

Une arme à double tranchant

Dans un article récent paru dans *Nature Cell Biology*, l'équipe du docteur Cédric Blanpain, de l'Université libre de Bruxelles, fait part de sa découverte de nouvelles propriétés caractéristiques de certaines cellules souches adultes en réponse aux dommages occasionnés à leur ADN. Une avancée dans l'élucidation des mécanismes de la cancérisation et du vieillissement.

La plupart des tissus adultes contiennent des cellules souches (SCs) qui assurent le renouvellement des cellules mortes ou endommagées et la réparation des tissus de l'organisme après lésion. Une de leurs caractéristiques est de résider et de se diviser durant de longues périodes au sein de leur tissu d'appartenance, ce qui les expose à un risque important d'accumulation de mutations susceptibles de mener au développement de cancers ou au vieillissement. On connaît cependant très peu la manière dont elles répondent *in vivo*, dans leur niche naturelle, aux dommages occasionnés à leur ADN. Quelles sont les conséquences fonctionnelles de tels dommages sur les cellules souches et quels mécanismes moléculaires ces dernières mettent-elles en œuvre quand elles y sont exposées? Voilà les questions clés sur lesquelles s'est penchée récemment une équipe de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM) de l'Université libre de Bruxelles (ULB).

Les chercheurs se sont concentrés sur les cellules souches résidant dans une région spécialisée du follicule pileux appelée, en anglais, le «bulge». Cette population est très bien caractérisée et constitue un réservoir de cellules souches multipotentes capables de se différencier pour donner naissance à l'ensemble des lignées cellulaires de l'épiderme. De tous les dommages à l'ADN, ceux dont les caractéristiques sont les mieux connues sont les cassures double brin. Aussi le groupe du docteur Cédric Blanpain, chercheur qualifié au FNRS, a-t-il étudié, chez la souris, l'effet de ces dommages, induits par radiations ionisantes, sur la réponse des SCs du follicule pileux.

Arrêt prématuré

On sait qu'il existe chez toutes les cellules eucaryotes un mécanisme puissant, très conservé au cours de l'évolution, qui détecte les dommages à l'ADN, en avertit la cellule, répare les lésions afin d'assurer l'intégrité du génome et, si les dommages sont trop étendus, conduit la cellule soit à la mort cellulaire programmée (apoptose), soit à l'arrêt définitif du cycle cellulaire (sénescence), soit encore à l'induction de sa différenciation prématurée. «Des mutations au niveau des gènes contrôlant les étapes de la réponse cellulaire aux dommages occasionnés à l'ADN ont été associées à différentes pathologies humaines, comme une accélération du vieillissement, des maladies neurodégénératives et le cancer», précise Cédric Blanpain.

Les chercheurs de son groupe ont exposé à des radiations ionisantes des souris âgées de sept semaines, au moment où les cellules souches du bulge sont très peu prolifératives ou encore quiescentes. L'accumulation de dommages à l'ADN se traduit par un profond arrêt du cycle cellulaire, durant 96 heures, dans toutes les cellules de l'épiderme, y compris les SCs du bulge. A des temps précoces après irradiation, ces dernières commencèrent à mourir, mais dans une moindre mesure cependant que les autres cellules de l'épiderme. En outre, à partir de 12 heures après l'accumulation de dommages à l'ADN, le taux d'apoptose diminua drastiquement dans la population de SCs, au point de devenir indétectable après 24 heures. En revanche, la mort cellulaire se maintint durant plusieurs jours au sein de la population des cellules différenciées de l'épiderme.

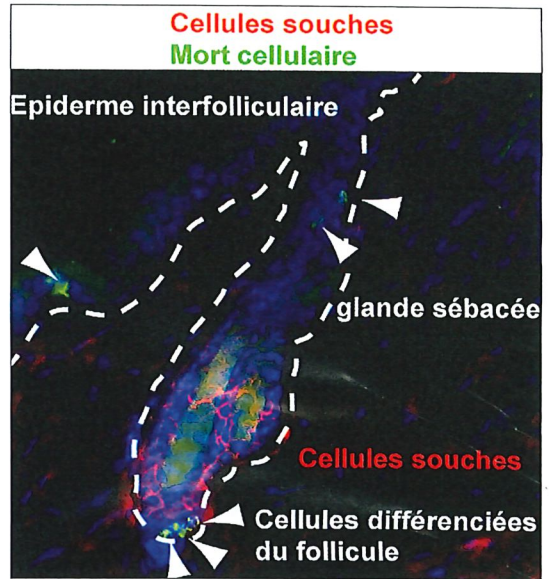
Pourquoi donc cet arrêt prématuré de l'apoptose chez les cellules

souches adultes du follicule pileux? Fallait-il incriminer des facteurs génétiques dans la mesure où l'on sait que, selon leur lignée, les souris manifestent des différences de sensibilité aux radiations ionisantes. Pour répondre à cette question, plusieurs lignées furent étudiées. Aucun écart significatif ne fut observé entre elles dans la réponse des SCs du bulge 7 et 24 heures après l'irradiation. La composante génétique de la lignée murine était donc sans influence sur la résistance de ces cellules souches à l'apoptose.

Depuis longtemps, il est acquis que la sensibilité des cellules aux dommages causés à leur ADN est corrélée avec leur taux de prolifération. Dès lors, plus celui-ci est élevé, plus les cellules sont sensibles aux radiations ionisantes. D'où la possibilité que la quiescence des SCs du bulge durant la période de repos du cycle de renouvellement du poil puisse expliquer l'arrêt précoce de l'apoptose. «Les SCs du bulge prolifèrent activement durant la phase de régénération du poil, indique Cédric Blanpain. Nous avons irradié des souris pendant cette période. Comme les autres cellules de l'épiderme, les cellules souches entrèrent en arrêt du cycle cellulaire, mais, une fois encore, se montrèrent profondément résistantes à l'apoptose. De surcroît, nous les avons soumises à un traitement de cinq jours à base de 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) afin de stimuler leur prolifération avant de les irradier. L'arrêt précoce du processus de mort cellulaire ne fut pas inhibé pour autant.» Bref, l'explication postulant un effet de la quiescence des SCs sur l'arrêt de l'apoptose n'était pas la bonne non plus.

Sénescence, différenciation, migration

Troisième possibilité: plutôt que de se soumettre à l'apoptose, les SCs du bulge deviendraient sénescentes, préservant ainsi de façon temporaire l'architecture de l'épiderme. Comme l'a démontré un faisceau d'observations expérimentales, cette piste a abouti, elle aussi, dans un cul-de-sac. Par exemple, après irradiation, les cellules souches du bulge ne dévoilèrent aucune élévation de l'activité de la β -galactosidase, enzyme dont l'activité spécifique est associée à la sénescence. De même, leur régénération ne fut nullement compromise par les radiations ionisantes, comme permit de le conclure l'accroissement normal du pourcentage de follicule pileux en phase de maturation quelques semaines après irradiation. Par ailleurs, les chercheurs activèrent la prolifération des cellules de l'épiderme par un traitement à base de TPA. Que constatèrent-ils? Que



Cellules souches1 - Les cellules souches du follicule pileux (rouge) sont très résistantes à la mort cellulaire (vert) en réponse aux dommages de l'ADN.

les SCs du bulge des souris contrôles et des souris irradiées incorporaient de manière similaire la bromodeoxyuridine, nucléoside synthétique utilisé pour détecter les cellules en prolifération dans un tissu vivant. Autrement dit, l'administration ponctuelle d'un rayonnement ionisant ne réduisait pas les capacités des cellules souches du bulge de proliférer en réponse à des signaux inducteurs de la mitose. «Mieux encore, l'administration répétée de radiations ionisantes pendant trois ou dix semaines consécutives ne réduisit pas non plus l'aptitude des SCs à proliférer naturellement ou après avoir été stimulées au moyen de TPA», rapporte Cédric Blanpain. La sénescence n'est donc pas la voie suivie par ces cellules souches en réponse aux dommages occasionnés à leur ADN.

Étaient-elles alors au centre d'un phénomène de différenciation prématurée analogue à celui mis récemment en évidence chez les cellules souches des mélanocytes lorsque leur ADN a essuyé des dommages identiques? La question était d'autant plus fondée que les unes et les autres partagent la même localisation. La réponse fut néanmoins à nouveau négative, suggérant que les propriétés intrinsèques des SCs d'un tissu spécifique revêtent plus d'importance que celles de leur environnement dans le contrôle de leur réponse fonctionnelle aux dommages causés à leur ADN.

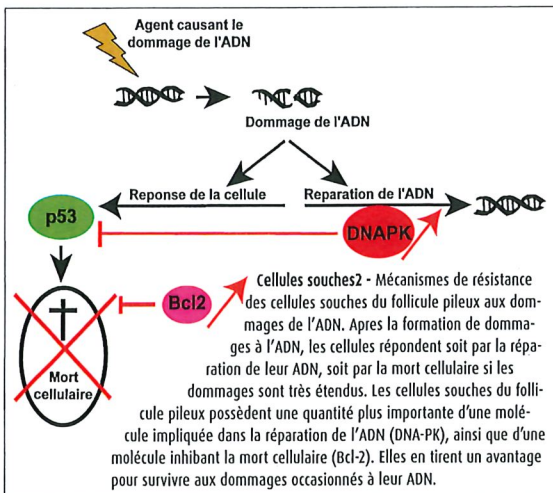
Enfin, les chercheurs ont entrepris de déterminer si la résistance à l'apoptose était la résultante d'une perte de l'expression de la protéine CD34, marqueur membranaire des cellules du bulge, et, en conséquence, de la migration des cellules souches du bulge en dehors de leur niche vers le compartiment plus différencié. Hypothèse démentie une fois encore.

Bcl-2 et P53

Devant l'échec de toutes les tentatives d'explication susmentionnées, le groupe de Cédric Blanpain, au sein duquel Panagiota Sotiropoulou et

Aurélien Candi, premiers auteurs de l'article paru dans *Nature Cell Biology*, jouèrent un rôle majeur; s'interrogea sur la réalité des dommages à l'ADN qu'étaient censées avoir subies les SCs du follicule pileux. Cette fois, la réponse fut toutefois résolument affirmative, dans la mesure où ces cellules actives normalement - c'est-à-dire comme les autres cellules de l'épiderme - l'expression de p53, gène suppresseur de tumeur communément appelé le «gardien du génome» - son rôle est d'induire l'expression de facteurs stimulant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

«Nous avons alors pensé que la cause de la résistance des cellules souches du bulge à l'apoptose était peut-être qu'elles exprimaient plus de facteurs anti-apoptotiques que les autres cellules de l'épiderme», explique Cédric Blanpain. En effet, la mort cellulaire programmée se situe au cœur d'une interaction entre facteurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques. Parmi ces derniers, l'un des mieux connus est la protéine Bcl-2, dont le gène est situé sur le chromosome 18. Or qu'observèrent les biologistes de l'IRIBHM? Précisément que les SCs du bulge exprimaient Bcl-2 de façon significativement plus élevée que ne le faisaient les autres cellules épidermiques. Aussi, dans la foulée, étudièrent-ils les conséquences fonctionnelles de radiations ionisantes chez des souris transgéniques déficientes en Bcl-2. Résultat: une plus grande sensibilité des cellules souches du bulge à la mort cellulaire programmée. «Une conclusion s'imposait, dit Cédric Blanpain: de plus hauts niveaux de Bcl-2 sont en partie responsables de la résistance de ces cellules à l'apoptose induite par les dommages occasionnés à leur ADN. Cela explique notamment pourquoi la mort cellulaire est moins massive chez les SCs que chez les autres cellules de l'épiderme dans les premiers temps après l'irradiation, mais pas la séquence temporelle qui aboutit à l'arrêt précoce de l'apoptose.»





Aurélie Candi, Cédric Blanpain et Panagiota Sotiropoulou de l'ULB.

Un autre mécanisme devait donc intervenir, en sus. Lequel? Une possibilité envisagée par les chercheurs de l'ULB était que l'activation du gène p53 après l'irradiation fût plus transitoire dans les SCs du bulge. Tel était bien le cas. De fait, l'abondance de p53, initialement « normale » en réponse aux dommages causés à leur ADN, y déclinait plus rapidement pour devenir à peine détectable 24 heures après l'irradiation, alors que la protéine continuait à être fortement exprimée dans les autres cellules différenciées de l'épiderme. Encore fallait-il prouver que ce phénomène contribuait réellement à la résistance de cellules souches du bulge à l'apoptose. Pour ce faire, les chercheurs eurent recours à un modèle de souris transgéniques qui leur permit d'augmenter artificiellement l'abondance de p53 dans les cellules souches du follicule pileux. Dans ces conditions, les SCs du bulge continuaient à mourir au-delà de 24 heures après l'irradiation, à l'image des autres cellules épidermiques, et, qui plus est, selon le même schéma temporel que ces dernières.

Entre réparation et erreurs

Restait à trouver l'origine de la chute rapide de l'expression de p53 dans les cellules souches du follicule pileux des souris normales (non génétiquement modifiées) dont l'ADN avait subi des cassures double brin. Comme des boucles de rétrocontrôle négatif sont présentes dans la quasi-totalité des systèmes biologiques, une possibilité eût été l'intervention, au niveau des SCs concernées, d'une telle boucle, qui se serait révélée très active. « Nous n'avons pu dégager aucun argument en ce sens, mais cela n'exclut pas pour autant qu'un tel phénomène puisse éventuellement avoir cours », indique le responsable du groupe de recherche.

Une autre hypothèse explicative du fait que l'activation de p53 est de beaucoup plus courte durée dans les cellules souches du follicule pileux serait que les lésions de leur ADN sont réparées plus rapidement que celles des autres cellules épidermiques. Et c'est bien ce qui se produit. Afin de le vérifier, les chercheurs de l'IRIBHM ont évalué par immunofluorescence l'expression de γ -H2AX à différents moments après l'irradiation des souris, le taux de cette protéine étant corrélé avec la persistance de cassures double brin non réparées. Il apparaît que les foyers de γ -H2AX disparaissaient plus vite dans les SCs du bulge que dans les autres cellules de l'épiderme, accréditant ainsi l'hypothèse émise.

Deux mécanismes président à la réparation des cassures double brin: la recombinaison homologue (HR), qui s'avère très fidèle mais ne peut s'opérer que quand les chromosomes sont appariés en mitose, et la jonction des terminaisons non homologues (NHEJ), qui est sujette aux erreurs. La majorité des cellules en phase de quiescence voient les cassures double brin de leur ADN réparées par NHEJ. Or la plupart des cellules de l'épiderme sont le plus souvent quiescentes.

Plusieurs essais indépendants ont permis au groupe de Cédric Blanpain de montrer que l'activité de ce mécanisme de NHEJ était particulièrement soutenue dans les SCs du bulge après irradiation des souris et qu'elle était associée à un niveau d'expression élevé de DNA-PK, une des protéines clés de cette voie de réparation.

Afin de déterminer si le plus haut niveau d'activation de DNA-PK dans ces cellules était bien responsable de la réparation plus rapide de leur ADN et, de façon subséquente, de leur plus grande résistance à l'apoptose, les chercheurs de l'ULB ont administré des radiations ionisantes à des souris transgéniques qui portent une mutation ponctuelle du gène codant pour DNA-PK. « Cette mutation induit une diminution d'environ 50% de l'activité de la protéine et une augmentation de l'apoptose », rapporte Cédric Blanpain. Par comparaison avec les souris contrôles, les souris transgéniques manifestaient une carence dans la réparation de leur ADN au niveau des cellules souches du bulge, lesquelles abritaient de nombreux foyers de γ -H2AX vingt-quatre heures après l'irradiation. La présence de lésions de l'ADN non réparées dans les SCs s'accompagnait d'une expression soutenue de p53 et d'un accroissement de l'apoptose. »

Quelles perspectives?

En langage imagé, nous pourrions dire que les cellules souches du follicule pileux « veulent survivre à tout prix ». Elles y arrivent d'ailleurs très bien, mais à l'aide d'un mécanisme de réparation de l'ADN propice aux erreurs. À long terme, le risque d'accumulation de mutations dans ces cellules est non négligeable. L'arme est donc à double tranchant, dans la mesure où un bénéfice immédiat (la survie de la cellule) peut se réaliser aux dépens de la maintenance de l'intégrité génomique à long terme. En d'autres mots, l'accumulation de mutations pourrait favoriser l'apparition de cancers et le vieillissement. « Quand on pense à l'évolution, ce mécanisme de protection des cellules souches a beaucoup de sens, souligne Panagiota Sotiropoulou, premier auteur de l'article publié dans *Nature Cell Biology*. Il y a plusieurs centaines d'années, le vieillissement et le cancer ne représentaient pas un problème de survie pour l'homme, son espérance de vie ne dépassant pas 30 ans. Il était bien plus important de protéger les cellules souches de la mort cellulaire que d'éviter de nouvelles mutations dans leurs génomes. »

À la suite de la découverte des chercheurs de l'IRIBHM, se posent plusieurs questions primordiales. La première est de savoir si, comme on le pressent, la résistance des cellules souches du follicule pileux à l'apoptose est effectivement une cause de cancérisation. « Nous travaillons actuellement sur le sujet », précise Cédric Blanpain. Et pour autant que, ayant accumulé des mutations, les SCs du bulge aient pour possible destin de devenir des cellules souches cancéreuses, celles-ci conservent-elles les mêmes facultés de résistance à la mort cellulaire que les « cellules de départ », ce qui pourrait

peut-être expliquer en partie le relatif échec des traitements anticancéreux classiques (radiothérapie, chimiothérapie) dont le principe consiste à provoquer des dommages à l'ADN? « Théoriquement, on pourrait alors tenter d'inhiber la résistance à l'apoptose chez les cellules souches cancéreuses dans le but d'améliorer l'efficacité des thérapies anticancéreuses », considère Cédric Blanpain.

Autre point essentiel: dans quelle mesure le mécanisme de réparation de l'ADN et de résistance à la mort cellulaire mis en lumière chez les SCs du follicule pileux est-il partagé par d'autres types de cellules souches adultes, que ce soit au niveau de la peau ou au niveau d'autres tissus? En fait, il semble que ces cellules, selon leur nature, développent des stratégies différentes pour répondre aux lésions de leur ADN. Ainsi, les SCs de l'intestin meurent massivement après irradiation, tandis que, dans les mêmes circonstances, les cellules souches du

mélanocyte se différencient prématurément au sein de leur niche. « Si l'on s'aventure à la lisière de la science-fiction, on pourrait imaginer, par exemple, d'augmenter l'expression de la protéine Bcl-2 dans l'intestin pour en protéger les cellules souches lorsqu'on traite un patient par radiothérapie ou chimiothérapie pour le cancer d'un autre organe », confie notre interlocuteur.

Cela étant, les résultats préliminaires (non encore publiés) de plusieurs équipes semblent indiquer que le mécanisme décrit par les biologistes de l'ULB chez les SCs du bulge ne serait pas isolé, mais commun à d'autres cellules

les souches adultes. L'élucidation des mécanismes de la cancérisation et du vieillissement se poursuit...

Michel Cerfontaine

1. Panagiota A Sotiropoulou, Aurélie Candi, Guilhem Mascré, Sarah De Clercq, Khalil Kass Youssef, Gaëlle Lapouge, Ellen Dahl, Claudio Semeraro, Geertrui Denecker, Jean-Christophe Marine et Cédric Blanpain, *Bcl-2 and accelerated DNA repair mediates resistance of hair follicle bulge stem cells to DNA-damage-induced cell death*, *Nature Cell Biology*, 2010 DOI: 10.1038/ncb2059.

**30 comp. P.P. 130,59 €
100 comp. P.P. 339,96 €
Remboursé en catégorie A1**

Donnez-lui toutes les chances dès le premier jour

PROTECTION UNIQUE CONTRE LES RÉCIDIVES À DISTANCE PRÉCOCES

Dénomination du médicament: Femara 25 mg comprimés pelliculés.

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de létrozole.

Pour la liste complète des excipients, voir la notice complète. Indications thérapeutiques: Traitement adjuvant chez les femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs, extension du traitement adjuvant et ayant déjà reçu une thérapie adjuvante standard par tamoxifène pendant 5 ans. Traitement de première ligne chez les femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein avancé hormono-dépendant. Traitement du cancer du sein avancé chez les femmes présentant un état post-ménopausé naturel ou artificiellement induit, après une récidive ou une progression de la maladie, et ayant déjà été traitées par des anti-œstrogènes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes ayant un cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs.

Posologie et mode d'administration: Adultes et patientes âgées: La dose recommandée de femara est de 25 mg une fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patientes âgées. Dans le cadre du traitement adjuvant, on recommande de poursuivre le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à la survenue d'une récidive de la tumeur. Dans le cadre du traitement adjuvant, on dispose d'une expérience clinique de 2 ans (la durée médiane du traitement était de 23 mois). Dans le cadre d'une extension du traitement adjuvant, on dispose d'une expérience clinique de 4 ans (durée médiane du traitement). Chez les patientes ayant une maladie avancée ou métastatique, il faut poursuivre le traitement par Femara jusqu'à ce que la progression de la tumeur soit évidente.

Enfants: Sans objet. **Patientes ayant une insuffisance hépatique sévère:** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Les données disponibles sont insuffisantes dans les cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (voir notice complète).

Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients. État endocrinien prémenopausé; grossesse; allaitement (voir notice complète).

Effets indésirables: Au cours de toutes les études cliniques évaluant le traitement de première ligne et de seconde ligne en cas de cancer du sein avancé et le traitement adjuvant en cas de cancer du sein précoce, Femara était généralement bien tolérée. Jusqu'à environ 60% des patientes traitées par Femara dans le cadre de métrastases, jusqu'à environ 70-75% des patientes recevant un traitement adjuvant (tant dans le bras Femara que dans le bras tamoxifène) et jusqu'à environ 40% des patientes recevant une extension du traitement adjuvant (tant dans le bras Femara que dans le bras placebo) ont présenté des réactions indésirables. De manière générale, les réactions indésirables observées sont principalement de nature légère ou modérée. La plupart des réactions indésirables peuvent être attribuées aux conséquences pharmacologiques normales d'une privation en œstrogènes (par ex. bouffées de chaleur). Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors des études cliniques étaient des bouffées de chaleur, des arthralgies, des nausées et une fatigue. De nombreuses réactions indésirables peuvent être attribuées aux conséquences pharmacologiques normales d'une privation en œstrogènes (par ex. bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et hémorragies vaginales). Après un traitement adjuvant standard par tamoxifène, sur base d'un suivi médian de 28 mois, la fréquence des effets indésirables suivants était significativement plus élevée dans le groupe Femara que dans le groupe placebo, indépendamment d'un lien de causalité avec le traitement: bouffées de chaleur 60,3 % contre 52,6 %, arthralgie/arthrite 19,7 % contre 26,8 % et myalgies 15,8 % contre 8,9 %. La majorité de ces effets indésirables étaient observés durant la première année du traitement. Chez les patientes du bras placebo passées à un traitement par Femara, on observait un profil similaire d'effets généraux. A tout moment après la randomisation, l'incidence de l'ostéoporose et des fractures osseuses était plus élevée chez les patientes ayant reçu le placebo (respectivement 12,3 % contre 7,4 % et 10,9 % contre 7,1 %). Chez les patientes passées à un traitement par Femara, à tout moment après ce passage, on a rapporté la survenue d'une ostéoporose nouvellement diagnostiquée et de fractures chez respectivement 3,6 % et 5,1 % des patientes. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, indépendamment d'un lien de causalité avec le traitement, à tout moment après la randomisation, les effets indésirables suivants survenaient respectivement dans les groupes Femara et tamoxifène: incidents thrombotiques (1,5 % contre 1,2 %, P=0,001), sécheresse vaginale (0,8 % contre 0,8 %), infarctus du myocarde (0,7 % contre 0,4 %), et insuffisance cardiaque (0,9 % contre 0,4 %, P=0,006). Les réactions indésirables suivantes, décrites ci-dessous, ont été rapportées avec Femara lors des études cliniques et au cours de l'expérience post-marketing (les réactions indésirables sont classées par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante: Très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$; $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$; $< 1/10000$; très rare $< 1/10000$, y compris cas isolés). Infections et infestations Peu fréquent: Infection des voies urinaires; Tumeurs bénignes, malignes et pré-malignes (incl. le myxome); Polypose Peu fréquent; Douleur tumorale (non applicable dans le cadre d'un traitement adjuvant et d'une extension du traitement adjuvant) Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique Peu fréquent: Leucopénie; Troubles du système hémostatique de la nutrition Fréquent: Anorexie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie Peu fréquent; Déséquilibre généralisé Affections psychiatriques Fréquent: Dépression Peu fréquent; Anxiété induite par une nouvelle situation Affections du système nerveux Fréquent: Céphalées, vertiges Peu fréquent; Somnolence, insomnie, altération de la mémoire, dysthésies incluant des parasthésies, une hyposthésie, troubles du goût, accident vasculaire cérébral Affections oculaires Peu fréquent: Cataracte; Irritation oculaire, vision trouble Affections cardiaques Peu fréquent: Palpitations, tachycardie Affections vasculaires Peu fréquent: Thrombophilie incluant une thrombophilie superficielle et profonde, hypertension, incidents cardiaques ischémiques Rare: Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus vasculaire cérébral Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent: Dyspnée, toux Affections gastro-intestinales Fréquent: Nausées, vomissements, dyspepsie, constipation, diarrhée Peu fréquent; Douleur abdominale, stomacale; Régurgitations buccales Affections hépatobiliaires Peu fréquent: Fréquence indéterminée: Augmentation des taux d'enzymes hépatiques; Hépatite Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent: Transpiration accrue Fréquent: Alopecie, éruption cutanée incluant une éruption érythémateuse, maculo-papuleuse, pruritiforme et vésiculaire Peu fréquent; Prurit, sécheresse cutanée, urticaire Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique, angio-œdème, œdème érythémateux toxique, érythème multiforme Affections musculaires-squelettiques et systémiques Très fréquent: Arthralgies Fréquent: Myalgies, douleur osseuse, ostéoporose, fractures osseuses Peu fréquent: Arthrite Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent: Augmentation de la fréquence des mictions (pollakiurie) Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent: Hémorragies vaginales, leucorrhées, sécheresse vaginale, douleur au niveau des seins Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: Bouffées de chaleur, fatigue incluant une asthénie Fréquent: Mâles, œdème périphérique Peu fréquent: Pyrexie, sécheresse des muqueuses, soif Investigations Fréquent: Prise de poids Peu fréquent: Perte de poids Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché: Novartis Pharma SA, Médiaalan 40 bus I • 1800 Vilvoorde, BE182926. Date de mise à jour du texte: Avril 2007.

NOVARTIS ONCOLOGY

Novartis Pharma • Médiaalan 40 bus I • 1800 Vilvoorde
FEM-06-02/10-6121 02/10

START WITH femara (létrozole) START STRONG