

D^{re} Sylvie Demers

*autrice d'*Hormones au féminin**

**Prévenir et traiter
le cancer du sein**

**Le pouvoir
des hormones
féminines**

Chapitre 1

LES ESTROGÈNES ET LE CANCER DU SEIN : QUE DISENT LES ÉTUDES ?

Au cours de votre lecture, vous constaterez que, dans le discours actuel, plusieurs choses clochent concernant le rôle des estrogènes dans le cancer du sein. En fouillant plus à fond, vous vous direz : « Le discours officiel n'est pas logique ; les faits vont dans le sens contraire. »

La science a-t-elle démontré que les estrogènes augmentent le risque de cancer du sein ? La réponse est clairement non.

Mais, au fait, qu'est-ce que la science ?

La science débute avec l'observation qui amène le chercheur à se poser des questions (hypothèses) et à vouloir y trouver des réponses par l'expérimentation.

Il existe de nombreuses ressemblances entre un véritable chercheur en médecine expérimentale et un enquêteur d'élite aux affaires criminelles. Le même souci du détail. La même rigueur. Le même esprit d'observation et d'analyse pour tenter de résoudre une énigme.

Bien que, au cours de la démarche scientifique ou de l'enquête criminelle, certaines données valent beaucoup plus que d'autres (p. ex. : une étude d'envergure randomisée avec placebo en médecine, ou la preuve de l'ADN en criminologie), il ne faut exclure aucune autre étude ou aucun autre fait : il se peut qu'une simple donnée vienne complètement changer le portrait et nous faire envisager une autre théorie.

Les remises en question, l'esprit d'analyse (savoir raisonner) et la reproductibilité des résultats sont au cœur de la démarche scientifique.

Pourquoi est-ce que je vous parle de cela ? Parce que je vous demande de m'accompagner dans notre enquête qui porte sur le cancer du sein afin d'accumuler les preuves permettant soit d'accuser les estrogènes, soit de les innocenter.

Dans cette enquête, comme je l'ai annoncé en introduction, j'intégrerai quelques personnages fictifs qui rendront nos discussions plus agréables et dynamiques.

Parmi ceux-ci, Amélie et Priya, deux résidentes en médecine de famille qui suivent à mes côtés un stage de trois mois en santé hormonale et métabolique, les deux dernières semaines du stage étant réservées au cancer du sein.

Il n'existe pas actuellement un tel stage en santé hormonale et métabolique. J'espère que cela se fera d'ici quelques années. Il s'agit d'un besoin criant en médecine.

LES TAUX D'HORMONES FÉMININES ET LE CANCER DU SEIN

Quel est le rapport entre le taux d'hormones féminines et le cancer du sein ? Voilà une question essentielle, car on souligne rarement la simple donnée épidémiologique* suivante sur le cancer du sein, pourtant d'une grande importance :

L'extrême majorité des cancers du sein, soit environ 95 %, survient après l'âge de 40 ans, et environ 78 % après l'âge de 50 ans.

Amélie

Ainsi, les cancers du sein surviennent davantage chez des femmes de plus de 40 ans – période pendant laquelle elles produisent de moins en moins d'estrogènes et de progestérone.

Et, en réalité, ils surviennent surtout à la ménopause, en pleine carence d'estrogènes.

Ma réponse : En effet, cette donnée ne milite pas en faveur d'un rôle cancérigène des estrogènes dans le cancer du sein.

Connaissez-vous, Amélie, les taux d'hormones féminines (estradiol et progestérone) qu'ont les femmes avant et à la ménopause ?

Amélie

Oui, j'ai lu vos notes de cours et j'ai été estomaquée. Voici ce que vous avez écrit :

« Avant la ménopause, les taux d'hormones féminines varient beaucoup, alors qu'ils sont relativement stables à la ménopause. Lors des cycles menstruels normaux, si on fait une moyenne des taux hormonaux, on observe un taux moyen de 350-400 pmol/L pour l'estradiol et de 20 nmol/L pour la progestérone. À la ménopause, ces taux chutent dramatiquement : en moyenne 20 pmol/L pour l'estradiol et 1 nmol/L pour la progestérone, soit des taux 20 fois moins élevés. »

Incrovable !

Ma réponse : En effet, Amélie. La majorité des cancers du sein surviennent à la ménopause (~ 78 %), alors que les femmes ont environ 20 fois moins d'hormones féminines.

* L'épidémiologie est basée sur l'observation de différentes données concernant les maladies dans les populations. Elle sert de fondement à la santé publique.

Avant d'aller plus loin, définissons ce que j'entends par « **hormones féminines** ». Ce terme fait référence aux hormones qui participent à la féminisation d'un être humain. Lors de la puberté chez les filles, leurs ovaires se mettent à produire des quantités importantes d'hormones féminines (ainsi que des androgènes, mais dans une bien moindre mesure que les garçons).

Les hormones féminines sont de deux types : les estrogènes et la progestérone. Parmi les estrogènes, l'estradiol-17 β est de très loin le plus important, tandis qu'il n'y a qu'une seule progestérone.

Ces hormones agissent sur tous les systèmes : nerveux, cardiovasculaire, digestif, osseux, musculaire, articulaire, urogénital, cutané, immunitaire, endocrinien, etc., et sont d'une grande importance pour la santé et le bien-être.

LES HORMONES SEXUELLES SELON LE SEXE

Les femmes et les hommes ont les mêmes hormones sexuelles : des estrogènes, de la progestérone et des androgènes*. Ce qui diffère chez les deux sexes, c'est le taux respectif de ces hormones.

Les estrogènes et la progestérone sont des hormones féminines : à certains taux, ils sont responsables de la féminisation des êtres humains, alors que les androgènes sont des hormones masculines : à certains taux, ils sont responsables de la masculinisation des êtres humains. Alors que, chez l'humain, le principal estrogène est l'estradiol-17 β , le principal androgène est la testostérone.

Avant la ménopause, les femmes ont environ quatre fois plus d'estradiol (moyenne de 350-400 pmol/L) et dix fois plus de progestérone (environ 20 nmol/L) que les hommes, tandis que les hommes ont environ dix fois plus de testostérone (environ 18 nmol/L) que les femmes.

À la ménopause, les femmes ont moins d'hormones féminines que les hommes (taux d'estradiol moyen de 20 pmol/L et de progestérone d'environ 1 nmol/L).

Un autre cas de figure qui nous aide à bien comprendre le phénomène de fluctuation des taux d'hormones est la grossesse. Le taux d'estradiol d'une de mes patientes, deux jours avant d'accoucher d'un bébé garçon, était de 61 580 pmol/L et son taux de progestérone, de 544 nmol/L. Comme on peut le constater, ces taux d'hormones féminines sont extrêmement élevés. Or, la grossesse est généralement considérée comme un état protecteur du cancer du sein¹.

Dans une étude réalisée auprès de femmes en fin de grossesse, enceintes d'un seul fœtus, le taux d'estradiol médian était de 83 875 pmol/L², soit 200 fois plus élevé que le taux moyen rencontré lors des cycles menstruels et 4000 fois plus élevé qu'à la ménopause.

* Les estrogènes comprennent l'estradiol-17 β , l'estrone et l'estriol, tandis que les androgènes comprennent la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione, la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT).

Et on viendrait nous dire que l'estradiol serait cancérigène ! Quel non-sens !

Le pic de dépistage du cancer du sein se situe vers l'âge de 62 ans, alors que les femmes ont un taux d'estradiol très bas (taux moyen : 20 pmol/L)³. Leur taux d'estradiol est même environ cinq fois moins élevé que celui des hommes de leur âge.

Amélie

En d'autres mots, les études épidémiologiques indiquent clairement qu'un taux d'estradiol élevé protège contre le cancer du sein, et qu'un taux faible l'augmente.

Ma réponse : Tout à fait.

Cela dit, même si les études épidémiologiques montrent une association évidente entre un taux d'estradiol élevé et une diminution du risque de cancer du sein, et vice versa, elles ne prouvent pas l'effet protecteur de l'estradiol dans le cancer du sein.

En science, ce type d'études ne suggère que des hypothèses : nous ne savons pas si la relation entre le taux d'estradiol et le cancer du sein en est une de cause à effet.

Prenons le cas de la vitamine D. Maintes et maintes études épidémiologiques ont conclu que les personnes ayant un taux de vitamine D faible ont davantage de problèmes de santé. Cependant, nous savons maintenant que, pour la majorité des personnes, ce n'est pas un taux sanguin de vitamine D faible qui est responsable du ou des problèmes de santé, mais plutôt l'obésité (ou le surplus de gras). En fait, la vitamine D étant liposoluble (qui se dissout dans le gras), elle s'accumule dans le gras, entraînant de facto un taux de vitamine D plus faible au niveau sanguin chez les personnes en surplus de poids. Donc, la solution est d'abord et avant tout la perte de poids, et non pas la prise de suppléments de vitamine D. En réalité, dans nos sociétés, le déficit en vitamine D est plutôt rare. J'en ai expliqué les raisons dans mon livre *Le mythe de la vitamine D : Rétablir la vérité sur les hormones**. (D'ailleurs, lorsqu'on perd du poids, le taux de vitamine D augmente tout naturellement.)

Pour vérifier s'il y a un lien de cause à effet entre le taux de vitamine D et la santé, ou, dans le cas qui nous occupe, entre les estrogènes et le cancer du sein, il faut faire des études cliniques contrôlées, c'est-à-dire des études randomisées (femmes choisies au hasard) avec placebo (certaines d'elles reçoivent un médicament contenant les estrogènes et un nombre équivalent, un médicament de même apparence mais sans les estrogènes).

Dans le cas de la vitamine D, plusieurs études cliniques contrôlées ont été réalisées depuis une quinzaine d'années, et elles sont pratiquement toutes négatives : elles n'ont pas démontré que, de manière générale, la prise systématique de suppléments de vitamine D apporte des bénéfices de santé chez les adultes dans nos populations (en dehors de la grossesse).

* Publié aux Éditions de l'Homme.

Mais que disent ces fameuses études cliniques contrôlées menées auprès de femmes ménopausées à qui on administre des estrogènes ? Si ces derniers augmentaient le risque de cancer du sein, on devrait clairement observer une augmentation du risque.

LES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES EN HORMONOTHÉRAPIE

Une méta-analyse comprenant toutes les études cliniques randomisées réalisées jusqu'en 2005 portant sur la prise d'estrogènes à la ménopause (quatre au total) a montré une diminution du risque de cancer du sein presque statistiquement significative de 21 %*⁴. Ce qui est exactement le contraire du discours dominant.

Parmi ces études, il y a la très célèbre *WHI*, une étude d'envergure menée auprès de plusieurs milliers de femmes et qui a marqué au fer rouge les annales de la médecine. Elle comportait deux volets. Le premier (et non pas le deuxième) avait été cessé prématurément en juillet 2002 au moment où les chercheurs avaient noté une augmentation des cas de cancer du sein qui approchait la limite de la significativité (0,8 cas de cancer du sein de plus pour 1000 femmes/an). Il était prévu d'arrêter l'étude clinique advenant cette situation. Or, dans ce premier volet cessé abruptement, les femmes prenaient des estrogènes conjugués équinés et une progestine (l'acétate de médroxyprogestérone), tandis que dans le deuxième volet, qui n'a pas été cessé, elles ne prenaient pas d'acétate de médroxyprogestérone.

Les encadrés qui suivent, et auxquels vous pourrez vous référer tout au long de cet ouvrage, sont bien importants pour comprendre les différents types d'hormonothérapie prescrits actuellement, leurs composantes et leurs effets.

* Intervalle de confiance à 95 %, 0,61-1,02.

L'HORMONOTHÉRAPIE CLASSIQUE VERSUS L'HORMONOTHÉRAPIE FÉMININE BIOIDENTIQUE

L'**hormonothérapie dite classique**, très majoritairement utilisée jusqu'à récemment dans les pays anglo-saxons (et dans l'étude *WHI* réalisée aux États-Unis), recourt à des **estrogènes conjugués équins** extraits de l'urine de jument gravide et composés de plusieurs estrogènes différents de ceux du corps des femmes (Premarin®) auxquels s'ajoute une **progestine**, l'acétate de médroxyprogestérone (Provera®), chez les femmes ayant leur utérus.

D'autres hormones non bioidentiques (estrogènes et progestines) sont aussi utilisées en hormonothérapie. Les noms génériques* des estrogènes non bioidentiques au Canada sont les estrogènes conjugués (équins ou de synthèse) et l'éthinylestradiol, tandis que les progestines sont l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de noréthindrone, le lévonorgestrel et la drospirénone.

L'**hormonothérapie féminine bioidentique**, telle que je la préconise, largement utilisée dans plusieurs pays européens depuis des décennies, se compose de l'**estradiol-17B** transdermique, c'est-à-dire appliqué sur la peau sous forme de timbre (p. ex. : Estradot®) ou de gel (p. ex. : Estrogel®), et de la **progestérone orale micronisée** (p. ex. : Prometrium® au Canada et Utrogestan® en France).

Les hormones bioidentiques sont fabriquées à partir des analogues stéroïdes trouvés dans plusieurs variétés de plantes, surtout la fève de soya — ce qui a valu aux chercheurs ayant développé les techniques pour les produire des prix Nobel dans les années 1940.

LA PROGESTÉRONNE ET LES PROGESTINES

La progestérone est une hormone féminine, majoritairement produite par les ovaires (ou le placenta lors de la grossesse), contrairement aux progestines qui, elles, sont des substances qui n'existent pas dans la nature.

La progestérone et les progestines ont en commun la capacité de contrer la prolifération de l'endomètre (muqueuse tapissant l'intérieur de l'utérus) induite par les estrogènes. C'est pourquoi on les prescrit de pair avec les estrogènes à toutes les femmes ménopausées qui ont leur utérus.

Cependant, comme nous l'avons vu dans mes livres antérieurs, les propriétés des progestines peuvent être extrêmement différentes, voire contraires à la progestérone en dehors de l'utérus. C'est pourquoi il ne faut jamais les confondre !

* Nom de la molécule qui est l'ingrédient actif d'un produit. Par exemple, l'acétate de médroxyprogestérone est le nom générique du médicament Provera® (nom commercial ou marque déposée).

LES RÔLES DE LA PROGESTÉRONE

Dans un cycle menstruel normal de 28 jours, l'endomètre prolifère sous l'effet des estrogènes lors de la première phase (phase proliférative), tandis que lors de la deuxième (phase lutéale qui fait suite à l'ovulation vers le jour 14), sous l'effet combiné des estrogènes et de la progestérone, il prolifère peu ou pas et va devenir un endomètre sécrétoire : un petit nid douillet pour un futur embryon !

Mais la progestérone fait bien plus que cela.

Les multiples bienfaits de la progestérone en dehors de l'utérus sont documentés depuis des lustres et décrits dans mes livres antérieurs, notamment au niveau des systèmes nerveux, cardiovasculaire, musculo-squelettique, etc.

De façon incompréhensible d'un point de vue scientifique, les sociétés telle la SOGC ne reconnaissent officiellement le rôle de la progestérone qu'au niveau de l'utérus, et recommandent encore de ne pas prescrire de progestérone si une femme n'a pas d'utérus. Mais pourquoi donc ?

Revenons à l'étude *WHI* qui est encore, de nos jours, mal comprise.

Amélie

Il est curieux qu'on parle très peu du deuxième volet de l'étude *WHI*, qui a duré plus longtemps et qui a donné des résultats complètement contraires au premier volet sur le cancer du sein !

Ma réponse : En effet, Amélie. Dans le deuxième volet de l'étude, les résultats ont montré que la prise d'estrogènes conjugués équinés chez des femmes ménopausées n'ayant plus leur utérus (elles ne prenaient pas la progestine acétate de médroxyprogestérone comme dans le premier volet) pendant une période médiane de 7,2 ans a entraîné une diminution d'environ 22 % du risque de cancer du sein.

Malgré ces résultats, on a continué de véhiculer que les estrogènes augmentaient le risque de cancer du sein !

En 2012, une autre étude clinique contrôlée – pratiquement passée sous silence – chez 192 femmes ménopausées ayant pris de l'estradiol-17 β (oral ou transdermique) pendant en moyenne 10 ans a révélé qu'elles ont eu un risque diminué de décès ou de cancer du sein de 61 % comparativement au groupe placebo⁵.

On sait maintenant que la grande majorité des effets néfastes de l'hormonothérapie, dont l'augmentation du risque de cancer du sein, sont dus aux progestines, et particulièrement à l'acétate de médroxyprogestérone, un véritable perturbateur endocrinien en dehors de l'utérus.

Amélie

Comment se fait-il qu'une donnée aussi importante que celle-ci provenant de l'étude *WHI* soit méconnue ? Après une période de suivi cumulatif de 18 ans, une diminution statistiquement significative de la mortalité due à un cancer du sein de 45 % a été observée chez les utilisatrices d'estrogènes⁶ !

Ma réponse: Oui, ma chère. Non seulement la prise d'estrogènes diminue le risque de développer un cancer du sein, mais en plus elle réduit celui d'en décéder.

Toujours dans cette célèbre étude *WHI*, cela a été le contraire avec l'acétate de médroxyprogestérone, laquelle, prise pendant une période médiane de 5,6 ans, a provoqué une augmentation presque significative de la mortalité due à un cancer du sein de 44 %. Tout un contraste !

La prise d'estrogènes, contrairement à l'acétate de médroxyprogestérone, diminue le risque de développer un cancer du sein et d'en mourir.

LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES EN HORMONOTHÉRAPIE

Il est étrange que, malgré les études contrôlées, qui comportent le niveau de preuve le plus élevé et démontrent clairement l'effet protecteur des estrogènes, on persiste à croire le contraire.

 **Amélie**

Mais, D^e Demers, sur quelles études se base-t-on pour continuer de croire que les estrogènes augmentent le risque de cancer du sein ?

Ma réponse: On se base sur des études observationnelles qui ont analysé l'incidence du cancer du sein chez les femmes prenant de l'hormonothérapie comparativement à celles qui n'en prenaient pas. *Comme ce ne sont pas des études contrôlées, elles ne prouvent rien* en soi, car il peut y avoir des biais (aussi appelés facteurs confondants). Ces études permettent seulement d'émettre des hypothèses qui devront par la suite être confirmées, ou au contraire infirmées, avec des études contrôlées.

Attention aux biais de détection dans les études observationnelles en hormonothérapie!

Il est connu que les femmes qui prennent de l'hormonothérapie passent généralement plus de mammographies. La grande majorité des cliniciens vous le diraient.

Lorsqu'une femme demande à prendre de l'hormonothérapie, les médecins exigent généralement qu'elle passe une mammographie avant de débiter. D'abord, parce que le cancer du sein est une contre-indication formelle à la prise d'hormonothérapie. Il faut donc nous assurer que notre patiente n'a pas de cancer du sein. De plus, dans la communauté médicale et la population, la croyance généralisée veut que si une femme a un cancer du sein, les estrogènes feront proliférer rapidement les cellules cancéreuses et affecteront le pronostic. Ce qui fait évidemment très peur. La plupart des médecins qui ne croient pas à cette théorie vont aussi

quand même vouloir se protéger d'une éventuelle poursuite en prescrivant régulièrement des mammographies. D'ailleurs, plusieurs médecins exigent que leurs patientes qui ont recours à l'hormonothérapie passent des mammographies chaque année.

Plus de mammographies de dépistage exigées pour les femmes qui prennent de l'hormonothérapie veut dire plus de probabilités de dépister un cancer du sein, ce qui conduit à un biais de détection.

Les quatre principales études observationnelles en lien avec la prise d'hormonothérapie et le cancer du sein sont les suivantes : la *Nurses' Health Study*, la *Million Women Study*, l'étude *E3N* et une méta-analyse de plusieurs études prospectives et rétrospectives menées par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Les deux premières, des études de cohortes (études prospectives) basées sur des questionnaires envoyés aux femmes, ont déjà fait l'objet de critiques dans *Hormones au féminin : Repensez votre santé*. J'en reprendrai ici seulement les conclusions.

La *Nurses' Health Study* démontre que la prise d'estrogènes n'a pas entraîné une hausse statistiquement significative du nombre de cancers du sein après 20 ans d'utilisation⁷.

Dans la *Million Women Study*, malgré la présence d'un biais de détection, seulement 1 cancer du sein de plus sur 200 femmes ménopausées a été dépisté après 10 ans d'utilisation d'estrogènes⁸. Selon des chercheurs, cette étude présenterait plusieurs failles méthodologiques, rendant ainsi les conclusions non fiables⁹.

La troisième étude, une étude de cohorte d'envergure d'une durée d'environ 10 ans, appelée *E3N*, auprès d'environ 55 000 femmes, a démontré que chez les femmes prenant des estrogènes seuls (essentiellement estradiol-17 β oral ou transdermique), on n'a pas observé d'augmentation significative du risque de cancer du sein¹⁰. Cette donnée est pratiquement passée sous silence.

Quant à la quatrième étude, une méta-analyse d'un grand nombre d'études provenant de plusieurs pays, réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, elle a fait couler beaucoup d'encre. Les résultats ont montré que cinq ans d'utilisation d'estrogènes débutés à 50 ans ont entraîné le dépistage de 1 cas de plus de cancer du sein sur 200 femmes sur une période de 20 ans¹¹.

Amélie

Quand on pense qu'environ une femme sur huit aura un cancer du sein au cours de sa vie, et que la majorité de ceux-ci (environ 78 %) sont dépistés après l'âge de 50 ans, on se serait attendu à davantage de cancers du sein dépistés chez celles prenant des estrogènes, étant donné qu'elles passent généralement plus de mammographies.

Dans la *Nurses' Health Study*, les chercheurs avaient d'ailleurs noté que les femmes qui avaient recours à l'hormonothérapie passaient davantage de mammographies que celles qui n'en prenaient pas ; malgré cela, il n'y a pas eu davantage de cancers du sein dépistés sur une période de 20 ans d'observation.

On peut même penser que ces données militent pour un effet protecteur des estrogènes, car on se serait logiquement attendu à une augmentation significative du nombre de cancers du sein dépistés.

Ma réponse : Je suis d'accord avec vous, Amélie. Ces études n'ont soit montré aucune augmentation significative du risque avec les estrogènes (*Nurses' Health Study* et étude *E3N*), soit des augmentations étonnamment faibles malgré un biais de détection hautement probable (*Million Women Study* et une méta-analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer).

De plus, il faut parler d'un concept très important dans le cadre des dépistages : le surdiagnostic.

QU'EST-CE QUE LE SURDIAGNOSTIC ?

Le surdiagnostic est le diagnostic d'une maladie qui, si elle n'avait pas été détectée, n'aurait causé aucun problème.

Avec les mammographies de dépistage, le surdiagnostic de cancer du sein représente de 20 à 25 % des cas¹².

Amélie

Est-ce que cela veut dire que parmi les cancers du sein diagnostiqués par dépistage, de 20 à 25 % n'auraient jamais causé de problèmes s'ils n'avaient pas été découverts ?

Ma réponse : En effet, Amélie, de 20 à 25 % des cas de cancer du sein sont traités tout à fait inutilement. (Ce chiffre varie selon les études, allant de 14,7 à 38,6 %, voire à 54 %¹³.) Pire, ces femmes seront soumises aux effets secondaires des traitements contre le cancer du sein – sans compter le stress que représente la crainte d'une récurrence mortelle de ce cancer. Leur vie est complètement chamboulée (inutilement).

Le problème, c'est qu'une fois le diagnostic de cancer du sein posé, le médecin ne sait pas si ce dernier représente un surdiagnostic ou non.

Mais si on en revient aux études observationnelles sur l'hormonothérapie, on s'attendrait à trouver davantage de cancers du sein si on passe davantage de mammographies, du fait de la réalité implacable du biais du surdiagnostic, qui s'ajoute au biais de détection.

Priya, la seconde résidente fictive en médecine familiale qui fait le stage en santé hormonale et métabolique et que je vous ai présentée précédemment, connaît bien les études en hormonothérapie, car le sujet la passionne. Elle aimerait devenir

une chercheuse en hormonothérapie féminine et même travailler à l'élaboration de contraceptifs bioéquivalents. Voici sa réflexion :

● **Priya**

J'ai appris qu'en matière de niveau de preuve, on considère que les études cliniques contrôlées randomisées (comme la *WHI*) se trouvent en tête de palmarès – et surtout leur méta-analyse (cinq études cliniques contrôlées, y compris la *WHI*).

Il est absolument étonnant que, dans les études observationnelles en hormonothérapie, la *Nurses' Health Study* et l'étude *E3N* qui se sont étalées sur de très longues périodes, on n'ait pas observé d'augmentation significative du risque avec les estrogènes après 20 et 10 ans d'observation, respectivement. Et ce, malgré la probabilité élevée d'un biais de détection et d'un biais de surdiagnostic chez les femmes qui prenaient de l'hormonothérapie, surestimant le risque de cancer du sein.

Ma réponse : Oui, Priya. En général, les femmes qui ont recours à l'hormonothérapie passent davantage de mammographies que celles qui n'en prennent pas, tel que l'a rapporté d'ailleurs la *Nurses' Health Study*. Une femme peut se voir interdire l'accès à l'hormonothérapie par son médecin de famille si elle refuse de passer une mammographie.

● **Priya**

J'aimerais savoir pourquoi vous accordez autant d'importance aux études observationnelles en hormonothérapie si elles ne prouvent rien.

Ma réponse : Parce que ce sont souvent de ces études que se servent les sociétés qui font les recommandations pour accuser les estrogènes. Je sens donc le besoin, voire l'urgence, de pousser plus loin nos réflexions.

Dans la *Million Women Study*, les chercheurs ont également observé que lorsque les femmes cessent leur hormonothérapie (tous types confondus) après plus de 10 ans d'utilisation, la mince augmentation observée de cas dépistés se résorbe rapidement^{14,15}. Ces faits suggèrent encore une fois un biais de dépistage chez les utilisatrices, et non d'un effet cancérigène. En effet, le cancer du sein est un processus graduel et long.

Ainsi, malgré les biais de détection et de surdiagnostic inhérents aux études observationnelles en lien avec la prise d'hormonothérapie et le cancer du sein, les résultats montrent extrêmement peu – ou pas du tout – de cas supplémentaires dépistés, militant plutôt pour un effet protecteur des estrogènes. Répétons-le : on se serait attendu à avoir beaucoup plus de cas dépistés étant donné que les femmes sous hormonothérapie passent généralement davantage de mammographies.

D'autres petites études observationnelles, peu médiatisées, ont constamment relevé les mêmes résultats : soit une absence de risque augmenté avec les estrogènes,

soit une très faible augmentation du risque (en raison fort probablement des biais de détection et de surdiagnostic). Dans une de ces études, des chercheurs n'ont pas observé d'augmentation significative du nombre de cas de cancer du sein chez les utilisatrices d'estrogènes, même après 25 ans d'utilisation ou plus¹⁶.

En 2006, dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, les chercheurs ont conclu que la prise d'estrogènes ne semble pas faire augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes – même chez celles qui sont plus âgées¹⁷.

Quant aux cinq études cliniques contrôlées, dont la *WHI*, qui constituent de loin le plus haut niveau de preuves en science, les conclusions sont claires : les estrogènes diminuent le risque de cancer du sein.

* * *

En résumé, nous venons de voir que toutes les études cliniques contrôlées, dont l'étude d'envergure *WHI*, montrent une diminution du risque de cancer du sein avec la prise d'estrogènes à la ménopause. Rappelons que le deuxième volet de l'étude *WHI*, qui a testé les estrogènes uniquement, a duré plus de 7 ans, **avec une période d'observation maintenant de 20 ans**, ce qui en fait une étude remarquable respectant les plus hauts standards en science, sans compter que les données sur la mortalité sont disponibles pour plus de 98 % des femmes, ce qui est exceptionnel. On y apprend également que les cancers du sein chez les femmes prenant des estrogènes sont moins invasifs. Mais la donnée la plus spectaculaire, révélatrice et objective de cette vaste étude contrôlée, est que l'on a observé non seulement une baisse de l'incidence du cancer du sein de 22 %, mais également une diminution persistante de la mortalité (de 40 % après 20 ans d'observation) due au cancer du sein chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans qui prenaient des estrogènes¹⁸.

Cela concorde avec les données épidémiologiques qui montrent que les femmes développent moins de cancers du sein lorsque leur taux d'estrogènes est élevé.

Cela a tellement de sens ! Les hormones qui permettent de donner la vie, et qui sont produites en quantités phénoménales par les fœtus, ne peuvent logiquement être cancérogènes. En effet, nous ne pourrions tout simplement pas exister sans les estrogènes, car ce sont des hormones maîtres qui exercent des rôles diversifiés, et ce, à peu près partout dans le corps humain (tel que je l'ai présenté en détail dans mes trois livres précédents).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1: Les estrogènes et le cancer du sein: que disent les études?	19
LES TAUX D'HORMONES FÉMININES ET LE CANCER DU SEIN.....	20
LES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES EN HORMONOTHÉRAPIE	23
LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES EN HORMONOTHÉRAPIE	26
CHAPITRE 2: Les estrogènes et la prolifération des cellules mammaires	31
LA PROLIFÉRATION DES CELLULES ET L'APOPTOSE	31
LES MITOGÈNES DANS LES SEINS	35
LE CONTRÔLE DE LA CROISSANCE DES CELLULES MAMMAIRES PAR LES ESTROGÈNES	36
1. <i>Le contrôle de la croissance via le contrôle du nombre de récepteurs α des estrogènes ..</i>	36
2. <i>Le contrôle de la croissance via le contrôle de la quantité des mitogènes majeurs.</i>	37
3. <i>Le contrôle de la croissance via la capacité des estrogènes à déclencher l'apoptose</i>	37
CHAPITRE 3: Qu'est-ce qu'un cancer du sein hormonodépendant?	39
LES RÉCEPTEURS DES HORMONES FÉMININES	41
1. <i>Les récepteurs nucléaires des estrogènes</i>	41
2. <i>Les récepteurs membranaires des estrogènes</i>	41
3. <i>Les récepteurs de la progestérone</i>	41
LE PRONOSTIC DES CANCERS HORMONODÉPENDANTS	42

CHAPITRE 4: Les propriétés anticancer des hormones féminines dans les seins	45
L'AROMATASE, RESPONSABLE DE LA FORMATION DES ESTROGÈNES.	45
LES PROPRIÉTÉS ANTICANCER DES ESTROGÈNES	47
LES PROPRIÉTÉS ANTICANCER DE LA PROGESTÉRONNE	49
LES HORMONES FÉMININES ET LE RENOUVELLEMENT CELLULAIRE CONTRÔLÉ	51
L'EXEMPLE DE LA MÉDECINE TRANSGENRE	54
CHAPITRE 5: L'histoire d'un grand dérapage	57
LES QUATRE GRANDS MYTHES SUR LE CANCER DU SEIN	58
MIEUX COMPRENDRE LES TRAITEMENTS ENDOCRINIENS.	61
1. <i>L'administration d'estrogènes à doses élevées.</i>	62
2. <i>L'ablation des ovaires</i>	64
3. <i>L'administration d'anti-estrogènes</i>	66
4. <i>L'administration d'inhibiteurs de l'aromatase</i>	70
LES CLINIQUES DE FERTILITÉ.	73
CHAPITRE 6: Les anti-estrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase: histoires vécues	75
LES ANTI-ESTROGÈNES.	75
<i>Le tamoxifène</i>	75
LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE	77
<i>L'exémestane</i>	80
<i>L'anastrozole</i>	81
<i>Le létrozole</i>	87
CHAPITRE 7: Les taux d'estrogènes dans les seins	91
LES SEINS NORMAUX SOUS LA LOUPE	91
LES SEINS CANCÉREUX SOUS LA LOUPE	95
<i>Chez les femmes ménopausées.</i>	96
<i>Chez les femmes non ménopausées.</i>	97
LES SEINS SOUS INHIBITEURS DE L'AROMATASE	100

CHAPITRE 8 : Des pistes de recherche prometteuses	103
LES TRAITEMENTS ACTUELS : ÉTAT DE LA SITUATION	104
L'analyse des coûts-bénéfices	105
Le casse-tête de Paula	106
LE MÉCANISME INCOMPRIS DES TRAITEMENTS ENDOCRINIENS	108
Les effets d'un blocage permanent des récepteurs α des estrogènes	108
<i>Les modèles de souris sans récepteurs α des estrogènes</i>	110
<i>Les femmes ayant moins de récepteurs α des estrogènes fonctionnels</i>	110
Les effets d'un blocage permanent de l'enzyme aromatasase	111
<i>Les modèles de souris sans aromatasase</i>	111
<i>Les femmes et les hommes ayant peu d'aromatasase</i>	111
L'HORMONOTHÉRAPIE FÉMININE APRÈS UN CANCER DU SEIN	113
DES PISTES DE TRAITEMENT	114
<i>L'amélioration des traitements avec les inhibiteurs de l'aromatasase</i>	114
<i>L'estradiol-17β transdermique à doses élevées</i>	116
<i>L'apoptose : la clé du succès</i>	117
<i>L'estradiol-17β à doses élevées sur le sein atteint</i>	118
<i>L'ajout de la progestérone au traitement endocrinien</i>	119
 CHAPITRE 9 : Les principaux responsables du cancer du sein	 121
LES CANCERS GÉNÉTIQUES	121
LES MAUVAISES HABITUDES DE VIE	125
LE HASARD	125
<i>Le gène p53</i>	126
LE VIEILLISSEMENT	126
UN BILAN HORMONAL NON ÉQUILIBRÉ	127
<i>Le déficit en hormones féminines</i>	127
<i>L'excès d'insuline</i>	128
Les progestines	128
<i>L'étude WHI</i>	130
<i>Les études observationnelles en hormonothérapie</i>	131
<i>Les études observationnelles en contraception</i>	132
LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	135
<i>Les xénœstrogènes synthétiques</i>	135
<i>Les progestines</i>	137
LES MÉDICAMENTS	137