



# Défi diagnostique et thérapeutique d'une leucémie aiguë biphénotypique avec chromosome Philadelphie positif : à propos d'un cas clinique et revue de la littérature

GUESSOUS Zineb (1), BENDARI Mounia (1), TISSIR Rajaa (1), EL AGAL Mehdi (1), SAAD Zoubida (1), EL AKEL Kaoutar (1), FARCHOUKH Rihab (1), ALHARRAR Hajar (1), MOURABITI Inasse (1), ZOUITEN Yasmine (1), HADRI Halima (1), BOUANANI Nouama (1), BENCHEKROUN Said (1), AHNACH Maryame (1)  
Service d'hématologie clinique, Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca, Maroc

## INTRODUCTION :

Les leucémies aiguës à phénotype mixte (MPAL) constituent un sous-groupe rare de leucémies aiguës, représentant environ 2 à 5 % des cas chez l'adulte. Elles se caractérisent par l'expression concomitante de marqueurs lymphoïdes (B ou T) et myéloïdes sur une même population blastique. Parmi elles, les formes B/myéloïdes avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) sont particulièrement exceptionnelles, représentant moins de 1% de l'ensemble des leucémies aiguës, caractérisé par une évolution agressive, une résistance fréquente aux traitements conventionnels et une prise en charge thérapeutique particulièrement délicate.

## OBJECTIF :

L'objectif est de rapporter un cas de leucémie aiguë biphénotypique B/myéloïde avec translocation t(9;22), en mettant en lumière les enjeux diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

## CAS CLINIQUE :

- Homme de **58 ans**.
- Syndrome anémique, infectieux et hémorragique (épistaxis).
- Splénomégalie et altération de l'état général.
- **Biologiquement** : Anémie macrocytaire sévère : Hb = 3,9 g/dL  
Thrombopénie : 28 000/mm<sup>3</sup>  
Hyperleucocytose : 81 440/mm<sup>3</sup>, avec blastose périphérique à 90 %.
- **TDM TAP** : Adénopathies multiples : sus-claviculaires, médiastinales, hilaires. Hépatosplénomégalie confirmée.
- **Immunophénotypage** : → deux populations blastiques représentant 72 % des cellules :
  - **Population 1 : 15 % - blastes myéloïdes à différenciation monocyttaire** : CD45+ (intermédiaire à fort), MPO+, CD34+, HLA-DR+, CD33+, CD13+, CD11c+, CD14+, CD36+, CD7+.
  - **Population 2 : 75 % - blastes lymphoïdes B** : cCD79a+, CD34+, HLA-DR+, CD19+, CD10+, Absence de CD22, CD20, IgMu et chaînes de surface Ig.
- Profil en faveur d'une **leucémie aiguë à phénotype mixte B/myéloïde (MPAL)**.
- **Analyse cytogénétique** : Présence de **t(9;22)(q34;q11)** → fusion **BCR-ABL1**
- **Prise en charge thérapeutique** : Traitement selon protocole **GRAAPH** :  
→ Chimiothérapie d'induction associée à un inhibiteur de tyrosine kinase 2ème génération : Nilotinib
- **Évolution** : obtention d'une rémission complète (RC1).

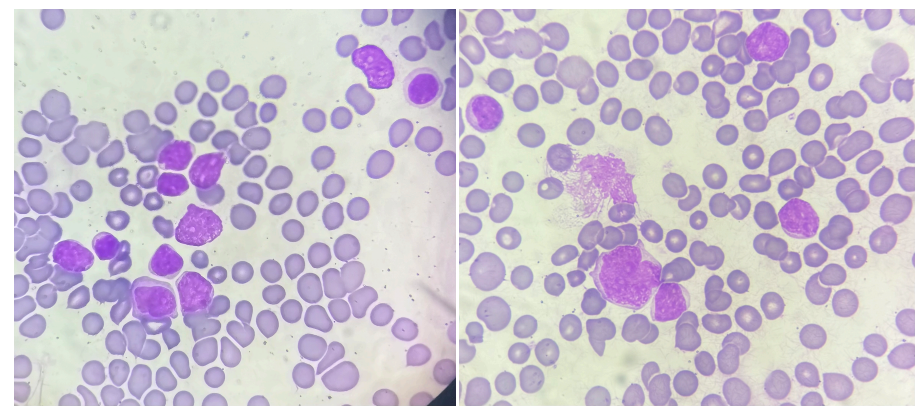


Figure 1 et 2 : Aspect du frottis sanguin révélant une population mixte de blastes myéloïdes et lymphoïdes.

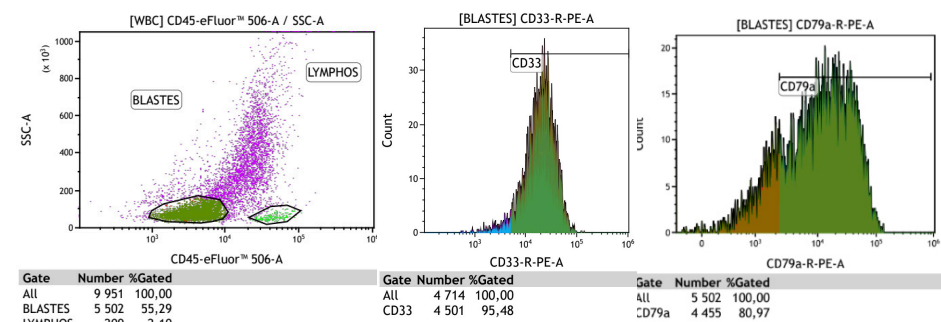


Figure 3 : Immunophénotypage mettant en évidence deux populations blastiques lymphoïdes et myéloïdes

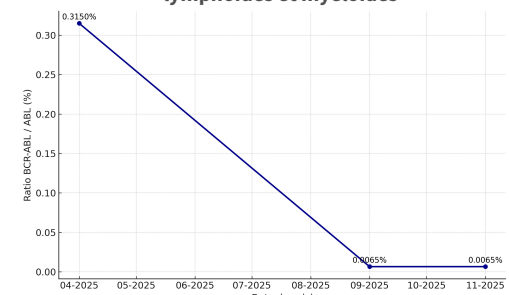


Figure 6 : Évolution du transcript BCR-ABL au cours du temps

## DISCUSSION

- Le groupe européen **EGIL** a initialement proposé un système de scoring immunologique basé sur un large panel de marqueurs.(1) L'**OMS** (2008 puis 2016) a introduit une classification révisée, fondée sur des marqueurs hautement spécifiques(1), celle-ci distingue notamment les **MPAL** avec **anomalies génétiques** récurrentes :→ **BCR-ABL1 (t(9;22))** ou **KMT2A (MLL)-rearranged**
  - Le diagnostic de MPAL B/Myéloïde avec t(9;22) et expression du transcript BCR-ABL1 a été confirmé par Cytométrie de flux (profil mixte B/myéloïde) et Analyse cytogénétique et/ou moléculaire  
→ Entité rare mais bien individualisée, représentant **1 à 5 % des leucémies aiguës**. (3)
  - **Prise en charge thérapeutique** : Le protocole GRAP + ITK (Inhibiteur de Tyrosine Kinase) a permis d'obtenir une rémission complète (RC).
  - Ajout d'un **ITK** à une induction de type LAL chez les MPAL BCR-ABL1+ améliore significativement la réponse thérapeutique : taux de **rémission complète à 81,3 %** chez ceux ayant reçu imatinib à l'induction, contre **46,7 % sans ITK**. (2)
- Ces données confirment l'intérêt majeur de l'association ITK-chimiothérapie dans cette entité à haut risque.
- Indication d'allogreffe** : Le profil cytogénétique complexe et l'âge >55 ans sont des facteurs justifiant une allogreffe en RC1, selon les recommandations EBMT.
- Reinhold Munker et al. soutiennent la consolidation par allo-CSH pour les MPAL en rémission complète :  
→ Bénéfice net confirmé d'une allogreffe précoce dans cette entité à haut risque.
- Une étude EBMT portant sur 519 cas a rapporté (3) : → **Survie globale à 3 ans : 56 %**  
→ **Leukemia-Free Survival : 46 %**

## CONCLUSION :

La leucémie aiguë à phénotype mixte B/myéloïde avec translocation t(9;22) (MPAL BCR-ABL1+) constitue une entité rare et agressive, posant des défis diagnostiques et thérapeutiques majeurs. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, réalisée dès la première rémission, demeure cependant un élément clé de la stratégie thérapeutique, en raison du caractère particulièrement agressif de cette hémopathie.

## RÉFÉRENCES :

- (1) George BS, Yohannan B, Gonzalez A, Rios A. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies. Biomedicine. 2022 Aug 15;10(8):1974. doi: 10.3390/biomed10081974. PMID: 36009521; PMCID: PMC9405901.
- (2) Jia YN, Li Y, Gong XY, Liu KQ, Ye L, Wang HJ, Li QH, Li CW, Wang Y, Wang JX, Mi YC. [Clinical Characteristics of Patients with Ph+ Mixed Phenotype Acute Leukemia]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2019 Apr;27(2):354-359. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.02.007. PMID: 30998137.
- (3) Reinhold Munker, Myriam Labopin, Jordi Esteve, Christoph Schmid, Mohamad Mohty, Arnon Nagler. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica 2017
- (4)