

Article Original

Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde

Survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at Yaounde

Chetcha Chemegni B¹, Nlend Nlend MC², Ngock Dime PA², Ndom P¹.

1 : Faculté de Médecine et des Sciences biomédicales Université de Yaounde I
2 : Service d'Oncologie Médicale CHUY et SOCHIMIO

Correspondance : Dr Chetcha Chemegni B.
Email : chetcha@yahoo.fr

Mots clés : Survie, LMC, traitement, Imatinib, Yaoundé.

Key words : Survival, CML, treatment, Imatinib, Yaoundé.

RÉSUMÉ

Dans cette étude, nous reportons la survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique sous traitement par imatinib, à Yaoundé. 81 patients ont été inclus. L'âge de nos patients variait entre 15 et 71 ans avec une moyenne de 39,15 ans. La tranche d'âge 21-40 ans était la plus représentée avec un sex-ratio de 1,18 en faveur des hommes. Les patients originaires de la région de l'Ouest et du Nord-ouest Cameroun étaient les plus représentées avec les pourcentages de 54,32% et 14,81% respectivement.

Au moment du diagnostic 79% des patients étaient en phase chronique de la LMC, 9,8% en phase d'accélération et 11,1% en phase de transformation aigüe. La splénomégalie était le principal symptôme. Le risque relatif corrélé à l'indice de SOKAL était respectivement faible chez 30,9% des patients, intermédiaire 23,4% et élevé chez 45,7%. La réponse hématologique complète (RHC) a été obtenue chez 95,06% des patients. Les effets indésirables étaient en général bénins (grade 1 et 2). Les toxicités de grade 3 et 4 étaient rares et réversibles lors d'une interruption temporaire du médicament. La survie globale de 05 ans était de 83%. La survie maximale était de 145 mois. A 24 mois, la survie sans progression était de 80,4%. La survie sans événement à 5 ans 83,3%. La phase de la maladie influençait la survie globale ($p = 0,00009$). Le score de SOKAL a également été isolé comme facteur pronostic ($p = 0,01$).

ABSTRACT

In this study, we report the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at Yaounde. 81 patients were included. The age of our patients ranged from 15 to 71 years with a mean of 39.15 years. The age group 21-40 years was the most represented. The sex ratio was 1.18 in favor of men. Patients from the of West and North West regions were the most represented with percentages of 54.32% respectively. On diagnosis, 79% of our patients were in chronic phase CML, 9.8% in accelerated phase and 11.1% in acute phase. Splenomegaly was the main symptom. Relative risk correlated with Sokal index was respectively 30.9% lower among patients, intermediate 23.4% and 45.7% high. The complete hematologic response (CHR) was achieved in 95.06% patients. Adverse effects were generally mild (grade 1 and 2). Grade 3 and 4 toxicity was rare and reversible during temporal interruption of the drug. Overall survival at 05 years was 83.3%. The maximum survival was 145 months. At 24 months, progression-free survival was 80.4%. Event-free survival at 5 years was 83.3%. The phase of the disease had an influence on overall survival ($p=0.00009$). Sokal score was also isolated as a prognostic factor ($p=0.01$).

INTRODUCTION

La LMC est un syndrome myéloprolifératif qui résulte d'une mutation génétique acquise : la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Le chromosome Philadelphie qui dérive de cette translocation génère une protéine BCR-ABL responsable d'une activité tyrosine kinase à l'origine de la LMC [1]. La maladie évolue en trois phases. A la phase chronique dont la survie en moyenne est de 5 ans, succède généralement une phase dite d'accélération précédant plus ou moins rapidement la transformation aigue quasi inéluctable, mortelle en 3 à 6 mois.

La prise en charge de la LMC a connu des avancées considérables durant la dernière décennie. Jusqu'en 2000, les traitements proposés aux patients atteints de LMC étaient l'interféron alpha et la greffe de la moelle osseuse réservée à une minorité de personnes et au prix d'une toxicité importante [1]. La découverte du gène BCR-ABL a ouvert un nouvel chapitre dans le traitement des LMC. Les progrès thérapeutiques récents ont conduit à l'application de thérapie dite ciblée très efficace ayant une activité anti-tyrosine kinase [2].

L'Imatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de première génération actuellement commercialisée sous le nom de GLIVEC est un traitement de première intention chez les patients atteints de LMC. Il a révolutionné la prise en charge de deux types de cancer : la LMC et les tumeurs stromales gastro-intestinales. [3]. Utilisé pour la première fois au Cameroun au début des années 2000, il demeure jusqu'à ce jour un traitement de choix chez les sujets pris en charge dans notre pays.

L'évaluation des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au traitement est importante pour le suivi du patient et permet d'apprécier non seulement l'effet bénéfique du médicament mais aussi de définir des cas d'échec et de résistance thérapeutique. La cinétique de décroissance du transcrit BCR-ABL sous inhibiteurs de tyrosine kinase a une valeur pronostique de la réponse au traitement à long terme.

Il s'agissait d'évaluer la survie des patients atteints de LMC sous Imatinib

MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective et transversale descriptive qui s'est déroulée d'octobre 2013 à Mars 2014 dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital général de Yaoundé chez les patients atteints de LMC traités par Imatinib et suivis.

Ont été exclus tous les patients ayant une hémopathie apparentée à la LMC, les patients dont le dossier a été jugé inexploitable et les patients ayant retiré leur consentement au cours de l'étude.

Procédure de collecte des données

Les données étaient recueillies sur une fiche technique puis complétées par le dossier médical du malade pour les patients en vie. Pour ceux qui étaient décédés, la fiche

technique était directement remplie à l'aide de leur dossier médical.

L'anamnèse :

Chaque patient a fait l'objet d'un interrogatoire s'enquérant des données sociodémographiques, les antécédents personnels et familiaux et les circonstances de découverte de la maladie.

Un examen physique complet

L'appréciation de l'état général pour les patients vivants.

La recherche d'un syndrome tumoral (splénomégalie dont la taille était d'un intérêt particulier)

Un bilan biologique initial comprenant

Un hémogramme, une échographie abdominale, un myélogramme (avec précision du taux de blaste et promyélocyte médullaire), un caryotype sanguin et/ou médullaire à la recherche du transcrit BCR-ABL et un bilan rénal et hépatique.

Classification des malades

Les données du bilan biologique ont permis de faire plusieurs classifications :

La phase chronique ; elle est caractérisée par la présence de moins de 15% de blaste dans le sang ou dans la moelle, un taux de blastes et promyélocytes inférieurs à <30% et un taux de polynucléaire basophile (PNB) inférieur à <20%.

La phase accélérée ; elle est caractérisée par la présence entre 15% et 29% de blastes ou un taux de blaste et promyélocytes supérieur ou égale à $\geq 50\%$, ou un taux de PNB $\geq 20\%$, ou un taux de plaquettes < 100000 el/mm^3 , non imputable au traitement.

La phase blastique ; caractérisée par la présence de plus de 30% de blastes dans le sang ou dans la moelle.

Classification pronostique de SOKAL ; permet de classer les patients en 3 groupes pronostiques : un groupe à faible risque défini par un score de SOKAL inférieur à 0,8 et dont la survie à 2 ans est de 95%. Un groupe de risque intermédiaire défini par un score de SOKA compris entre 0,8 et 1,2 et dont la survie à 2 ans est de 90%. Un groupe à haut risque défini par un score de SOKAL supérieur à 1,2 et dont la survie à 2 ans est de 65%.

Prise en charge avec imatinib et évaluation de la réponse au traitement

Les dates du diagnostic, de mise sous traitement et des dernières nouvelles ont été considérées afin de déterminer les délais de mise sous traitement, ainsi que les durées de traitement.

Évaluation de la réponse au traitement ;

La réponse à l'Imatinib a été évaluée sur le plan hématologique par un hémogramme et un examen clinique complet tous les mois jusqu'à partir du début du traitement.

La réponse hématologique complète (RHC) était définie comme suit : taux de plaquettes < 450000 $\text{éléments}/\text{mm}^3$; taux de GB < 10000 $\text{éléments}/\text{mm}^3$, taux de PNB < 5% et absence de myélocytes, de promyélocytes, et de myéloblastes ; et enfin, absence de signes cliniques.

La survenue d'événements au cours de l'évolution de nos malades, définie soit par une rechute hématologique, soit par une progression (accélération ou accutisation) a ainsi été analysée.

L'étude de la survie a été réalisée sur les critères d'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et d'une date de pointe (date de décès ou de dernières nouvelles) mentionnées en jour-mois-année.

Les survies étaient définies comme suit : -survie sans événement (SSE) ; délai entre le début du traitement et la survenue d'un événement. – survie sans progression (SSP) ; délai entre le début du traitement et la survenue d'une progression. – Survie globale (SG) ; délai entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les survies ont été analysées de façon globale. La survie globale a ensuite été analysée en fonction des différents facteurs pronostiques : la phase de la maladie au diagnostic, le score de SOKAL et la RH à 3 mois.

RÉSULTATS

L'âge des patients variait entre 15 et 71 ans avec une moyenne de 39,15 ans. Deux pics de fréquence ont été observés : 34 patients soit 41,9% pour la tranche d'âge 21-40 ans et 31 patients soit 38,27% pour la tranche d'âge 41-60 ans. On a noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,18 (44 hommes pour 37 femmes). La majorité des patients étaient originaires de l'ouest 54,32% (44 patients). L'évaluation du niveau socioéconomique s'est basée sur des critères indirects : profession, le niveau d'étude et la possibilité à réaliser les examens demandés.

La splénomégalie était le principal symptôme retrouvé chez 75,3% des patients. Pour le diagnostic de certitude, 67 patients soit 82,72% avaient réalisés un caryotype ; 5 patients soit 6,17% avaient réalisés une biologie moléculaire et 9 patients soit 11,11% avaient réalisés à la fois un caryotype et une biologie moléculaire. 4 patients étaient en phase chronique, 8 patients en phase accélérée et 9 patients en phase blastique. L'évaluation du score de SOKAL chez les patients a retrouvé 40,7% élevé, 23% intermédiaire et 30,90% faible.

Avant le début du traitement par Imatinib, 66 patients (81,48%) avaient reçu un traitement à base d'hydroxyurée et 18,52% n'en avaient pas reçu. Le délai de diagnostic et le début du traitement par Imatinib variait entre 02 jours à 46 mois avec une moyenne de 4 mois 10 jours. La réponse hématologique complète (RHC) a été obtenue chez 77 patients (95,06%) de nos patients à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 85,18%. Parmi les 81 patients, 42 patients soit 51,85% ont présente au moins un effet indésirable à l'Imatinib, dont 29 patients soit 35,80% ont présente des effets indésirables hématologiques, 24 patients soit 29,63% ont présente des effets indésirables non-hématologiques. Parmi les 29 patients, 23 patients (28,40%) ont présente une anémie, 12 patients (14,81%) ont présente une leucopénie et 15 patients (18,52%) ont présente une

thrombopénie. Les troubles digestifs 14 patients soit 17,28% étaient les plus représentés chez les patients ayant eu des effets indésirables non-hématologiques. Le grade 1 des toxicités était retrouvés chez 30,87%.

Parmi les patients 25 soit 30,86% ont eu au moins un événement. Le délai de rechute hématologique variait entre 1 et 80 mois avec un délai médian de 13,5 mois. Le délai de progression variait entre 6 et 57 mois avec un délai médian de 15 mois. La survie globale moyenne était de 40 mois avec une médiane de 32 mois. La survie maximale était de 145 mois et minimale de 2 mois. La survie globale à 1 an et à 3 ans étaient respectivement de 84,38% et 81,82%. La survie globale à 5 ans était de 83,33%.

La survie sans progression (accélération ou accutisation) à 24 mois, était de 80,4%. La survie sans événement (progression ou échappement hématologique), à 5 ans était de 83,3%.

Influence des facteurs pronostiques sur la survie globale : entre les patients en accélérée ou blastique et ceux en phase chronique, les taux de survie globale à 3 ans étaient respectivement de 80% et de 92,85%, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,00009$).

Tableau 1 : survie globale au cours des 3 premières années en fonction de la phase de la maladie.

Année de traitement	Pourcentage de survie globale		
	chronique	accélérée	blastique
< 1 an	100	100	88,88
1 an	98,11	83,33	100
2 ans	97,56	80	100
3 ans	92,85	66,66	100

Le score de SOKAL : entre les patients à risque faible ou intermédiaire et ceux à risque élevé, les taux de survie globale à 3 ans étaient respectivement de 100% et de 75%, avec une différence significative ($p = 0,01$).

Tableau 2 : survie globale au cours des 3 premières années en fonction du score de SOKAL.

Anne de traitement	Pourcentage de survie globale		
	Faible	intermédiaire	Elevé
< 1 an	100	100	97,27
1 an	100	92,85	96,29
2 ans	100	100	90,47
3 ans	100	100	75

La RHC à 3 mois : les taux de survie globale à 3 ans étaient de 90,32% chez les patients en RHC avant 3 mois et de 100% chez ceux qui ne l'ont pas été. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,7$).

DISCUSSION

Données sociodémographiques

L'âge moyen de notre population d'étude était de 39,14 ans avec les extrêmes de 15 à 71 ans. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 21 à 40 ans soit 41,97% des cas. Notre moyenne d'âge est proche de celle rapportée par de nombreux auteurs européens qui la situent à 41 ans [55,56]. Cette moyenne était néanmoins légèrement

supérieure à celle rapportée par Tea et al [12] qui avait retrouvé une moyenne d'âge de 35 ans. Ces résultats montrent que la LMC est une affection fréquente chez l'adulte jeune. Nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,18 (44 hommes pour 37 femmes). La prédominance masculine a également été observée par Luatti et al [57] et Kantarjian et al [58]. Cependant certains auteurs comme Tchao au Sénégal [59], Diebkile et al [60] notaient un sex-ratio en faveur des femmes. Dans ces dernières études, la taille des échantillons était réduite à 18 et 40 respectivement ce qui pourrait expliquer cette différence.

Sur le plan socioéconomique : Toutes les différentes couches de la société étaient représentées. Les pourcentages des patients de niveau économique bas, moyen et élevé étaient respectivement 34%, 39% et 17%. Ces résultats s'opposent à ceux obtenus par Diebkile et al [60] qui avaient retrouvé 10, 60 et 30% pour les niveaux socioéconomiques bas, moyen et élevé respectivement. En effet, dans cette dernière étude, la faible représentativité des patients de bas niveau socioéconomique était probablement due au coût relativement élevé de l'interféron alpha alors que nos patients bénéficient d'une subvention de l'Imatinib.

Sur le plan géographique, la répartition des patients par région d'origine a permis de noter que les originaires de la région de l'ouest représentaient plus de la moitié de notre échantillon avec un pourcentage de 54,32% (44 patients). La région du Nord-Ouest arrivait en deuxième position avec 14,81% (12 patients). Ce résultat est superposable à celui de Takouchop en 2005 [61] qui notait cette prédominance de la région de l'Ouest avec un pourcentage de 60% (9 patients), suivi dans la région du Nord-Ouest.

Données cliniques

Chez 91,4% des patients, la maladie s'est révélée par une manifestation clinique. Chez 8,6% des cas la maladie a été découverte à l'issue d'un hémogramme systématique. Ce dernier chiffre est inférieur à ceux décrits par certains auteurs européens [62] qui retrouvaient 20% de découverte fortuite de la maladie. La pratique non systématique de l'hémogramme dans notre milieu nous semble être la cause probable de cette différence. La splénomégalie a été observée dans 75,37% des cas chez nos patients. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par Tea et al [12] et Sahyon V [63] qui avaient retrouvé respectivement 74 et 78% de cas de splénomégalie. Cependant ils sont inférieurs à ceux retrouvés par d'autres [25, 62, 64] chez qui la splénomégalie était présente à plus de 95%.

Phase de la maladie au diagnostic : chez 79% de nos patients, la maladie était découverte en phase chronique (contre 21% pour les phases avancées de la pathologie). Ce résultat est inférieur aux données de la société européenne d'oncologie médicale [65] qui en 2010 avait décrit plus de 90% des patients en phase chronique au diagnostic. L'arrivée tardive à l'hôpital et la non pratique de bilan systématique justifieraient cette différence.

Réponse thérapeutique

La RHC a été obtenue chez 95,06% des patients. La RHC au bout de 3 mois de traitement était de 85,18%. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par Deotar et al (90% de RHC) en Inde en 2010 [66], Kantarjian et al (96% de RHC) en 2004 [67], Druker et al (98% de RHC) [68].

Parmi nos patients, 42 soit 51,85% ont présenté au moins un effet indésirable à l'Imatinib qui était en général bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents étaient de grade 1 et 2. La survenue d'une toxicité de grade 3 ou 4 entraînait soit une baisse de la dose du médicament, soit l'arrêt temporaire du médicament et si nécessaire une prise en charge adéquate. Aucun cas d'arrêt définitif prescrit du médicament n'a été. Les effets indésirables hématologiques ont été observés chez 35,80% des patients. L'anémie était retrouvée chez 28,40% des cas. Ces résultats sont supérieurs à ceux décrits par Matti et al [69] qui avait retrouvé 14% de cas d'anémie. Cette différence serait liée au taux d'hémoglobine normalement inférieur chez les africains et aux maladies endémiques responsables d'anémie dans notre milieu. Les effets indésirables non hématologiques ont été retrouvés chez 29,63% des cas. Ces troubles sont nettement inférieurs à celui de Druker et al [68], Hensley et al [70]. Cette différence serait liée à la sous-estimation des effets indésirables non hématologiques dans notre contexte compte tenu du fait que tous ne sont pas rapportés systématiquement dans le dossier des patients. Les plus fréquents étaient les troubles neurologiques, les crampes musculaires, l'asthénie, les œdèmes. Toutes ces complications fréquentes ont été décrites par plusieurs auteurs : Hensley et al [70], Breccia et al [71] et par Terre C et al [72].

La survie : la survie globale moyenne était de 40 mois avec une médiane de 32 mois. La survie maximale était de 145 mois et la minimale de 2 mois. La survie globale à 1 an et à 3 ans étaient respectivement de 84,38 et 81,82%. La survie globale à 5 ans était de 83,33%. Ces résultats sont supérieurs à celles décrites dans une étude Indonésienne [73] ou la SG à 5 ans était de 66%. Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux retrouvés par plusieurs auteurs Druker et al [74] (SG de 89% à 5 ans), Mendizabal et al [75] (SG de 89,4% à 3 ans), Hagop et al [76] (SG de 86% à 5 ans). Cette légère différence peut se justifier par le fait que la mise sous traitement passe par la réalisation d'un diagnostic de confirmation (caryotype ou biologie moléculaire) dont le prix n'est pas toujours à la portée de tous. La réalisation rapide du traitement de confirmation et la mise sous traitement immédiatement contribueraient à améliorer le pronostic du patient.

Survie sans progression (SSP) : A 24 mois, la survie sans progression (accélération ou accutisation) était de 80,4%. Ce chiffre se rapproche des 77% obtenu par Rajappa et al en Inde dans une étude menée sur 200 patients en phase chronique [77]. Ce résultat est inférieur à ceux retrouvés dans certaines études Zhou et al en Chine [78] (SSP à 2 ans de 91,1%), Bories et al en France [79] (SSP à 2 ans de 87%). Le suivi irrégulier de certains patients expliquerait cette légère différence. En effet dans ces dernières études les patients étaient suivis régulièrement.

Survie sans événement (SSE) : la survie sans événement (progression ou échappement hématologique), à 5 ans était de 83,3%. Ce résultat est proche de celui obtenu par Brian J et al en 2006 sur un échantillon de 1106 patients. Cette SSP à 5 ans est légèrement meilleure que celle obtenue par Mukhopadhyay et al qui avait retrouvé une SSP à 5 ans était de 72,5% [80].

Influence des facteurs pronostiques sur la survie globale

Le pronostic des patients découverts en phase chronique était meilleur que celui des patients découverts en phase avancée (accélérée ou blastique). En effet, entre les patients en accélérée ou blastique et ceux en phase chronique, les taux de SG à 3 ans étaient respectivement ($p = 0,00009$). Plusieurs auteurs ont décrit une meilleure survie en phase chronique ; Mendizabal et al ($p = 0,0001$) [75], Deshmukh et al. [81].

Survie globale et score de SOKAL : le score de SOKAL a été isolé comme facteur pronostic de la SG chez nos patients. En effet, entre les patients à risque faible ou intermédiaire et ceux à risque élevé, les taux de SG à 3 ans étaient respectivement de 100% et de 75%, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,01$).

L'impact du score de SOKAL sur la SG a été décrit par certains auteurs [82].

Survie globale et réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois : La réponse hématologique au bout de 3 mois n'a pas été retrouvée comme facteur pronostic chez nos patients. En effet les taux de SG à 3 ans étaient de 90,32% chez les patients en RHC avant 3 mois et de 100% chez ceux qui ne l'ont pas été. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,7$).

CONCLUSION

Cette étude avait pour objectifs d'évaluer la survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique sous Imatinib, de déterminer l'influence des facteurs pronostiques sur la survie globale et d'évaluer les toxicités. Il en ressort que la survie globale à 5 ans était de 83,3% avec une survie à 145 mois possible. A 24 mois, la survie sans progression était de 80,4%. La survie sans événement à 5 ans était de 83,3%. Les patients en phase chronique avaient une meilleure survie globale que ceux en phase accélérée ou blastique. Le score de SOKAL a également été isolé comme facteur pronostic. L'Imatinib était en général bien toléré et les effets indésirables sont surtout bénins, de grades 1 et 2.

RÉFÉRENCES

1. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy : seeking a cure. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct ; 13 (8 Suppl A) ; 8-12.
2. Heim D. Tyrosin kinase inhibitors for the treatment of CML. *Ther Umsch.* 2006 Apr ; 63 (4) : 249-54.
3. Druker B.J, Talpaz M, Resta D.J et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 1031-7.
4. Maigre M, Ha Rousseau J.L. Leucémie myéloïde chronique acquisitions récentes. *Le concours médical* 1990 ; 23 (13) : 112-119.
5. Allan N.C, Shephered P. UK medical research council randomized trial of interferon- α for chronic myeloid leukemia : improved survival irrespective of cytogenetic response, *Lancet* 1995 ; 345 : 1392-1397.
6. Tea N, Abisse, Bassimbié D, Anglow M, Kone M. Leucémie myéloïde chronique en Côte d'Ivoire a propos de 69 observations. *Pub Med Afr.* 1993 ; 125 : 48-50.
7. S. Luatti, F. Castagnetti, G. Marzocchi et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone : adverse prognostic impact on frontline Imatinib therapy : a GEMSA Working Party on CML analysis, *Blood*, vol. 120, no. 4, pp. 761-767, 2012.
8. Kantarjian H, Sawyes C.L, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic response to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine* 2002 ; 346 : 645-652.
9. Tchao I.A.M. Contribution à l'étude de la LMC de l'adulte au Sénégal (a propos de 19 cas observés de 1976 à 1980) à l'hôpital. [These de Médecine]. Dakar : LE DANTEC ; 1981.
10. Diebkile et al. Impact thérapeutique de l'interféron alpha dans la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Mali Medical* 2010 ; tome XXV (1) : p 22-27.
11. Takouchop. Efficacité de l'Imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique au Cameroun. [These de Médecine]. Yaoundé. Université de Yaoundé I ; 2005.
12. Reiffers J, Montastruc M. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic, évolution, pronostic et traitement. *Rev Prat (Paris)*, 1990, 40, (20), p 1879-1885. 1990.
13. Teillet, Thieaud F, Dubreuil M, Teillet F. La leucémie myéloïde chronique. *Encycl. Med Chir Paris : SANG* 1986. 3676p.
14. Sahyon V.E. Contribution à l'étude de la LMC en Afrique de l'Ouest a propos de 48 cas. [These de Médecine]. Abidjan : 1988 ; 299 ; 205.
15. Dongho T. Epidémiologie, clinique, paraclinique et pronostic des LMC au CHU de Yopougon. [These de Médecine]. Abidjan, UFR des sciences médicales, 2001.
16. Chronic myeloid leukemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ; European Society for Medical Oncology (2010).
17. Deotare U.R, Chudgar U, Bhagat E. Report of patients with chronic myeloid leukemia, from hematology clinic, Ahmedabad, Gujarat 2000-2010 at 1 (st) myelostone meeting : Indian evidence of chronic myelogenous leukemia. *Indian* 2013 Jul ; 34 (3) : 193-5.
18. Hagop M. Kantarjian, Jorge E. Cortes, Susan O'Brien, Rajyalakshmi Luthra, Francis Giles, Srdan Verstovsek et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with Imatinib failure of interferon mesylate in Philadelphia chromosome positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after. *Blood.* 2004 ; 104 : 1979-1988.
19. Druker B.J, Talpaz M, Resta D.J, Peng B, Buchdunger E, Ford J.M et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 1031-1037.

20. Matti B.F, Alwan A.F. Evaluation of the safety of Imatinib mesylate in 200 Iraq patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase : single-center study. *Turk J Haematol.* 2013 ; 30 (4) : 387-93.
21. Hensley M.L, Ford J.M. Imatinib treatment : specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003 ; 40 : 21-25.
22. Breccia M, Carmosino I, Russo E, Morano S.G, Latagliata R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005 ; 74 : 121-123.
23. Terre C, Eclache V, Rousselot P et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in philadelphia-negative cells during Imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2004 ; 18 : 1340-1346.
24. Reksodiputro A.H, Syafei S, Prayoyo N, Karsono B, Rinaldi I, Rajabto W, Mulansari N.A. Clinical characterstes and hematologic response to Imatinib in patients with chronic phase myeloid leukemia (CML) at Cipto Mangunkusumo Hospital. *Acta Med Indones.* 2010 ; 42 (1) : 2-5.
25. Brian J. Druker, francois Guilhot, Stephen G. O'Brien, Insa Gathmann, M.Sc., Hagop Kantarjian, Norbert Gattermann et al. Five-Year Follow-up of Pratiens Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408-2417.
26. Mendizabal A.M, Garcia-Gonzalez P, Levine P.H. Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun ; 37 (3) : 247-54.
27. Higashi T, Tsukada J, Kato C et al. Imatinib mesylate-sensitive blast crisis immediately after discontinuation of Imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia : report of two cases. *Am J Hematol* 2004 ; 76 (3) : 275-8.
28. Rajappa S, Varadpande L, Paul T.R, Jacob R.T, Digumarti R. Report of chronic myeloid leukemia in chronic phase from Dr. Senthil Rajappa, 2002-2009. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013 Jul ; 34 (3) : 208-10.
29. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. Analysis of efficacy and related factors in 85 chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib mesylate. 2010 Feb ; 18 (1) : 208-12.
30. Bories, Dominique, Devergie, Agnes, Gardembas-pain, Martine et al. Strategies therapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucemie myeloide chronique. *Hematologie*, 2003 ; 28 (2) : 82-88.
31. Mukhopadhyay, S. Dasgupta, S. Mukhopadhyay, C. K. Bose, S. Sarkar, F. Gharami, S. Koner, J. Basak, U. K. Roy. Imatinib mesylate therapy in patients of chronic myeloid leukemia with Philadelphia chromosome positive : An experience from eastern India. *Indian J hematl Blood.* Jun 2012 ; 28 (2) : 82-88.
32. Deshmukh C., Saikia T, Bakshi A, Amare-Kadam P, Baisane C, Parikh P. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia : a propective, single arm, non-randomized study. *J Assoc Physicians India.* 2005 Apr ; 53 : 291-5.
33. REA, Delphine. Traitement de la leucemie myeloide chronique en 2006. *Hematologie*, 2006, vol. 12, No 5, p. 4-10.