

Original article

La Réponse Hématologique chez les Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Imatinib à Yaoundé

Hematologic response of patients with chronic myeloid leukemia treated with Imatinib at Yaounde

Ngock Dime PA¹, Chetcha Chemegni B¹, Tayou Tagne C¹, Nlend Nlend MC¹, Ngouadjeu E², Ngo Sack F², Kaptue Noche L³, Mbanya D¹, Ndom P¹.

1; Faculté de médecine et des sciences biomédicales de Yaoundé I

2: Faculte de médecine de Douala

3: Université des Montagnes

Corresponding author: Dr chetcha Bernard. Email: chetcha@yahoo.fr

RÉSUMÉ

INTRODUCTION. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs (selon la classification OMS de 2008). Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique dans les cellules hématopoïétiques, le chromosome Philadelphie. L'Imatinib a été introduit au Cameroun au début des années 2000 grâce au programme GIPAP. Il s'agissait d'analyser la réponse hématologique.

MÉTHODOLOGIE. 76 patients ont été inclus, 43 de sexe masculin et 33 de sexe féminin. L'âge moyen était de 41 ans (16-68 ans) et il existait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3. La tranche la plus représentée était celle de 31 à 40 ans dans 29% de cas. 52% étaient originaires de la région de l'Ouest du. Dans 94% de cas la LMC était découverte à l'occasion de la clinique. L'intervalle de temps entre le diagnostic et l'initiation de l'Imatinib variait de 2 jours à 12 mois avec une moyenne de 1,8 mois. 88% des patients étaient en phase chronique, 9% en phase accélérée et 3% en phase blastique.

RÉSULTATS. La durée du traitement par Imatinib variait de 2 mois à 12 ans et 5 mois avec une moyenne de 3 ans et 5 mois. 96% avaient obtenu une réponse hématologique complète (RHC) et le temps nécessaire variait de 24 jours à 17 mois pour moyenne de 1,8 mois. La durée de la RHC était en moyenne de 2 ans et 8 mois allant de 1 mois à 11 ans et 10 mois. Parmi les 96% de patients qui avaient obtenu une RHC, 17 l'ont perdu présentant un échappement hématologique qui durait de 1 mois à 29 mois avec une moyenne de 7 mois. Malgré l'augmentation des doses, 9 patients sont restés en situation d'échappement hématologique c'est ainsi qu'on avait 84% en RHC, 1% en RHP, 12% en échappement hématologique et 3% en échec hématologique.

CONCLUSION. La LMC est une pathologie présente dans notre contexte. La RHC est obtenue en moyenne après 1,8 mois et dure en moyenne 7 mois.

MOTS-CLÉS: leucémie myéloïde chronique (LMC), imatinib, analyse, réponse hématologique, Yaoundé.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant hemopathy of group of myeloproliferatives syndromes. It is characterized by the presence of chromosome anomaly in hematopoietic cells, that means Philadelphia chromosome. In years 2000, we begin to make use of Imatinib in Cameroon through GIPAP programme.

SUBJECTS AND METHODS. 76 patients were included in our study, 43 males and 33 females for a ratio of 1.3 in men's favour. The age of the patients ranged from 15 to 68 years, mean of age was 41 years. The most common affected group was the one between 31 and 40 years in 29% of case. 52% came from West Region of Cameroon. CML was discovered in 94% of cases on clinical grounds. The interval between diagnostic and the introduction of Imatinib varied from 2 days to 18 months with a mean of 1.8 months. 88% of the patients were in chronic phase, 9% in accelerated phase and 3% in blastic phase.

RESULTS. The length of treatment by Imatinib varied between 2 months and 12 years and 5 months, the mean was 3 years 5 months. 96% obtained a complete hematologic response (CHR) and the time necessary to obtain that CHR varied between 24 days and 17 months with 1.8 months as mean. The mean duration of CHR under Imatinib treatment was 2 years 8 months, extending from 1 month to 11 years 10 months. Among the patients (96%) who got CHR, 17 patients lost it, presenting a hematologic release that lengthened from 1 month to 29 months with a mean of 7 months. Despite increasing of Imatinib dose, although taking into consideration tolerance of that medicine, 9 patients remained in situation of hematologic release. So we had 84% in CHR, 1% in partial hematologic response (PHR), 12% in hematologic release and 3% in situation of hematologic failure.

CONCLUSION. CML is present in Cameroon. On the average, complete hematologic responses is obtained after 1.8 month and lasts 7 months.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia, Imatinib, analysis, hematologic response, Yaounde

INTRODUCTION :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs (selon la classification OMS de 2008). Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique dans les cellules hématopoïétiques, le chromosome Philadelphie (1); celui-ci est en fait, le chromosome 22 dérivé de la translocation réciproque équilibrée $t(9;22)(q34;q11)$. La protéine codée par le transcrite de fusion BCR-ABL (2) issu de ce réarrangement, a une activité tyrosine kinase responsable de la transformation leucémique. La prise en charge de la LMC a pour but de diminuer le maximum possible de cellules Ph voire de les faire disparaître ; pour cela, elle s'appuie sur la chimiothérapie conventionnelle (utilisant le Busulfan ou l'Hydroxyurée), et également des associations à l'Interferon. Ces deux méthodes de traitement permettent un contrôle de la leucocytose et du volume splénique mais ne rallongent pas la durée de la phase chronique.

Le traitement de la LMC a fait l'objet d'une révolution avec l'avènement des médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase qui agissent sur les signaux responsables de la croissance anarchique des cellules cancéreuses. Le chef de file est l'imatinib dont l'efficacité thérapeutique a profondément transformé la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette hémopathie (3). L'imatinib à la dose quotidienne de 400 mg est devenu le traitement de première intention de la LMC en phase chronique (4) et a été introduit au Cameroun au début des années 2000 grâce au programme GIPAP (programme international Glivec d'assistance aux patients) à travers l'ONG Solidarité de Chimiothérapie (SOCHIMIO). Dans le cadre de la LMC, l'évaluation de la réponse au traitement se fait sur les plans hématologique, cytogénétique et moléculaire.

Nous nous sommes proposés comme objectif général d'analyser la réponse hématologique chez les patients atteints de LMC traités par imatinib et suivis à Yaoundé. Les objectifs spécifiques étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients, de déterminer le délai d'obtention de la rémission hématologique complète, d'établir le délai d'échappement hématologique et d'identifier les facteurs qui influenceraient l'échappement hématologique chez ces patients.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude mixte de cohorte rétrospective et descriptive transversale, sur une période rétrospective de 12 ans 5 mois allant d'août 2002 à février 2014 dans le service d'Oncologie médicale de l'Hôpital Général de Yaoundé et à l'ONG Solidarité Chimiothérapie (SOCHIMIO). Nous avons procédé à un recrutement exhaustif de tous les patients sans distinction de sexe ni d'âge présentant une LMC affirmée à l'examen cytogénétique ou à la biologie moléculaire,

traités par l'imatinib, suivis à Yaoundé et ayant donné leur consentement éclairé. Ont été exclus de l'étude :

- Tout patient dont le dossier était jugé incomplet (absence dans les dossiers médicaux d'exams cliniques et/ou d'hémogrammes fournis lors des rendez-vous mensuels sur une période de plus de six mois)
- Tous les patients perdus de vue pendant la période de l'étude

Nous avons défini dans notre étude :

Phase chronique : situation asymptomatique ou présence d'une splénomégalie isolée accompagnée de :

- Basophilie < 20%
- Myélémie < 15%
- Plaquettes : 100000– 700000/mm³

Phase d'accélération : présence d'au moins un des critères suivants :

- Anomalie cytogénétique surajoutée au chromosome Philadelphie
- Blastes \geq 15% ou blastes + promyélocytes \geq 30%
- Basophiles \geq 20% (sang)
- Plaquettes < 100000/mm³

Phase blastique : présence de signes cliniques de leucémie aiguë notamment fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie, hyperleucocytose et une population leucoblastique devenant rapidement prédominante avec une blastose sanguine ou médullaire > à 30%.

Réponse hématologique complète (RHC) :

- Normalisation du taux de leucocytes (Globules blancs : 2000-10000/mm³)
- Formule sanguine normale (pas de myélémie)
- Normalisation de la numération plaquettaire (Plaquettes : 150000-400000/mm³)
- Disparition de tous les signes fonctionnels et physiques (splénomégalie)

Réponse hématologique partielle :

- Normalisation du taux de leucocytes
- Persistance d'une myélémie
- Persistance d'une hyperplaquettose
- Persistance d'une splénomégalie

Échappement hématologique : survenue d'au moins un des critères suivants après l'obtention d'une réponse hématologique complète :

- Hyperleucocytose
- Présence d'une myélémie
- Présence d'une splénomégalie
- Présence d'une hyperplaquettose

Échec hématologique : Situation dans laquelle le patient n'a pas de réponses hématologiques partielle ni complète au bout de 3 mois de traitement par imatinib (7).

Date du diagnostic : Date correspondant au diagnostic de certitude de la LMC au caryotype médullaire, à la

biologie moléculaire ou par fluorescence in situ par hybridation.

Les données collectées grâce à une fiche technique ont été triées, vérifiées, traitées et saisies. L'analyse statistique s'est faite grâce aux logiciels informatiques Microsoft Office EXCEL 2010 et EPI-INFO version 3.5.4 ; les valeurs $P < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

RÉSULTATS

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

Au terme de notre étude, 76 patients ont été inclus pour un sex-ratio de 1,3 en faveur des hommes. Les patients étaient âgés de 15 à 68 ans avec une moyenne d'âge de 41 ans ; la tranche la plus représentée était celle de 31 à 40 ans dans 29% de cas. 52% d'entre eux étaient originaires de la région de l'Ouest Cameroun.

Dans 94% de cas la LMC était découverte à l'occasion de la clinique, dans 5% fortuitement au décours d'un examen hématologique et dans 1% lors d'une complication notamment un hématome cérébral ; au diagnostic, 80% des patients présentaient une splénomégalie, l'asthénie et l'hépatomégalie étaient respectivement retrouvées dans 55% et 39% de cas. Les autres symptômes et signes étaient la fièvre, les douleurs osseuses, le flou visuel et les pétéchies. L'intervalle de temps entre le diagnostic (confirmation au caryotype médullaire ou en biologie moléculaire) et l'initiation de l'imatinib variait de 2 jours à 18 mois avec une moyenne de 1,8 mois.

88% de nos patients étaient en phase chronique, 9% en phase accélérée et 3% en phase blastique. La durée du traitement par l'imatinib chez nos patients variait de 2 mois à 12 ans et 5 mois avec une moyenne de 3 ans et 5 mois.

Il est apparu que les 59 patients qui avaient reçu le traitement à l'Hydroxyurée avant l'initiation du traitement à l'imatinib ont obtenu une RHC en moyenne après 1,87 mois tandis que ceux qui avaient reçu d'emblée l'imatinib ont mis en moyenne 1,53 mois ; la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (valeur-P : 0,6181).

Caractéristiques hématologiques

Dans notre population, 96% ont obtenu une réponse hématologique complète (RHC) sous traitement à l'imatinib et le temps nécessaire pour obtenir cette RHC variait de 24 jours à 17 mois pour une moyenne de 1,8 mois. La durée de la RHC sous traitement par imatinib était en moyenne de 2 ans et 8 mois allant de 1 mois à 11 ans et 10 mois.

Parmi les 96% de patients qui avaient obtenu une RHC, 17 l'ont perdu présentant ainsi un échappement hématologique qui durait de 1 mois à 29 mois avec une moyenne de 7 mois. Malgré l'augmentation des doses de l'imatinib tout en considérant la tolérance à ce médicament, 9 patients sont restés en situation d'échappement hématologique c'est ainsi qu'on avait :

84% des patients en réponse hématologique complète (RHC), 1% en réponse hématologique partielle (RHP), 12% en échappement hématologique et 3% en situation d'échec hématologique.

Tableau 1 : Corrélation entre les signes cliniques lors des 3 dernières consultations et la survenue d'un échappement

Variable	Ef n (%)	E+ n (%)	E- n (%)	P-Value
Fièvre				0.00000
Oui	35 (16,4)	24 (68,6)	11 (31,4)	
Non	178 (83,6)	12 (6,7)	166 (93,3)	
Douleurs osseuses				0.003832
Oui	11 (5,2)	6 (54,5)	5 (45,5)	
Non	202 (94,8)	30 (14,9)	172 (85,1)	
Pesanteur abdominale				0.00071
Oui	4 (1,9)	4 (100)	0 (0)	
Non	209 (98,1)	32 (15,3)	177 (84,7)	
Maigrissement				0.02790
Oui	2 (0,9)	2 (100)	0 (0)	
Non	211 (99,1)	34 (16,1)	177 (83,9)	
Troubles du transit				0.31019
Oui	2 (0,9)	1 (50)	1 (50)	
Non	211 (99,1)	35 (16,6)	176 (83,4)	

E+ : échappement présent. E- : échappement absent

Au cours des trois dernières consultations, la fièvre était présente dans 16,4% de cas, les douleurs osseuses dans 5,2%, la pesanteur abdominale et l'amaigrissement dans 1,9%, et les troubles du transit dans 0,9%. Il est apparu que les tests d'indépendance étaient significatifs pour la fièvre, les douleurs osseuses, la pesanteur abdominale et l'amaigrissement; ceux-ci pourraient être liés à la survenue de l'échappement hématologique.

DISCUSSION

Le service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Général de Yaoundé et l'ONG SOCHIMIO ne reçoit pas tous les cas de LMC diagnostiqués au Cameroun et nous ne connaissons pas exactement l'ampleur de cette affection dans notre milieu. Il se pose d'une manière générale en Afrique subsaharienne, le problème d'adhésion des patients au suivi médical au long cours (12,13).

Au Sénégal (9), la LMC représentait 16% de l'ensemble des hémopathies malignes des adultes. La variation des fréquences rencontrées pourrait s'expliquer par la difficulté de sensibiliser les populations sur la maladie en Afrique noire, l'absence de centralisation des données en matière de cancer en général et d'hémopathies malignes en particulier.

Nous avons observé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3. Même si certains auteurs (7, 12) rapportent une légère prédominance féminine, la prédominance masculine de notre étude est classiquement observée dans la littérature (10, 13). La LMC affecterait indifféremment les deux sexes. L'âge moyen des patients était de 41 ans (15-68 ans) dans notre étude. Des résultats proches ont été rapportés par Segbena et al (6) (Lomé, 40 ans d'âge moyen), Usman et al (14) (âge moyen de 39,5 ans) et Takouchop (15) (Yaoundé, âge moyen de 39 ans). Tardieu S. et al (13) (France) et Suredda et al (9) rapportaient un âge moyen de

50 ans. Ces résultats montrent que la LMC est une affection fréquente chez l'adulte jeune comme retrouvée dans la littérature. On notait une prédominance de la région de l'Ouest du Cameroun avec 39 patients soit 52% puis venait la région du Nord-Ouest avec 13% de cas. Ces résultats sont en accord avec ceux de Takouchop(15) qui retrouvaient une prédominance de la région de l'Ouest du Cameroun dans 60% de cas, suivie de la partie anglophone du pays.

Les symptômes/signes que présentaient les patients au diagnostic étaient variés et étaient ceux décrits dans la littérature. C'est ainsi qu'on retrouvait une splénomégalie dans 80% de cas, respectivement l'asthénie et l'hépatomégalie dans 55% et 39% de cas. Les autres symptômes/signes étaient la fièvre (21%), les douleurs osseuses (16%), l'amaigrissement (13%), les pétéchies et le flou visuel. Ces résultats sont en accord avec ceux de Segbena et al (6) et Takouchop (15) qui retrouvaient respectivement la splénomégalie dans 80% et 93% de cas.

La durée de la maladie ou délai de prise en charge défini dans notre étude comme l'intervalle de temps entre le diagnostic (confirmation au caryotype médullaire ou à la biologie moléculaire) et le début de prise en charge par le traitement à l'imatinib variait de 2 jours à 18 mois avec une moyenne de 1,8 mois. 46,1% des patients (soit 35 patients) avaient un délai de prise en charge inférieur à 1 mois. Ceci pour des raisons diverses :

- Certains passeraient plusieurs mois voire plusieurs années dans des centres hospitaliers ou encore chez les tradipraticiens et naturopathes après que le diagnostic de LMC soit posé ceci à cause, du manque d'information et de carence de la sensibilisation de la population et du personnel soignant en ce qui concerne la disponibilité et la gratuité du traitement par l'imatinib bien que récent au Cameroun.
- L'absence des moyens techniques et financiers permettant le diagnostic de certitude sur place (caryotype/PCR quantitative) car le prélèvement pour cet examen est effectué au Centre Pasteur du Cameroun avant d'être acheminé en Europe pour l'examen proprement dit ; puis les résultats nous sont retournés et ceci pour une durée moyenne d'environ 2 semaines.
- Une fois que le diagnostic de LMC est confirmé au caryotype ou à la biologie moléculaire, un dossier est mis sur pied et adressé à the Max Foundation afin d'intégrer le programme international Glivec d'assistance aux patients.

Les patients de notre étude avaient reçu dans 77% de cas, la chimiothérapie conventionnelle notamment de l'Hydroxyurée et dans 13% de cas avaient commencé leur prise en charge par l'imatinib. Ces résultats sont proches de Takouchop(30), qui rencontrait dans son échantillon 93% de patients traités à l'Hydroxyurée avant l'initiation de l'imatinib.

La durée du traitement par l'imatinib variait de 2 mois à 149 mois (12 ans et 5 mois) avec une moyenne de 41 mois (3 ans et 5 mois). 42% de nos patients soit 32 avaient reçu l'imatinib pendant une période comprise entre 1 et 3 ans.

Dans notre étude, 96% de nos patients avaient déjà eu une rémission hématologique complète sous traitement à l'Imatinib et 4% (3 patients) ne l'ont pas eu ; parmi ceux qui avaient déjà obtenu une RHC, 12% l'ont perdu et c'est ainsi qu'on avait au jour de leur recrutement : 84% de patients (64 cas) en RHC, 12% (9 cas) en situation d'échappement hématologique, 3% (2 cas) en échec hématologique et 1% (1 cas) en RHP.

La rémission hématologique complète avait été obtenue sous Hydroxyurée chez 1 patient et celui est resté en RHC après l'instauration de l'Imatinib ; le délai d'obtention de la RHC sous imatinib variait de 24 jours à 17 mois avec une moyenne de 1,8 mois. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Segbena et al (6) qui trouvaient que 80% de son échantillon avait obtenu une RHC avec un délai variant de 20 jours à 15 mois avec une moyenne de 3 mois ; dans cette même étude Segbena et al rapportaient 3 cas d'échecs thérapeutiques (2 pertes de la rémission hématologique complète et 1 cas de mutation du domaine tyrosine kinase).

La durée de la RHC dans notre population d'étude variait de 1 mois à 142 mois (11 ans et 10 mois) avec une durée moyenne de 32 mois (2 ans et 8 mois).

59 de nos patients avaient reçu l'Hydroxyurée avant le traitement à l'imatinib et avaient une durée moyenne d'obtention de la RHC estimée à 1,8 mois tandis que ceux qui avaient reçu d'emblée l'imatinib ont mis en moyenne 1,5 mois. Les patients mis d'emblée sous imatinib n'obtenaient pas plus rapidement la RHC que ceux ayant reçu l'Hydroxyurée avant l'initiation du traitement à l'imatinib. Ceci s'expliquerait par le fait que, l'Hydroxyurée qui est un cytorégulateur permettant de contrôler la phase chronique de la maladie était institué avant la confirmation du diagnostic au caryotype médullaire.

Échappement hématologique

Dans notre échantillon, 17 patients soit 23% avaient présenté un échappement hématologique et ceci variait de 1 mois à 29 mois (2 ans et 5 mois) ; ces situations trouvaient solution par l'augmentation des doses de l'imatinib à 600 mg voire 800 mg. 9 patients (12%) étaient restés en situation d'échappement hématologique malgré l'augmentation des doses de l'imatinib tout en contrôlant la tolérance à ce dernier. Ceci pourrait s'expliquer par la survenue des résistances secondaires (par mutations du domaine tyrosine kinase ou par l'amplification du gène BCR-ABL) (4) non recherchées dans notre contexte en situation d'échappement hématologique à cause du plateau technique et les moyens financiers des patients très modestes.

Chez 2 patients, nous n'avons pas observé de rémission hématologique complète ni partielle après 10 et 17 mois de traitement à l'imatinib malgré l'augmentation des

doses de l'imatinib ; ceci pourrait être le résultat de résistances primaires (4) relatives au domaine de la pharmacocinétique du médicament ou à une maladie résiduelle.

Facteurs qui influenceraient l'échappement

Dans notre étude, la survenue de fièvre, de douleurs osseuses, de pesanteur abdominale et d'amaigrissement étaient statistiquement liés à la survenue de l'échappement hématologique.

Ceci pourrait s'expliquer :

- D'une part par l'aggravation de la maladie, soit un passage de la phase chronique vers la phase accélérée voire vers la phase d'acutisation ; car tous les moyens diagnostiques n'étaient pas réunis pour éliminer l'accélération de la LMC notamment (caryotype pour éliminer une anomalie additionnelle au chromosome Philadelphie) et de plus la survenue de fièvre, douleurs osseuses et l'amaigrissement pourrait faire penser en une transformation de la LMC en leucémie aiguë.
- D'autre part par la présence d'une situation à l'origine de fièvre et/ou les douleurs osseuses comme les infections (particulièrement le Paludisme qui est endémique dans notre contexte), les maladies inflammatoires pourraient être un facteur d'échappement hématologique chez ces patients.

CONCLUSION

Nous retenons que la LMC est une pathologie présente dans notre contexte qui touche toutes les couches de la population avec une légère prédominance masculine et les patients les plus atteints sont ceux originaires de la région de l'Ouest. La RHC chez nos patients était obtenue en moyenne après 1,8 mois et durait en moyenne 32 mois. L'échappement hématologique était retrouvé chez 23% de patients et durait en moyenne 7 mois. Dans notre contexte, la survenue d'une fièvre, des douleurs osseuses, d'une pesanteur abdominale ou d'un amaigrissement pourrait être un signe d'alarme d'aggravation de la maladie.

REFERENCES

- 1- Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in chronicgranulocytic leukaemia. *Science*. 1960; 132: 1497-1501.
- 2- Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*. 1st june 1973; (243):290-3
- 3- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. on behalf of the European leukaemia Net. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370:342-50
- 4- Preudhomme C, Cayuela J M, Chomel JC, Hayette S, Corn S, Mahon F X et al. recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients presentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hemopathies malignes à chromosome philadelphie. *Hematologie*. 2010 janv ; 16(1) : 65-79
- 5- Diop S, Ndoura A, Toure Fall A, Thiam D, Diakhate L. Bone marrow aspiration in diagnosis of hemopathies in Dakar, Senegal. *Dakar Med*.2004;49(2):106-9
- 6- Segbena AY, Kueviakoe IM., Agbetiafo K, padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A, et al. Leucémie myeloïde chronique et imatinib,experience du CHU campus de lomè au Togo. *Médecine santé Trop*. 2012 Sep ;22(3) :307-11
- 7- Faderl s, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann intern Med*. 1999 Aug 3;131(3):207-19.
- 8- Hasford J, Baccarani M, Hoffman V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment ; THE EUTOS SCORE. *BLOOD*. 2011 ; 6(3) : 686-92.
- 9- Sureda A, Carasco M, Miguel de miguel, Jesus A, Eulogio C, Miguel A Sanz, et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Haematologica*. 2003 ; 88(11) : 1213-20.
- 10- Mukibii J, Nyirenda C, Paul B, Adewuyi J, Mzula M, Malata H. chronic myeloid leukemia in central Africa. *East Afr Med J* 2003 ; 80 : 470-5.
- 11- Diagne I, Diane G, Gaye-LY K, Sow D, Camara B, Diack-Mbaye A. Problemes poses par la prise en charge des hemopathies malignes chez l'enfant au Senegal. *Dakar Med*. 2002 ; 47(1) : 12-7.
- 12- Chang YH I, Lu MY, Jou ST, Lin DT, Lin KH, Tien HF. Forty-seven children suffering from chronic myeloid leukemia at a center aover a 25-years period. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Nov ; 20(7) : 505-15.
- 13- Tardieu S, Brun-Strang C, Berthaud P, Michallet M, Guilhot F, Rousselot P, et al. Managemnt of chronic myeloid leukemia in france: a multicentered cross sectional study on 538 patients. *Pharmacoeconom Drug Sat*. 2005 Aug; 14(8):545-53.
- 14- Usman ML, Kakepoto GN, Adil SN, Sajid R, Arain S, Khurshid M. Hematologic and cytogenetic findings in eleven chronic myelogenous leukemia patients treated with imatinib masylate at a tertiary care hospital. *J Pak Med assoc*. 2004 janv;54(1): 17-20.
- 15- Takouchop Yone J. Efficacité de l'imatinib dans le traitement de la leucemie myéloïde chronique au Cameroun au Cameroun (Yaounde Cameroun): Université de Yaoundé I, 2004.

Variables	Total	Echappement	Pas d'échappement	P-Value
	n (%)	n (%)	n (%)	
Fièvre				0.000000
Oui	35 (16,4)	24 (68,6)	11 (31,4)	
Non	178 (83,6)	12 (6,7)	166 (93,3)	
Douleurs osseuses				0.00383172
Oui	11 (5,2)	6 (54,5)	5 (45,5)	
Non	202 (94,8)	30 (14,9)	172 (85,1)	
Pesanteur abdominale				0.00070656
Oui	4 (1,9)	4 (100)	0 (0)	
Non	209 (98,1)	32 (15,3)	177 (84,7)	
Amaigrissement				0.02790327
Oui	2 (0,9)	2 (100)	0 (0)	
Non	211 (99,1)	34 (16,1)	177 (83,9)	
Troubles du transit				0.3101249
Oui	2 (0,9)	1 (50)	1 (50)	
Non	211 (99,1)	35 (16,6)	176 (83,4)	