,4</sup> | Ivan Sloma<sup>1,2</sup> |  
 Oriane Wagner-Ballon<sup>1,2,3</sup> | on behalf of the French group CytHem-LMMC



Received: 9 February 2026 | Revised: 2 May 2026 | Accepted: 5 May 2026

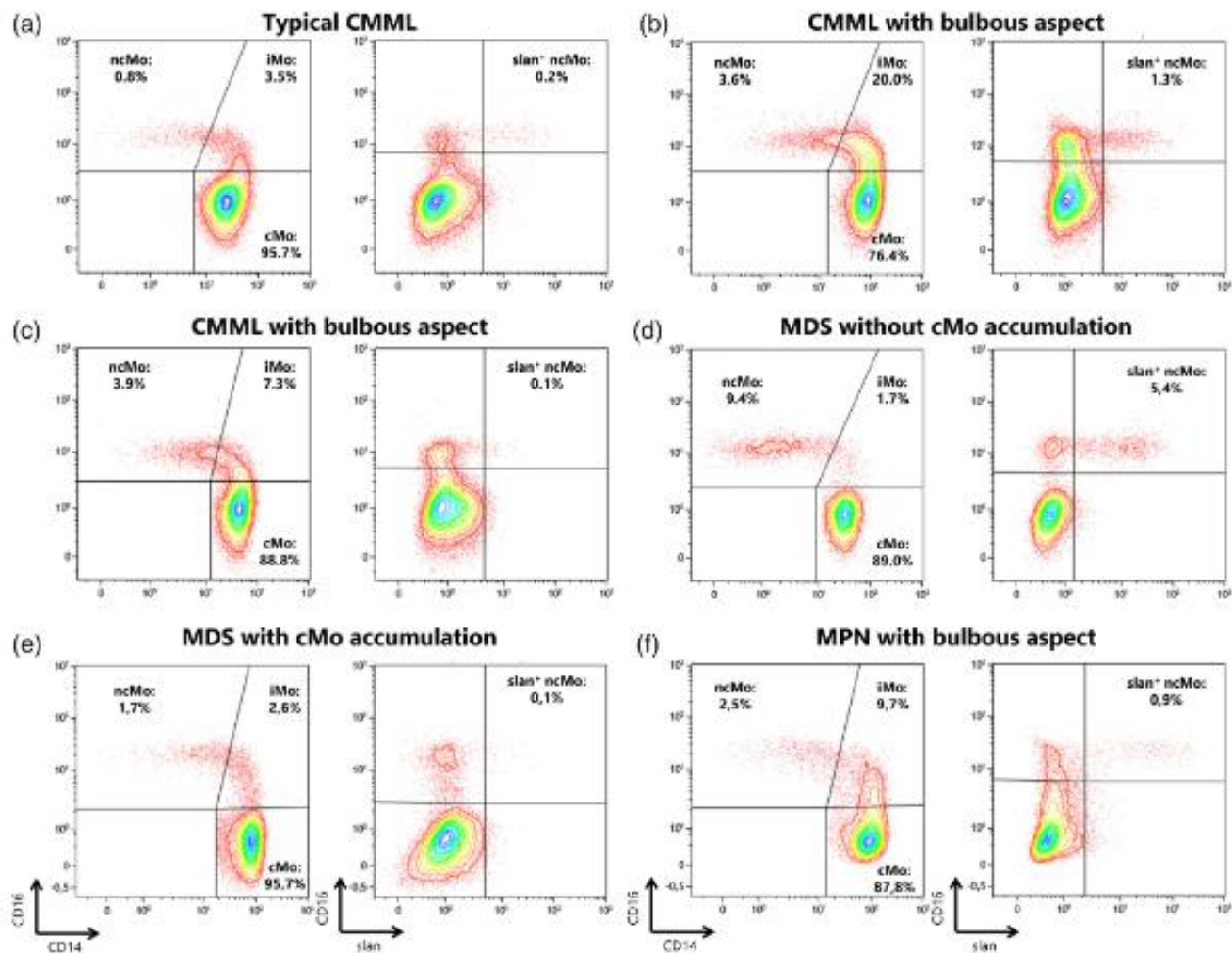
DOI: 10.1002/cyto.b.70041

REVIEW ARTICLE

CLINICAL CYTOMETRY WILEY

## Circulating monocyte partitioning and its alteration in hematological chronic neoplasms

Sihem Tarfi<sup>1,2,3</sup> | Dorothée Selimoglu-Buet<sup>3,4</sup> | Ivan Sloma<sup>1,2</sup> |  
 Oriane Wagner-Ballon<sup>1,2,3</sup> | on behalf of the French group CytHem-LMMC

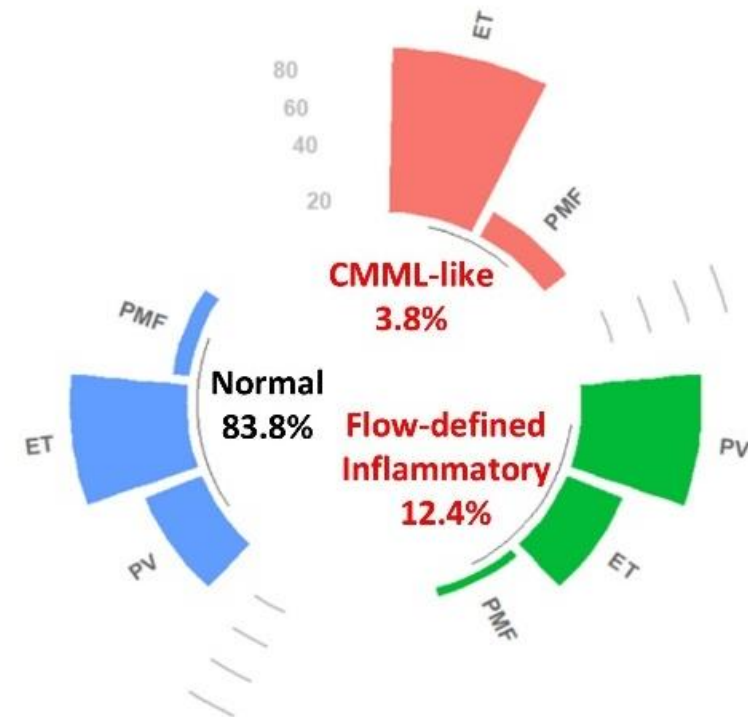
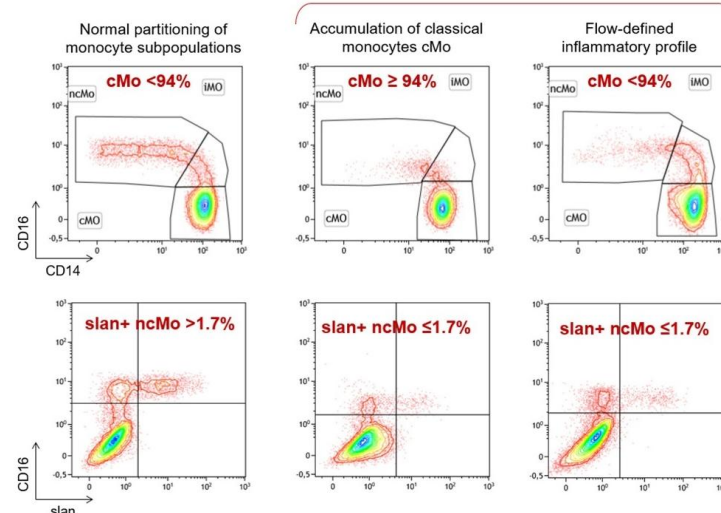


# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022



## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )
2. Blastés sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. **Exclusion** des critères diagnostiques de **leucémie myéloïde chronique (LMC)** ou **d'une autre néoplasie myéloproliférative**



# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. **Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )**
2. Blastes sanguins et médullaires  $< 20\%$
3. Exclusion des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou d'une autre néoplasie myéloproliférative
4. Exclusion des critères diagnostiques de néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec transcrits de fusion de tyrosine kinase

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. Anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



## Exigences pour le diagnostic

- Si monocytose  $\geq 1 \times 10^9/L$  : **au moins 1 critère de support obligatoire**
- Si monocytose  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  et  $< 1 \times 10^9/L$  : **critères 1 et 2 obligatoires**

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères de support

1. Dysplasie touchant au moins une lignée
2. **Anomalie clonale** cytogénétique ou moléculaire
3. Répartition anormale des sous-populations monocytaires circulantes



Si monocytose  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  et  $< 1 \times 10^9/L$  :  
Des mutations impliquant un ou plusieurs de  
**ces gènes** sont nécessaires pour répondre  
au critère de support 2

Voie métabolique	Gène	Fréquence
Régulation épigénétique	<i>TET2</i>	29-61%
	<i>ASXL1*</i>	32-44%
	<i>DNMT3A</i>	2-12%
	<i>EZH2*</i>	5-13%
	<i>IDH1</i>	1-2%
	<i>IDH2</i>	6-7%
	<i>BCOR*</i>	6-7%
Epissage	<i>SRSF2*</i>	29-52%
	<i>U2AF1*</i>	4-10%
	<i>SF3B1*</i>	6-10%
	<i>ZRSR2*</i>	4-8%
Signalisation cellulaire	<i>CBL*</i>	8-22%
	<i>KRAS*</i>	7-16%
	<i>NRAS*</i>	4-22%
	<i>NF1</i>	6-7%
	<i>JAK2</i>	1-10%
Autre	<i>RUNX1*</i>	8-23%
	<i>SETBP1*</i>	4-18%
	<i>NPM1</i>	1-3%
	<i>FLT3</i>	1-3%

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

---

## Critères prérequis

1. **Monocytose sanguine persistante** absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et **relative** ( $\geq 10\%$ )

- 158 patients avec un diagnostic de LMMC selon la classification OMS 2008 avec monocytose  $\geq 1 G/l$
- **152/158 (96%)** satisfont les critères OMS 2017
- 6 patients avec formes prolifératives (GB=  $36 \pm 26 \times 10^9/L$ )

*SELIMOGLU-BUET, BADAOUI et al, Blood 2017*



**Le critère de monocytose relative n'est parfois pas rempli pour les formes myéloprolifératives !**

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

## Critères prérequis

1. Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )

RÉVISION DU SEUIL HISTORIQUE..

## FAB 1976



*Chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)* is the only leukaemic condition in which the clinical term chronic has been retained in an otherwise strictly morphological classification. In the peripheral blood, the monocyte count is at some stage of the disease higher than  $1 \times 10^9/l.$ , and the monocytes often appear atypical. The absolute neutrophil count is variable. Blasts and promonocytes are rarely present, and the neutrophils may show the same abnormalities as in RAEB. The bone marrow is hypercellular as in RAEB and usually shows an

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2022

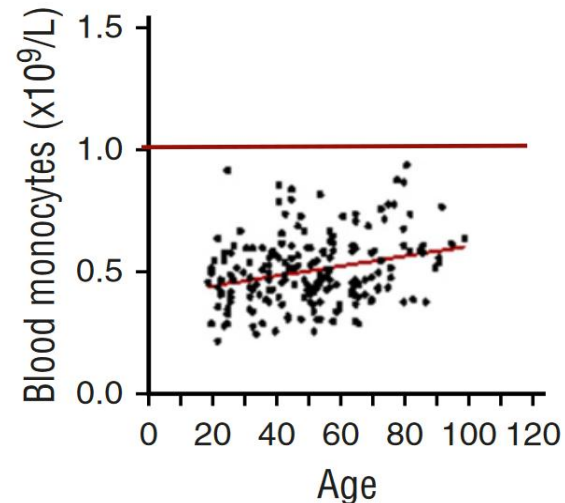
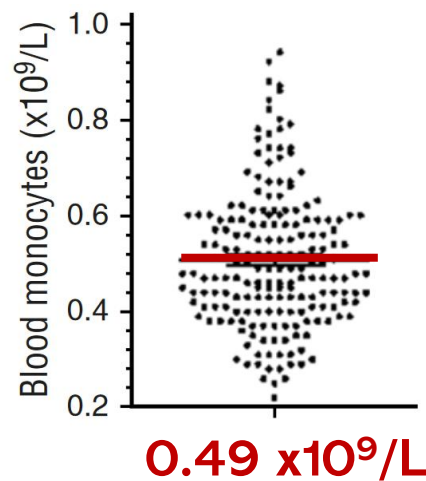
## Critères prérequis

1. **Monocytose sanguine persistante absolue ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) et relative ( $\geq 10\%$ )**

## UN SEUIL HISTORIQUE... PROBABLEMENT

### 192 healthy donors

51 years [19-99]



SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2017

Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia

Julia T Geyer<sup>1</sup>, Wayne Tam<sup>1</sup>, Yen-Chun Liu<sup>1</sup>, Zhengming Chen<sup>2</sup>, Sa A Wang<sup>3</sup>, Carlos Bueso-Ramos<sup>3</sup>, Jean Oak<sup>4</sup>, Daniel A Arber<sup>5</sup>, Eric Hsi<sup>6</sup>, Heesun J Rogers<sup>6</sup>, Katherine Levinson<sup>7</sup>, Adam Bagg<sup>7</sup>, Duane C Hassane<sup>1</sup>, Robert P Hasserjian<sup>8</sup> and Attilio Orazi<sup>1</sup>

**MONOCYTES  $\geq 10\%$  ET  $0,5-1 \times 10^9/L$**



**EVOLUTION EN LMMC : 38%-47% DES CAS**

GEYER et al, Mod Pathol 2017

VALENT et al, Haematologica 2019

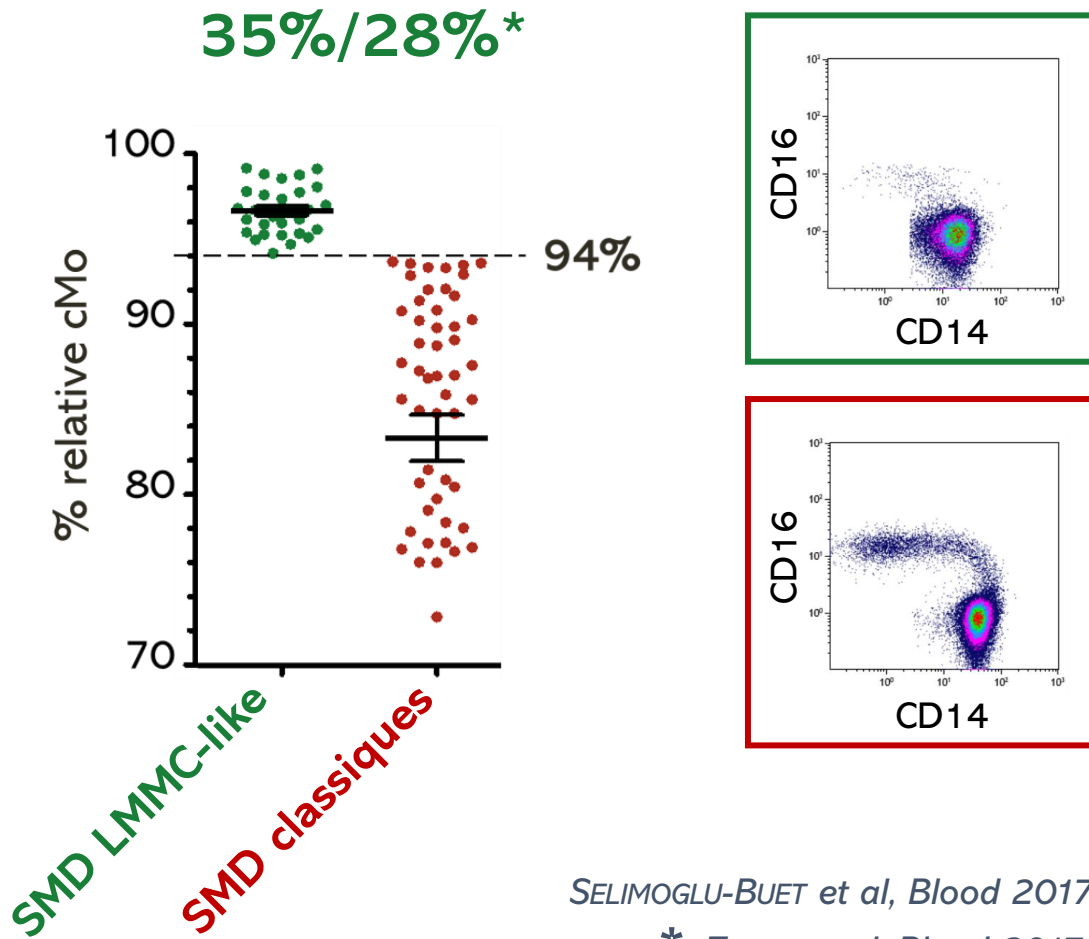
CALVO et al, Blood adv 2020

MONTALBAN-BRAVO et al, Am J Hematol 2021

CALVO et al, Blood adv 2022

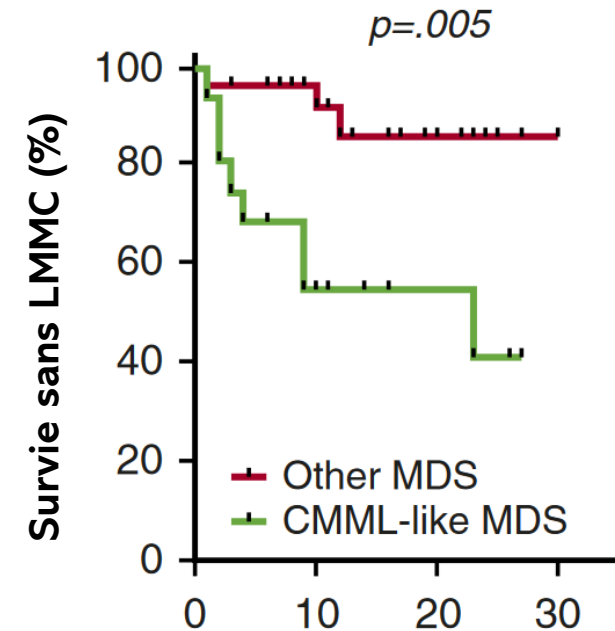
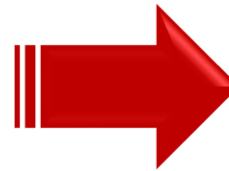
Castaño-Díez et al, BJH 2024

# SMD « LMMC-LIKE »



SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2017

\* TALATI et al, Blood 2017



**EVOLUTION EN LMMC : 44% DES CAS**

SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2017

# SMD « LMMC-LIKE »

SMD classiques



n=26

SMD LMMC-like

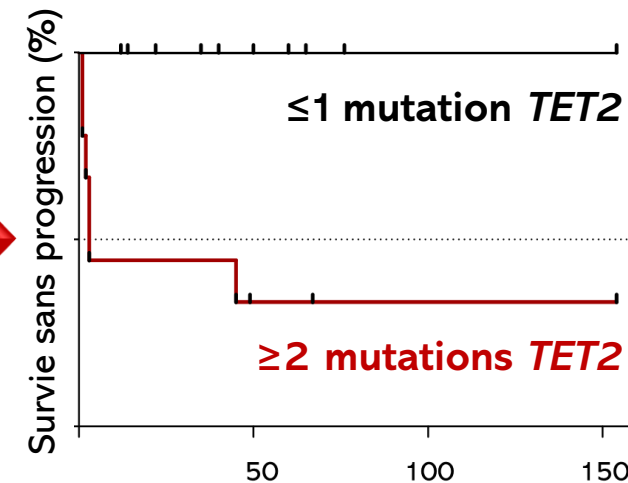
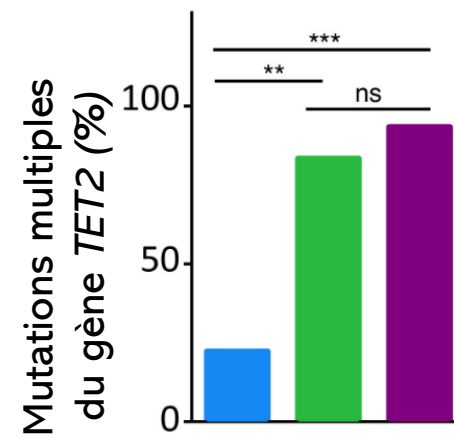
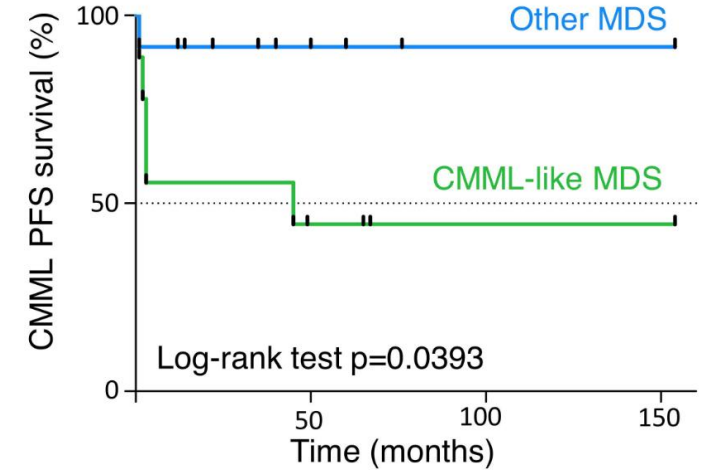
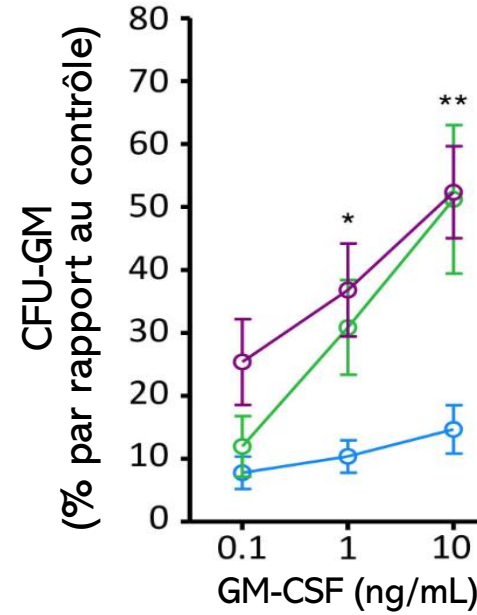
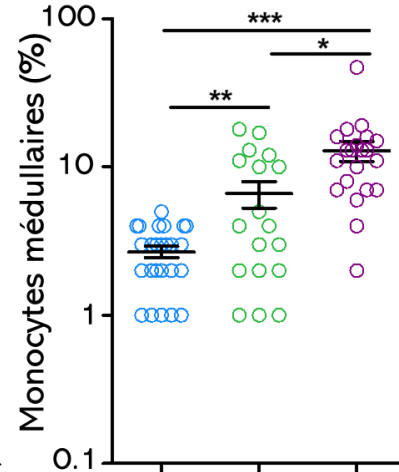
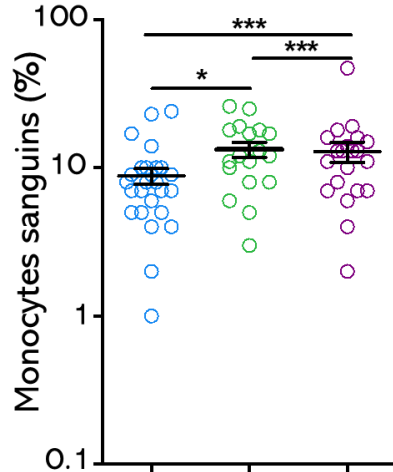
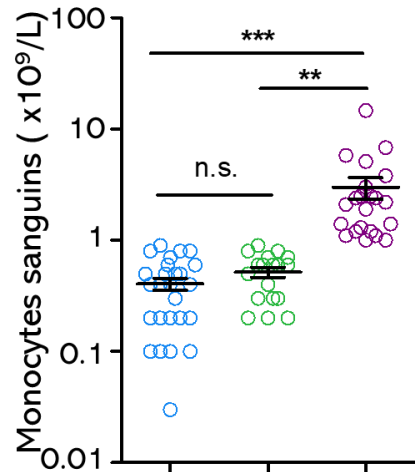


n=18

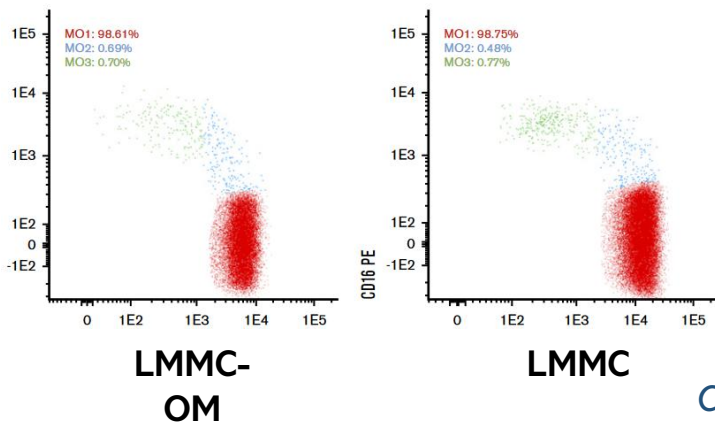
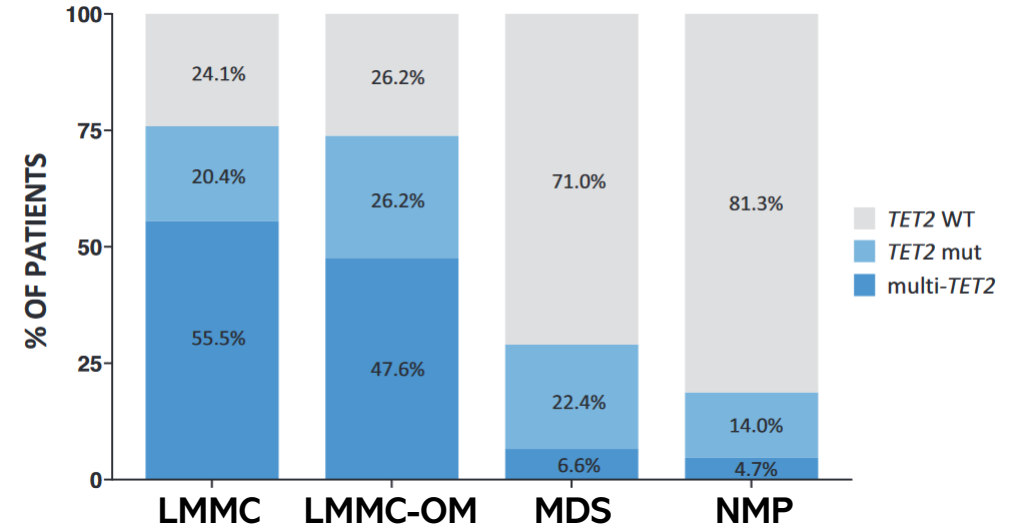
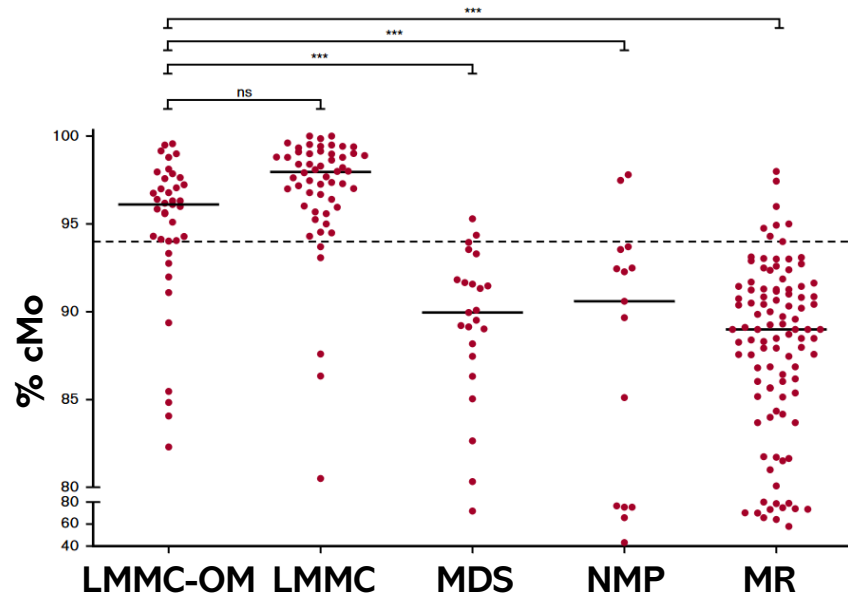
LMMC



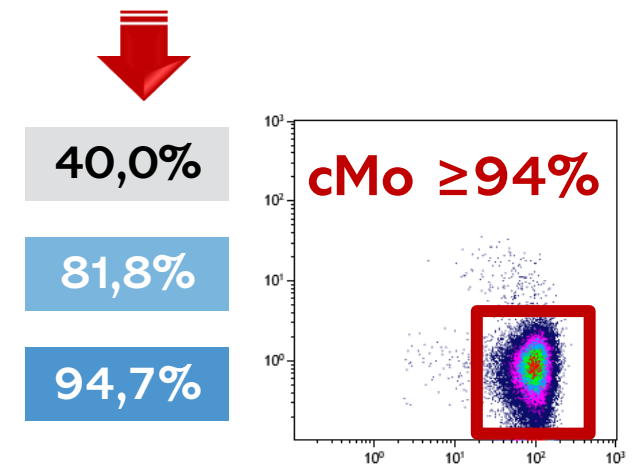
n=22



# LMMC OLIGOMONOCYTAIRE (LMMC-OM)



CALVO et al, Blood adv 2020



GARCIA-GISBERT, ARENILLAS et al, Leukemia 2023

# DES CRITÈRES COMPLÉMENTAIRES ?

SMD LMMC-like

n=31



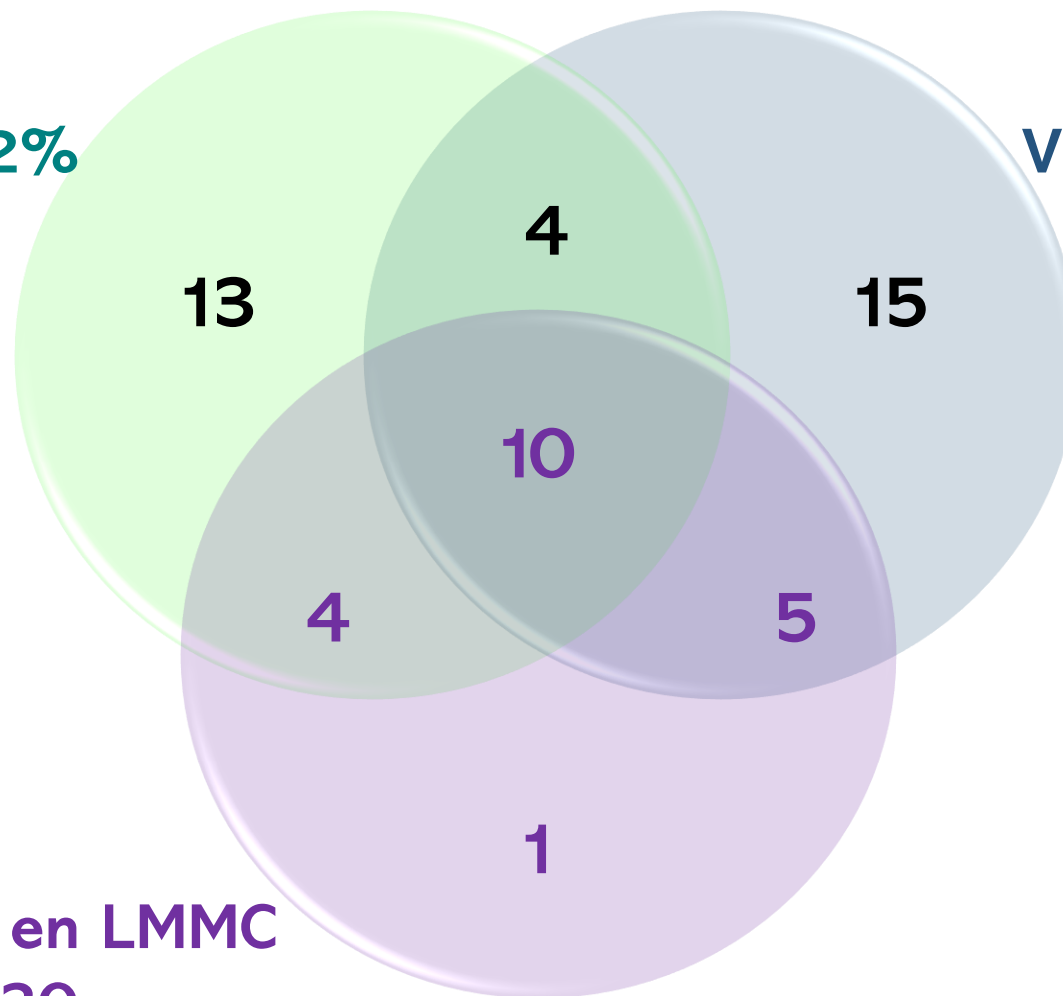
VPP=45,2%

LMMC-OM

n=34



VPP=44,1%



Evolution en LMMC

n=20

*SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2015*

*SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2017*

*TRAN QUANG et al, Leukemia & Lymphoma 2024*

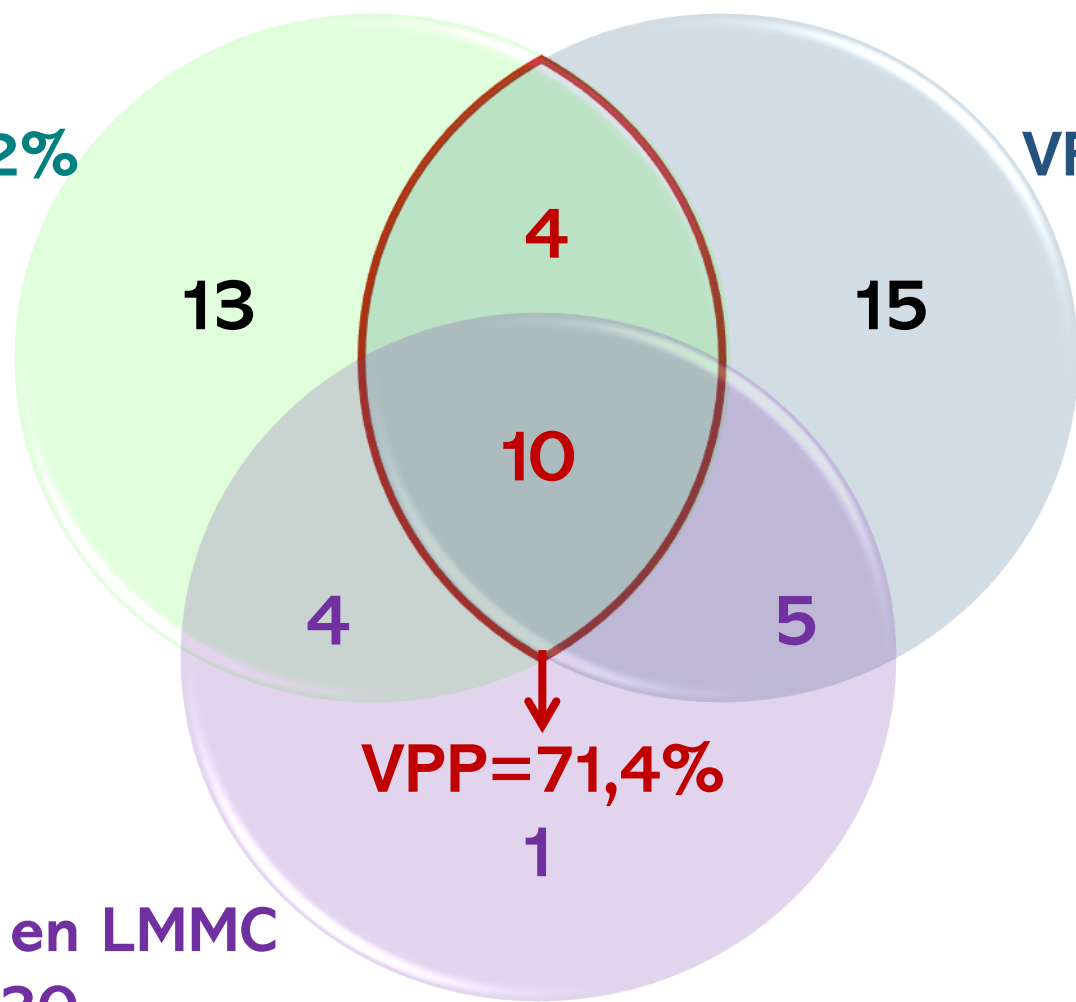
# DES CRITÈRES COMPLÉMENTAIRES ?

SMD LMMC-like  
n=31

↓  
VPP=45,2%

LMMC-OM  
n=34

↓  
VPP=44,1%



Evolution en LMMC  
n=20

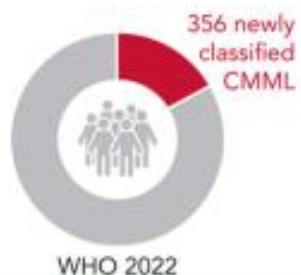
↓  
VPP=71,4%

SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2015  
SELIMOGLU-BUET et al, Blood 2017  
TRAN QUANG et al, Leukemia & Lymphoma 2024

# Comparing Malignant Monocytosis Across the Updated WHO and ICC Classifications of 2022

## Background

The WHO and the ICC of 2022 introduced major changes to the definition of CMML



## Material & Methods

3,311 CMML (WHO 2017)



2,130 oligomonocytosis cases



Cytomorphology



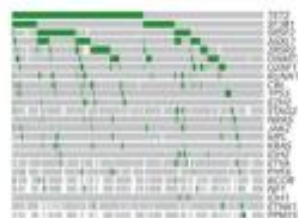
Cytogenetics



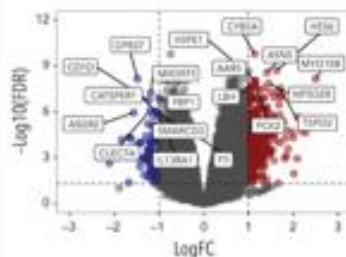
Molecular genetics

## Main findings

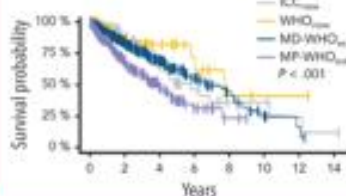
### Newly classified CMML:



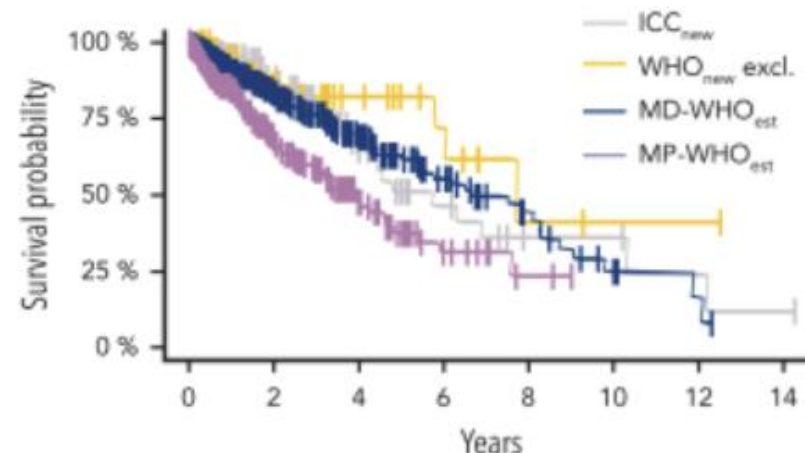
- Distinct mutational profile with typical MDS alterations



- Specific gene expression profile



- No differences in overall survival compared with established myelodysplastic CMML



ICC <sub>new</sub>	216	60	21	10	4	4	2	1
WHO <sub>new</sub> exclusive	118	23	13	7	2	1	1	0
MD-WHO <sub>est</sub>	654	137	66	33	15	6	2	0
MP-WHO <sub>est</sub>	551	96	32	9	2	0	0	0

**Conclusion:** The findings of the present study suggest relying on genetic findings and unified diagnostic criteria to accurately define CMML subgroups and guide clinical strategies.

Baumgartner et al. DOI: 10.1182/*blood*.2023021199

Blood  
Visual  
Abstract

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ICC 2022

Monocytosis defined as monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of the WBC
Cytopenia (thresholds same as MDS)*
Blasts (including promonocytes) $< 20\%$ of the cells in blood and bone marrow
Presence of clonality: abnormal cytogenetics and/or presence of at least one myeloid neoplasm associated mutation of at least 10% allele frequency†
In cases without evidence of clonality, monocytes $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and $> 10\%$ of the WBC, and increased blasts (including promonocytes),‡ or morphologic dysplasia, or
an abnormal immunophenotype consistent with CMML would be required for its diagnosis.
Bone marrow examination with morphologic findings consistent with CMML (hypercellularity due to a myeloid proliferation often with increased monocytes), and lacking diagnostic features of acute myeloid leukemia, MPN or other conditions associated with monocytosis§
No <i>BCR::ABL1</i> or genetic abnormalities of myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions

ARBER, ORAZI et al, Blood 2022

## Shared changes (compared to WHO 2017)

	Peripheral blood	CMML subgroups
ICC 2022	New monocyte Cutoff $>0.5 \times 10^9/L$ (from $>1.0 \times 10^9/L$ )	Elimination of CMML-0
WHO 2022		

## Differences (new AML criteria)

ICC 2022	$\geq 10\%$ blasts and AML-defining aberration
WHO 2022	AML-defining aberration

## Differences (new CMML criteria)

	Peripheral blood	Bone marrow	Clonality	Flow cytometry
ICC 2022	Cytopenia	Age-adjusted hypercellularity and myeloid expansion	Variant allele frequency $\geq 10\%$	Aberrant surface marker expression
WHO 2022	No equivalent	Dysplasia $\geq 1$ myeloid lineages ( $>10\%$ of cells)	No reported variant allele frequency cutoff	Aberrant partitioning of peripheral blood monocytes

BAUMGATNER, BAER et al, Blood 2024

# LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ICC 2022

Monocytosis defined as monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of the WBC
Cytopenia (thresholds same as MDS)*
Blasts (including promonocytes) $< 20\%$ of the cells in blood and bone marrow
Presence of clonality: abnormal cytogenetics and/or presence of at least one myeloid neoplasm associated mutation of at least 10% allele frequency†
In cases without evidence of clonality, monocytes $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and $> 10\%$ of the WBC, and increased blasts (including promonocytes),‡ or morphologic dysplasia, or
an abnormal immunophenotype consistent with CMML would be required for its diagnosis.
Bone marrow examination with morphologic findings consistent with CMML (hypercellularity due to a myeloid proliferation often with increased monocytes), and lacking diagnostic features of acute myeloid leukemia, MPN or other conditions associated with monocytosis§
No <i>BCR::ABL1</i> or genetic abnormalities of myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions

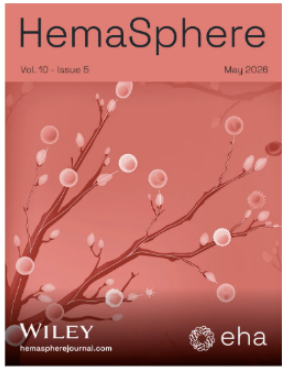
ARBER, ORAZI et al, Blood 2022

## ≠ CMUS (Clonal monocytosis of undetermined significance)

Persistent monocytosis defined as monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of the WBC
Absence or presence of cytopenia (thresholds same as for MDS)*
Presence of at least one myeloid neoplasm associated mutation of appropriate allele frequency (ie, $\geq 2\%$ )†
No significant dysplasia, increased blasts (including promonocytes) or morphologic findings of CMML on bone marrow examination‡
No criteria for a myeloid or other hematopoietic neoplasm are fulfilled
No reactive condition that would explain a monocytosis is detected

## ≠ CCMUS (Clonal cytopenia and monocytosis of undetermined significance)

ARBER, ORAZI et al, Blood 2022



# Should flow cytometry be required for CMML diagnosis? Position of the ELN iMDS Flow Working Group



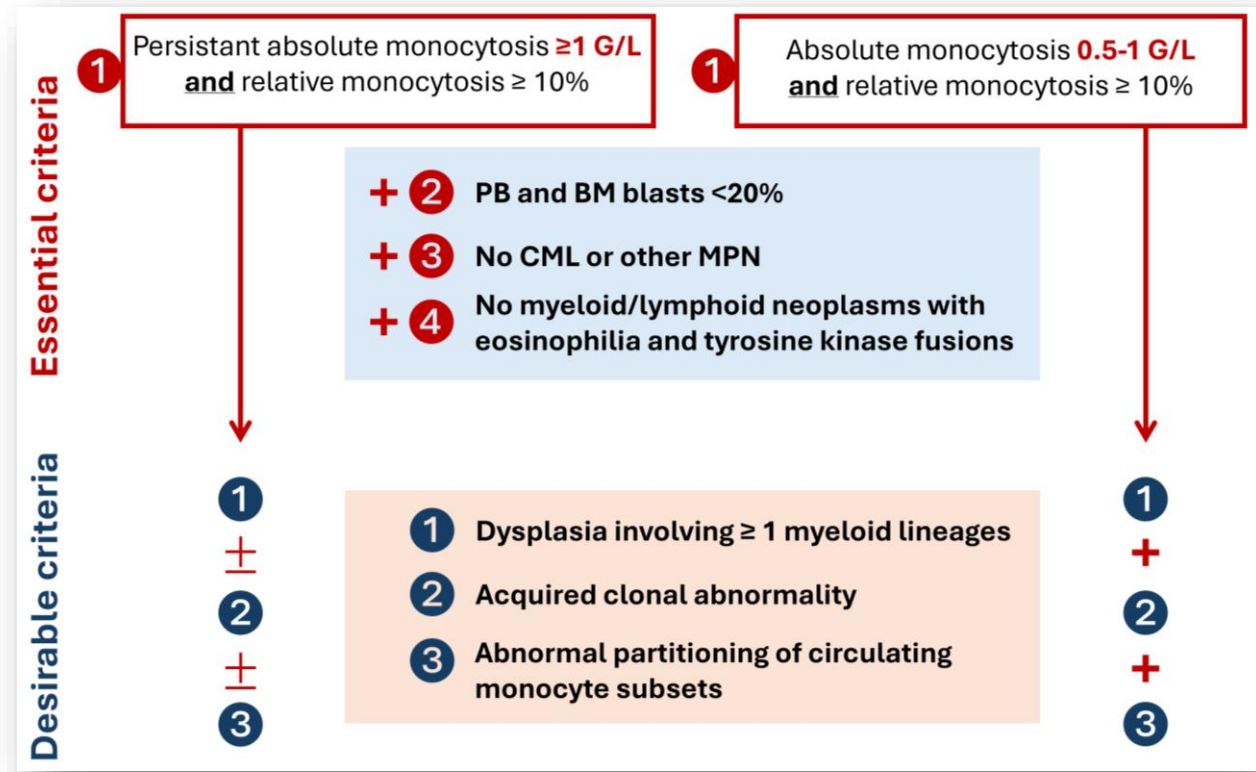
Orianne Wagner-Ballon<sup>1,2,3</sup>, Leonie Saft<sup>4</sup>, Ulrika Johansson<sup>5</sup>, Wolfgang Kern<sup>6</sup> and Arjan van De Loosdrecht<sup>7</sup>

In Production

Open access

Manuscript ID: HEM-2026-0290.R1 Article type: Perspective DOI: 10.1002/hem3.70410 Publication: HemaSphere

## Proposition de révision des critères OMS pour le diagnostic de la LMMC



# REMERCIEMENTS



**HÉMATOLOGIE  
U955**

**V TRAN QUANG**

**I SLOMA**

**B SCHELL**

**L LOCHER**

**S KAUR**

**B BADAoui**

**N FREYNET**

**P FENAUX**

**L ADES**

**R ITZYKSON**

**B QUESNEL**

**G ETIENNE**

**T BRAUN**

**M FONTENAY**



**Unité UMR1287  
D SELIMOGLU-BUET  
E SOLARY  
N DROIN  
M MORABITO**



*Patent GR Transfert*