

# INFLUENCE DU RÉGIME D'ADMINISTRATION CONTINU OU DISCONTINU D'ACÉTATE DE NOMÉGESTROL SUR L'APOPTOSE DES CELLULES MAMMAIRES

Frédéric VAN DEN BRÛLE\*, Joëlle DESREUX\*,  
Aude BÉLIARD\*, Véronique MASSON\*,  
Agnès NOËL\*, Florence KEBERS\*,  
Jean-Louis THOMAS\*\*, Ulysse GASPARD\*,  
Jean-Michel FOIDART\*

Article reçu et accepté définitivement le 9 mars 2001

## ■ RÉSUMÉ

La régulation du nombre de cellules mammaires repose sur un équilibre entre la multiplication cellulaire par mitose, et la mort cellulaire par apoptose. Il est possible qu'une bouffée d'apoptose intervienne au sein du tissu mammaire en fin de phase lutéale. Dans ce travail, nous démontrons par des expériences *in vitro* et *in vivo* que l'interruption brutale d'un traitement par un progestatif, l'acétate de nomégestrol, induit une augmentation franche de la mort des cellules épithéliales mammaires normales par apoptose, comme démontré par la technique TUNEL ainsi que par la détermination de l'activité de la caspase-3, une enzyme impli-

quée au cours de l'apoptose. Par ailleurs, un traitement continu par ce progestatif n'induit pas d'augmentation d'apoptose. Enfin, ni les cellules épithéliales de fibroadénome, ni les cellules de la lignée cancéreuse mammaire T47-D ne voient leur taux d'apoptose modulé par le traitement continu ou discontinu par le progestatif. Ces données indiquent une induction de l'apoptose lors l'interruption d'un traitement par progestatif chez les cellules épithéliales mammaires normales, ce qui pourrait potentiellement constituer un paramètre important dans le risque de développer une maladie bénigne, précancéreuse ou cancéreuse mammaire.

## ■ SUMMARY

The control of the number of mammary cells depends on an equilibrium between cell multi-

plication by mitosis, and apoptotic cell death. It has been described that an apoptotic surge happens at the end of the luteal phase. In this work, we demonstrate that the interruption of a progestin treatment (nomegestrol acetate) induces a phase of increased apoptotic death in the normal mammary epithelial cells, as demonstrated by TUNEL staining and biochemical determination of caspase-3 activity. Continuous treatment by the progestin does not increase apoptotic rates. The apoptotic rates of epithelial cells from fibroadenoma or the adenocarcinoma cell line T47-D are not affected by either the continuous or discontinuous treatment. Our data indicate apoptotic induction in normal mammary epithelial cells by interruption of a progestin treatment, a fact that could constitute an important parameter for developing benign, preneoplastic or neoplastic mammary disease.

## ■ MOTS-CLÉS

- Ménopause ;
- Substitution hormonale ;
- Stéroïdes ;
- Progestatif ;
- Cellules épithéliales mammaires ;
- Apoptose.

## ■ KEY WORDS

- Menopause ;
- Hormone replacement therapy ;
- Steroids ;
- Progestin ;
- Mammary epithelial cells ;
- Apoptosis.

\* Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, B-4000 Liège, Belgique.

\*\* Laboratoire Theramex, 6, avenue Prince Héritaire Albert, MC-98000 Monaco.

## ■ EXPLICATION DU TITRE

Des données *in vitro* suggèrent que l'administration discontinue d'un progestatif pourrait, en induisant une phase d'apoptose au niveau des cellules épithéliales mammaires, contribuer à maintenir l'homéostasie tissulaire du tissu mammaire.

*Reprod. Hum. et Horm., 2001, volume XIV, n° 5, pp. 243 à 248*

## ■ INTRODUCTION

La régulation du nombre de cellules constitue un paramètre important dans l'homéostasie du tissu mammaire. En effet, une augmentation incontrôlée de ce paramètre pourrait constituer un facteur de risque de développer des lésions mammaires bénignes et/ou malignes. La régulation du nombre de cellules au sein d'un tissu donné repose sur l'équilibre fin entre deux processus biologiques, la prolifération et l'apoptose. Le processus de prolifération cellulaire repose sur la multiplication des cellules par mitose, et est régulé par un équilibre entre la présence de divers facteurs stimulant et inhibant la prolifération cellulaire. L'apoptose est une mort cellulaire programmée, active, nécessitant l'activation de divers gènes. Elle consiste en une phase de condensation de la chromatine, suivi par une fragmentation de la cellule en plusieurs corps apoptotiques comportant les organites cellulaires ainsi que des fragments de noyau condensé, qui seront phagocytés par les cellules voisines ou les macrophages. Ceci explique l'absence de réaction inflammatoire associée à l'apoptose, contrairement à la nécrose. Le processus d'apoptose intervient au cours de nombreux événements physiologiques et pathologiques, dont l'embryogenèse et l'homéo-

stasie tissulaire. L'apoptose est régulée par divers types de signaux, dont des dommages à l'ADN chromosomique, la perte de contact de la cellule avec la matrice extracellulaire, la privation en facteurs de croissance et le vieillissement cellulaire.

L'homéostasie tissulaire au niveau de la glande mammaire est un processus dont la régulation fine n'est pas clairement comprise. En effet, les données publiées sont souvent contradictoires. Il a été rapporté que les cellules épithéliales mammaires présentaient une phase de prolifération soit en phase folliculaire [1, 2], soit en phase lutéale [3-6] selon les auteurs. Il est probable que la prolifération cellulaire accrue soit contrebalancée par une augmentation de la mort cellulaire par apoptose. Cette phase pourrait prendre place en fin de cycle menstruel [4], ce qui est compatible avec l'observation d'une expression maximale du gène antiapoptotique bcl-2 dans les cellules épithéliales en phase périovulatoire, avec une diminution progressive vers un minimum en période prémenstruelle [7]. Enfin, il semble que l'on puisse établir une corrélation positive entre des taux de progestérone élevés, et l'expression importante de Bcl-2 [8].

La compréhension des mécanismes de l'homéostasie tissulaire mammaire par les hormones stéroïdiennes secrétées pendant le cycle menstruel constitue une étape importante permettant, entre autres, une meilleure gestion des différents schémas d'hormonothérapie substitutive de la ménopause. A ce jour, aucune étude épidémiologique n'a permis d'établir une relation claire entre l'administration continue ou discontinue d'un progestatif au cours de l'hormonothérapie de substitution, et le risque de cancer mammaire [9, 10].

De ce fait, nous avons examiné l'effet d'un progestatif, l'acétate de noméggestrol, sur l'apoptose des cellules épithéliales mammaires normales *in vitro* et *in vivo*, sur des cellules de fibro-adénome *in vivo* et sur une lignée cancéreuse mammaire *in vitro*.

## ■ MATÉRIEL ET MÉTHODES

### □ Expériences de culture cellulaire *in vitro*

Les cultures primaires de cellules épithéliales mammaires humaines normales ont été établies à partir de pièces de mammo-plastie de réduction réalisées chez des femmes de moins de 25 ans selon modification d'une méthode publiée [11]. Ces cultures ont été traitées pendant 3 jours par  $10^{-7}M$  d'acétate de noméggestrol (NOMAC, dissous en éthanol) en milieu de culture déplété en stéroïdes. Une partie de ces cultures a subi une privation brutale en NOMAC, dans le même milieu que précédemment décrit ; l'autre partie des cellules a subi un traitement continu par NOMAC, suite à un renouvellement du milieu de traitement à la place de la phase de privation. Ces conditions ont été comparées à des cultures témoin entretenues dans le même milieu de traitement, contenant le véhicule (0,1 % éthanol), sauf le NOMAC. La lignée de cancer mammaire humaine T47-D a été cultivée suivant les recommandations de l'American Tissue Culture Collection (ATCC ; [www.atcc.org](http://www.atcc.org)), et a été soumise au même type de traitement que les cellules épithéliales mammaires normales.

L'apoptose a été mise en évidence sur les cultures cellulaires, par la technique utilisant le TdT-mediated dUTP-X Nick End Labeling (TUNEL), qui permet le

marquage de l'extrémité 3' des fragments d'ADN clivés au cours de l'apoptose, par des nucléotides couplés à un fluorophore. L'évaluation du rapport des noyaux marqués sur le nombre total ont été comptés de manière semi-automatique par l'analyseur d'image CAS200, sur un minimum de 2000 noyaux par condition. L'apoptose a également été quantifiée par une méthode biochimique, utilisant un substrat fluorogénique de la caspase-3, le Z-DEVD-AFC ajouté à la même quantité de lysats cellulaires des différentes conditions, et lecture au spectrophotomètre à fluorescence pendant 24 heures. Enfin, certaines cultures ont reçu, simultanément à la privation en NOMAC, un inhibiteur de la caspase-3, le DEVD-CHO.

#### ■ Expériences in vivo

Quarante femmes ayant des cycles réguliers et demandeuses d'une mammoplastie de réduction ou devant subir l'exérèse d'un fibroadénome ont été sélectionnées pour cette étude randomisée en double aveugle, approuvée par le Comité d'Éthique de l'Université de Liège, consistant en l'application mammaire une fois par jour soit d'un gel hydroalcoolique contenant l'acétate de nomégestrol (2,2 g/jour) ou de placebo, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour de leur cycle menstruel. Un prélèvement sanguin pour dosage d'oestradiol (E2), de progestérone (P), de Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) et d'acétate de nomégestrol (NOMAC) a été obtenu préalablement à l'intervention, réalisée le 15<sup>e</sup> jour du cycle. Au cours de celle-ci, deux échantillons de tissu mammaire ont été prélevés chez chaque patiente, l'un pour dosage des concentrations tissulaires d'E2 et de NOMAC par RIA spécifique, l'autre pour enchâssement en paraffine et réalisation de coupes

pour marquage de type TUNEL, suivant une procédure similaire à celle décrite plus haut.

### ■ RÉSULTATS

#### □ Expériences de culture cellulaire in vitro

La déprivation en NOMAC au niveau de la culture primitive de cellules épithéliales mammaires induit, après 24 heures, un pic d'apoptose pouvant atteindre 40 % de la population cellulaire totale (Figure 1). Par contre, le traitement continu par NOMAC ne modifie pas le taux basal d'apoptose, comparable aux valeurs observées dans les cultures témoin, n'ayant reçu aucun traitement stéroïdien. L'addition de DEVD-CHO, un inhibiteur de la caspase-3, simultanément à la privation en NOMAC, prévient l'apparition du pic d'apoptose, confirmant ainsi que les cellules meurent par apoptose et non par nécrose. L'activité de la caspase-3

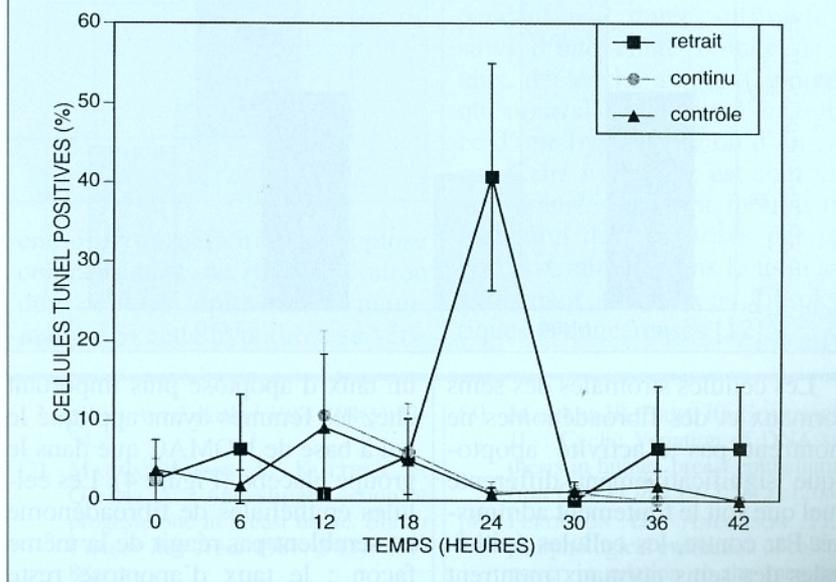
est maximale 24 heures après le retrait du NOMAC des milieux de culture des cellules épithéliales mammaires (Figure 2).

Les cellules cancéreuses mammaires T47-D ne présentent pas de pic d'apoptose dans le décours d'une déprivation en NOMAC. Leur taux d'apoptose et l'activité de la caspase-3 restent bas et superposables aux taux rencontrés dans les cultures témoins (figure 3).

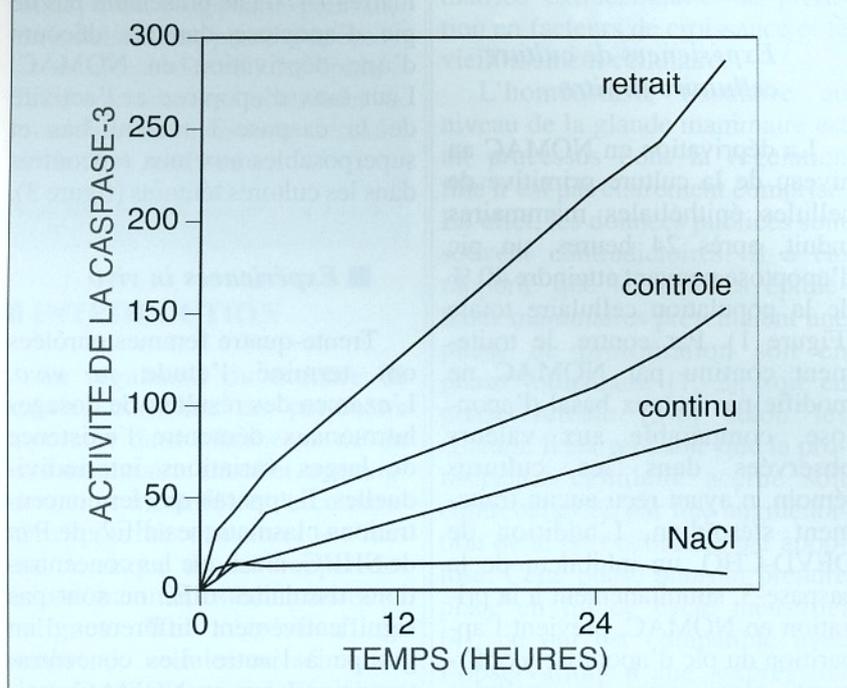
#### ■ Expériences in vivo

Trente-quatre femmes enrôlées ont terminé l'étude *in vivo*. L'examen des résultats de dosages hormonaux démontre l'existence de larges variations interindividuelles. Il apparaît que les concentrations plasmatiques d'E2, de P et de SHBG, ainsi que les concentrations tissulaires d'E2 ne sont pas significativement différentes d'un groupe à l'autre. Les concentrations tissulaires en NOMAC atteignent des taux compatibles avec les traitements appliqués.

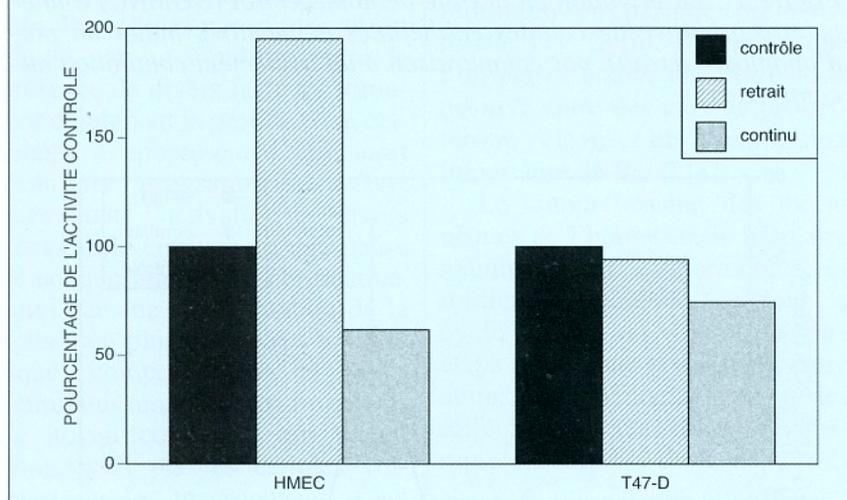
Figure 1 : La privation en acétate de nomégestrol (NOMAC) d'une culture primitive de cellules épithéliales mammaires induit un pic d'apoptose (retrait), par comparaison à un traitement continu ou au contrôle.



**Figure 2 :** Augmentation de l'activité caspase-3 au niveau de culture primaire de cellules épithéliales mammaires *in vitro* après du traitement par l'acétate de nomégestrol (retrait), par rapport aux conditions contrôle, de traitement continu par NOMAC, et dans la condition de blanc (NaCl).



**Figure 3 :** Augmentation du pourcentage de cellules apoptotiques au niveau d'une culture primaire de cellules épithéliales mammaires (HMEC) et de la lignée de cellules de carcinome mammaire T47-D.



Les cellules stromales des seins normaux et des fibroadénomes ne montrent pas d'activité apoptotique significativement différente quel que soit le traitement administré. Par contre, les cellules épithéliales des seins normaux montrent

un taux d'apoptose plus important chez les femmes ayant appliqué le gel à base de NOMAC que dans le groupe placebo (Figure 4). Les cellules épithéliales de fibroadénome ne semblent pas réagir de la même façon : le taux d'apoptose reste

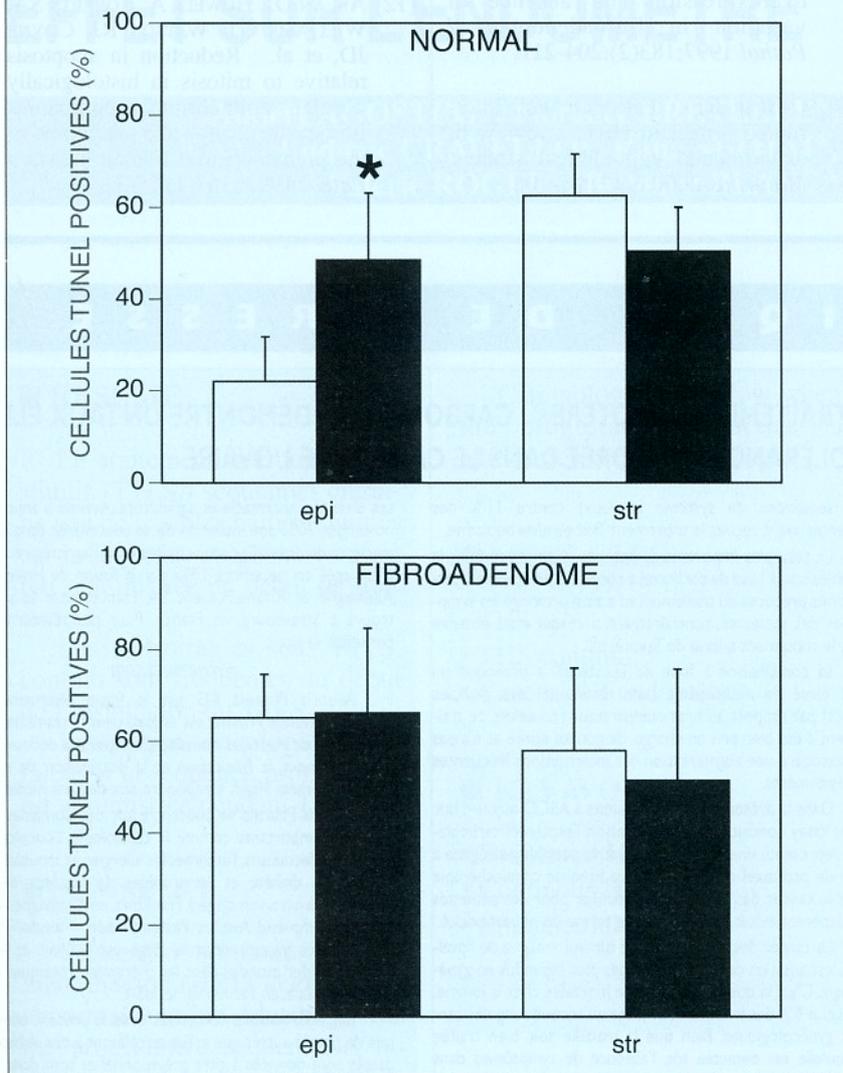
élevé et pratiquement invariable quelque soit le traitement appliqué (Figure 4).

## DISCUSSION

Ce travail démontre que l'arrêt de l'administration d'un progestatif tel l'acétate de nomégestrol à des cellules épithéliales mammaires normales *in vitro* et *in vivo*, induit une augmentation de la mort cellulaire par apoptose. Ce phénomène a été démontré à la fois par la méthode TUNEL et la mesure de l'activité de la caspase-3, principale enzyme impliquée dans l'apoptose. Ce phénomène semble spécifique aux cellules épithéliales mammaires normales, car ni la lignée mammaire cancéreuse T47-D, ni les cellules de fibroadénome ne présentent un accroissement de la mort cellulaire par apoptose, suite à l'administration discontinuée du progestatif. Ces données suggèrent que des lésions mammaires bénignes, comme le fibroadénome, ainsi que les cellules cancéreuses, présentent une altération de la régulation des mécanismes régulant l'apoptose des cellules épithéliales. Ces données pourraient contribuer à expliquer certaines différences fonctionnelles entre les cellules normales, d'une part, et les cellules bénignes et cancéreuses, d'autre part.

Les données présentées ici montrent que l'administration continue du progestatif n'entraîne pas de modification des taux d'apoptose chez les cellules épithéliales mammaires normales. Cette observation est potentiellement importante, car une dysrégulation des taux d'apoptose pourrait constituer une anomalie prédisposant au développement de pathologies mammaires bénignes, précancéreuses et cancéreuses. Nos données suggèrent que l'administration continue d'un progestatif,

**Figure 4 :** Le traitement mammaire percutané par acétate de nomégestrol (NOMAC) avant réduction mammaire (NORMAL) induit une augmentation significative (\*,  $p < 0,05$ ) du pourcentage de cellules épithéliales (epi) apoptotiques (détectées par technique TUNEL) au niveau de seins normaux. Aucune différence des taux d'apoptose n'est observée au niveau des cellules stromales (str) de seins normaux, ni au niveau de cellules épithéliales et stromales de fibroadénomes.



par exemple selon un schéma de type combiné continu dans le cadre de la substitution hormonale postménopausique, pourrait

entraîner un déficit de l'apoptose compensatrice de la prolifération des cellules épithéliales mammaires. Si cette hypothèse se véri-

fie, ce type d'administration de l'hormonothérapie substitutive pourrait entraîner des risques mammaires au long terme. Cependant, cette interprétation doit être tempérée par l'absence de données cliniques spécifiques à ce schéma de substitution hormonale, corroborant ce risque potentiel, et à l'influence d'autres facteurs non examinés ici, comme la matrice extracellulaire environnante et les cellules du stroma avoisinant, comme les fibroblastes, les adipocytes et le lymphocytes.

## CONCLUSION

En conclusion, la privation en NOMAC déclenche *in vitro* et *in vivo* l'apoptose des cellules épithéliales mammaires normales, mais pas des cellules de fibroadénome ou des cellules cancéreuses mammaires. Ce phénomène pourrait expliquer le pic d'apoptose observé au jour 28 du cycle menstruel, dans le décours de la chute du taux sérique de progestérone [4]. L'apoptose dans le sein serait en quelque sorte l'équivalent de la desquamation menstruelle de l'endomètre. En effet, si l'effet prolifératif des oestrogènes seuls reste encore controversé, nos données montrent qu'un taux suffisant de progestérone maintenu pendant une durée suffisante et suivi d'une chute brutale de ce taux, déclenche un pic d'apoptose qui pourrait empêcher l'émergence d'une hyperplasie ou d'un cancer. Cette hypothèse est conforme aux données qui ont montré une réduction des apoptoses par rapport aux mitoses dans le tissu sain avoisinant les lésions fibrokystiques et cancéreuses [12]. ●

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] VOGEL PM, GEORGIADIS NG, FETTER BF, VOGEL FS, MCCARTY KS. : The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104(1):23-34.
- [2] MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, GOMPEL A. : Antiestrogen action of progesterone in breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8 (3): 179-88.
- [3] MASTERS JR, DRIFE JO, SCARISBRICK JJ. : Cyclic Variation of DNA synthesis in human breast epithelium. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(5):1263-5.
- [4] FERGUSON DJ, ANDERSON TJ. : Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual

- cycle in the «resting» human breast. *Br J Cancer* 1981; 44 (2): 177-181.
- [5] HASLAM SZ. : Progesterone effects on deoxyribonucleic acid synthesis in normal mouse mammary glands. *Endocrinology* 1988;122(2):464-470.
- [6] CLINE JM, SODERQVIST G, VON SCHOULTZ E, SKOOG L, VON SCHOULTZ B. : Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174 (1 Pt 1):93-100.
- [7] SABOURIN JC, MARTIN A, BARUCH J, TRUC JB, GOMPEL A, POITOUT P. : bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer* 1994;59(1):1-6.
- [8] FERRIERES G, CUNY M, SIMONY-LAFONTAINE J, JACQUEMIER J, ROULEAU C, GUILLEUX F, et al. : Variation of bcl-2 expression in breast ducts and lobules in relation to plasma progesterone levels: overexpression and absence of variation in fibroadenomas. *J Pathol* 1997;183(2):204-211.
- [9] CASPER RF. : Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. *Maturitas* 2000;34(2):97-108.
- [10] PIKE MC, ROSS RK. : Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids* 2000;65 (10-11):659-64.
- [11] SOULE HD, McGRATH CM. : A simplified method for passage and long-term growth of human mammary epithelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol* 1986;22(1):6-12.
- [12] ALLAN DJ, HOWELL A, ROBERTS SA, WILLIAMS GT, WATSON RJ, COYNE JD, et al. : Reduction in apoptosis relative to mitosis in histologically normal epithelium accompanies fibrocystic change and carcinoma of the premenopausal human breast. *J Pathol* 1992; 167(1):25-32.

**Aventis COMMUNIQUÉ DE PRESSE Aventis**

**UNE ÉTUDE DE PHASE III DU NOUVEAU TRAITEMENT TAXOTÈRE® / CARBOPLATINE DÉMONTRE UN TAUX ÉLEVÉ DE RÉPONSE ET UNE TOLÉRANCE AMÉLIORÉE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE**

Frankfort, Allemagne (13 mai 2001)

Selon une nouvelle étude, l'association de deux médicaments anti-cancer, Taxotère® (docétaxel) et carboplatine paraît être hautement efficace et moins toxique que la combinaison paclitaxel/carboplatine en traitement de première intention d'un cancer des ovaires de stade avancé.

L'étude a montré que la combinaison Taxotère®/carboplatine permet un taux élevé de réponse, lequel est similaire à celui du bras comparateur. Une autre découverte importante a montré que le traitement paclitaxel/carboplatine entraîne un taux plus important de neurotoxicité. L'étude est significative dans le sens où la combinaison paclitaxel/carboplatine a été reconnue comme traitement standard contre le cancer des ovaires dans de nombreux pays.

« Alors que de nets progrès ont été faits ces vingt dernières années dans la prise en charge des cancers gynécologiques, le taux de survie à 5 ans pour ces patientes est encore inférieur à 30 % » explique Paul A. Vasey, Docteur en Médecine, investigateur principal de l'essai SCOTROC (Scottish Randomized trial in Ovarian Cancer) et médecin oncologue à l'Unité des Essais Cliniques et Campagnes de Recherche sur le Cancer, au centre de cancérologie de Beatson, Clinique Ouest de Glasgow. « Les découvertes de notre étude sont fondamentales car un taux élevé de neurotoxicité paclitaxel/carboplatine est une information importante pour les praticiens traitant le cancer des ovaires. »

L'étude — présentée aujourd'hui au 37<sup>e</sup> congrès annuel de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) — incluait 1077 femmes présentant un diagnostic histologique confirmé d'un cancer de l'ovaire et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Les deux groupes traités étaient similaires quant aux facteurs connus de pronostic. Après l'ablation chirurgicale de leur tumeur, les patientes ont été randomisées pour recevoir Taxotère® ou Paclitaxel®, en plus du carboplatine. Ces traitements ont été répétés six fois toutes les trois semaines.

Le groupe Taxotère®/carboplatine a eu un taux de réponse global de 66 % et le groupe Paclitaxel®/carboplatine de 62 %.

Un total de 524 patientes ont été évaluées. 30 % des femmes traitées ayant reçues Paclitaxel®/carboplatine présentaient une neuropathie sévère de type II/III (diminution

des sensations du système nerveux) contre 11 % des patientes ayant reçues le traitement Taxotère®/carboplatine.

Le taux plus important de neurotoxicité produit par la combinaison à base de paclitaxel a conduit à différentes interruptions précoces du traitement et a ainsi prolongé les symptômes des patientes, contrairement à ce qui était observé avec le traitement à base de Taxotère®.

La combinaison à base de Taxotère® a provoqué un taux élevé de neutropénie (une diminution des globules blancs) par rapport au bras comparateur ; toutefois, ce traitement a été bien pris en charge, de courte durée et n'a pas été associé à une augmentation des interruptions fréquentes de traitements.

Dans la présentation des résultats à ASCO aujourd'hui, le Dr Vasey conclut que la combinaison Taxotère®/carboplatine représente une nouvelle alternative possible au régime à base de paclitaxel comme première ligne de chimiothérapie pour le cancer des ovaires, en particulier pour des patientes qui espèrent éviter les effets à long terme de neurotoxicité.

Le cancer des ovaires est une tumeur maligne de l'ovaire. C'est aussi un des carcinomes des plus répandus en gynécologie. C'est la quatrième cause de mortalité chez la femme. Il touche 4 % des femmes et se place au second rang des cancers gynécologiques. Bien que la maladie soit bien traitée lorsqu'elle est détectée tôt, l'absence de symptômes dans son développement précoce signifie que de nombreuses femmes ont largement développé la maladie au moment du diagnostic.

Alors que Taxotère® est couramment indiqué pour le traitement du cancer des ovaires au Japon, Canada et Australie, son indication — pour les cancers gastrique, de la tête et du cou, et de la prostate — est néanmoins en train d'être développée globalement. En 2000, la vente de Taxotère a généré plus de 700 millions d'euros à travers le monde, et représente l'un des vecteurs de croissance d'Aventis Pharma qui fabrique et commercialise ce médicament.

Aventis, (NYSE : AVE) leader mondial dans la pharmacie et l'agriculture, s'engage à améliorer la qualité de vie à travers les découvertes et le développement de produits innovants. En l'an 2000, Aventis a généré un chiffre d'affaires de 22,3 milliards d'euros et employait environ 92 500 personnes dans

ses divisions pharmacie et agriculture. Aventis a annoncé en novembre 2000 son intention de se concentrer dans la pharmacie et de diversifier ses activités dans l'agriculture. Aventis a été créée en décembre 1999 par la fusion de Hoechst AG Allemagne et Rhone-Poulenc SA France, dont le siège se trouve à Strasbourg, en France. Pour plus d'informations, consulter le site :

[www.aventis.com](http://www.aventis.com)

Aventis Pharma AG est la filiale pharmaceutique d'Aventis. Aventis Pharma est engagé dans le traitement et la prévention de maladies humaines, à travers la découverte, le développement, la fabrication et la distribution de médicaments innovants visant à répondre aux besoins médicaux.

Aventis Pharma se concentre sur des domaines thérapeutiques importants comme la cardiologie, l'oncologie, les maladies infectieuses, l'arthrite, les allergies et troubles respiratoires, le diabète et les troubles du système nerveux. Aventis Pharma a son siège à Frankfort, en Allemagne. Aventis Pharma comprend Aventis Pasteur, leader mondial dans le domaine des vaccins dont le siège est à Lyon, et Aventis Behring, leader mondial dans les thérapies protéiques basé à King of Prussia, en Pennsylvanie, USA.

Les informations contenues dans le présent communiqué de presse autres que celles se référant à des événements passés sont données à titre prévisionnel et sont donc exposées à des risques et incertitudes. Les résultats peuvent varier considérablement en fonction de différents facteurs, tels que la disponibilité des ressources, le calendrier et les contraintes imposées par les autorités de régulation, l'intensité de la concurrence, la survenance de litiges et l'efficacité de la protection des brevets. Des informations complémentaires concernant les risques et les incertitudes sont fournies dans le dernier rapport annuel d'Aventis enregistré auprès de la Commission des Opérations de Bourse et sur le formulaire 20-F, enregistré auprès de la Securities and Exchange Commission.

**Contacts : Service de presse Taxotère®  
GCI Moreau & Associés  
Tél : 01 49 70 43 00  
Isabelle Lueder : [ilueder@gcma.com](mailto:ilueder@gcma.com)**