

Position de l'ONAV relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine

Les différentes études menées chez les êtres humains ne rapportent pas de risque à la consommation de soja quel que soit le contexte (santé, cancer du sein, fertilité, etc.). Certains individus semblent même tirer un bénéfice de cette consommation. Les différents effets du soja ne semblent pas relever de la définition de phytoestrogènes mais plutôt de celle d'un modulateur de l'effet estrogénique : phyto-SERM.

L'innocuité de la consommation du soja à tous les stades de la vie constatée par une consommation ancienne est confirmée par les études, tant observationnelles qu'interventionnelles.

Les effets positifs d'une consommation de soja semblent plutôt porter sur les cancers hormono-dépendants. Les effets positifs au niveau cardio-vasculaire peuvent s'expliquer à la fois par la nature antioxydante des isoflavones et par le remplacement de la viande par le soja. Comme souvent dans les études nutritionnelles, il est difficile d'établir un lien de causalité sur un seul aliment.

Organisation

L'Observatoire national de l'alimentation végétale (ONAV) met en œuvre une expertise scientifique et médicale transparente et indépendante. Les membres de son conseil scientifique ainsi que les collaborateur·trice·s occasionel·le·s apportent, dans leurs propres domaines de compétence, une contribution technique aux expertises. L'ONAV a pour mission d'étudier les alimentations à dominante végétale (flexitarisme, végétarisme et véganisme), de diffuser les connaissances dans ce domaine auprès du grand public et des professionnel·le·s de santé et de protéger la santé des personnes ayant choisi ce type d'alimentation. Il fournit ainsi des recommandations adaptées à ces dernières. Ses activités relèvent d'une mission d'intérêt général. Ses positions et revues sont disponibles sur son site internet www.onav.fr.

Contexte et objet

Si le soja est consommé depuis des millénaires en Asie, sa démocratisation est plus récente dans l'alimentation occidentale. Le soja a, entre autres particularités, celle de contenir la proportion d'isoflavones la plus forte parmi les végétaux habituellement consommés. Les similitudes entre les isoflavones et l'estradiol soulèvent quelques inquiétudes. Les premiers cas de toxicité liée aux phytoestrogènes ont été mentionnés dans la littérature dès les années 40. Il a été constaté des phénomènes de stérilité et d'anomalies de l'appareil reproducteur dans des troupeaux de moutons situés dans des prairies riches en trèfles (isoflavone, lignane) et en luzerne (coumestane). Des hypersécrétions vaginales, une congestion de la muqueuse utérine et une sécrétion lactée ont été constatées chez les femelles non fécondées. Chez les mâles castrés, ont été retrouvées des anomalies de la prostate et des anomalies de l'appareil reproducteur chez les jeunes exposés in utero. De nombreuses études ont rapporté des effets des phytoestrogènes sur la fertilité des herbivores, dont des anovulations et des altérations de la concentration en spermatozoïdes. Des problèmes de fertilité et d'hépatotoxicité liés à l'ingestion d'isoflavones ont ensuite été décrits chez des guépards en captivité dont l'apport protéique était assuré par du soja. Des études expérimentales chez les rongeurs ont permis de confirmer et de corréliser ces effets sur la fertilité à des effets estrogéniques dont les données, reprises dans de nombreuses revues, ont conduit à identifier de nouvelles molécules et leurs métabolites actifs sur la base de tests in vitro et in vivo. Étant donné sa richesse en isoflavones, le soja est idéal pour permettre de comprendre leurs mécanismes d'action et explorer leurs potentiels effets. La disponibilité de produits alimentaires à base de soja ne cesse d'augmenter. Existe-t-il un risque pour l'humain ? D'autres études semblent prêter des vertus au soja, qu'en est-il ? Peut-on extrapoler les données issues des animaux aux humains ? Quelles sont les recommandations françaises ? De quelles données disposons-nous quant à l'action du soja sur la santé humaine ? Cette position entend apporter des réponses à ces questions dans le cadre de la consommation alimentaire de soja, le cas de la consommation de compléments qui en contiennent n'est pas étudié ici. Il n'apparaît pas pertinent de

comparer un apport alimentaire en isoflavones, contenu dans une matrice, avec une prise de complément dont les concentrations en isoflavones sont souvent très supérieures.

Comment citer cette position

ONAV, Position de l'ONAV relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine, v2, 2021.

Sommaire

Organisation	2
Contexte et objet.....	2
Comment citer cette position.....	3
Sommaire	3
Synthèse.....	5
Lexique	7
1. Une brève histoire du soja	9
1.1 Introduction du soja en Europe	9
1.2 Le soja sous toutes ses formes.....	10
1.3 Apports nutritionnels	11
1.4 Teneur en isoflavones du soja	14
1.5 Consommation de soja	17
1.6 Conclusion.....	19
2. Points sur les estrogènes et les isoflavones.....	20
2.1 Estradiol	20
2.2 Actions principales des estrogènes.....	22
2.3 Les isoflavones contenues dans le soja.....	23
2.4 Métabolisme des isoflavones contenu dans le soja.....	24
2.5 Conclusion	29
3. Avis de différentes instances	31

3.1	Instances françaises	31
3.2	Avis internationaux	45
3.3	Conclusion.....	49
4.	Les études chez l'humain·e	51
4.1	La consommation de soja par les prépubères.....	51
4.2	La consommation de soja par les femmes	56
4.3	La consommation du soja chez les hommes.....	63
4.4	Le soja et la thyroïde	64
4.5	Le soja et les facteurs de risque cardio-vasculaire.....	65
4.6	Le soja et cancer du côlon	66
4.7	Soja et consommation maximale	66
4.8	Conclusion.....	66
5.	La culture du soja et l'environnement.....	68
5.1	Quelques rappels sur l'utilisation du soja.....	68
5.2	Qui consomme du soja ?.....	70
5.3	D'où provient le soja ?	72
5.4	Particularités de la culture du soja	76
5.5	Conclusion	77
	Références	78
	Groupe de travail	88

Synthèse

- Le soja est un aliment consommé depuis des millénaires en Asie et depuis des siècles en Occident. En France, ce sont les végétariens et les végétaliens qui en consomment le plus, c'est-à-dire autant que les populations asiatiques.
- Le soja n'est pas un substitut à la viande. C'est un aliment à part entière avec un profil nutritionnel unique.
- Le soja peut être consommé sous différentes formes, fermentées ou non. C'est un aliment riche en protéines, vitamines et minéraux.
- C'est l'aliment qui apporte le plus d'isoflavones chez l'humain.e. Celles-ci ont fait l'objet d'une attention particulière à cause de leur ressemblance structurelle avec une hormone dite féminisante : l'estradiol.
- La teneur en isoflavones du soja est très variable en fonction du lieu et du mode de culture, de la préparation et des transformations engendrées par la digestion. Cela rend difficile la prévision de l'effet de la consommation de soja sur l'organisme.
- En France, sur des données principalement in vitro et d'expériences sur des animaux non-humains, il est établi une valeur à ne pas dépasser de 1 mg/kg de poids corporels (pc) d'isoflavones par jour. De la même manière l'Anses déconseille le soja avant 3 ans.
- Les études chez les animaux non-humains ne sont pas pertinentes pour évaluer l'action des isoflavones du soja chez les humains.
- Au niveau international, les avis sont en faveur de l'innocuité du soja et indiquent plutôt des bénéfices pour la santé liés à sa consommation.
- 1 mg/kg de pc/jour correspond à au moins une portion de soja par jour (la taille de la portion considérée étant adaptée à l'âge).
- Il n'y a pas de données pour des consommations supérieures à 4 portions de soja par jour. Cependant, cela irait à l'encontre d'une alimentation diversifiée.
- Les études chez les humains soutiennent l'innocuité du soja. Certaines études indiquent plutôt des bénéfices. Ils sont variables en fonction des individus (producteurs d'équol ou non) et de l'âge d'introduction du soja dans l'alimentation.

- La consommation de soja ne présente pas de risque quand il est consommé par les nourrissons dans les préparations infantiles, dans l'enfance ou dans l'adolescence. Les nombreux paramètres étudiés comprennent notamment le développement psychomoteur et morphologique, dont celui des organes génitaux. Il pourrait y avoir un bénéfice à une consommation précoce de soja.
- La consommation de soja ne présente pas d'effet indésirable quand il est consommé par les femmes enceintes et allaitantes. Il y aurait peut-être un effet bénéfique sur le risque d'avoir un enfant avec un hypospadias.
- La consommation de soja ne présente pas d'effet indésirable quand il est consommé à l'âge adulte. Sa consommation est plutôt en faveur d'une diminution du nombre de cancers du sein et des récidives. Il n'a pas d'impact sur les concentrations hormonales des hommes et des femmes.
- La consommation régulière de soja peut atténuer les effets vasomoteurs de la ménopause.
- La consommation de soja ne nuit pas à la thyroïde. Il est surtout important d'avoir des apports en iode satisfaisants.
- La consommation de soja pourrait diminuer les risques cardio-vasculaires.
- Le soja ne semble pas protecteur vis-à-vis du cancer colo-rectal.

Lexique

CI50

La concentration inhibitrice médiane (CI50, ou IC50 en anglais) est une mesure de l'efficacité d'un composé donné pour inhiber une fonction biologique ou biochimique spécifique. Cette mesure quantitative indique quelle quantité d'une substance (inhibiteur) est nécessaire pour inhiber à moitié un processus biologique donné (ou un élément d'un processus, par exemple une enzyme, un paramètre cellulaire, un récepteur cellulaire, etc.).

Estrogènes

L'organisme humain produit différents types d'estrogènes les 3 principaux étant l'estradiol, l'estriol et l'estrone. Ce sont des hormones stéroïdiennes (lipides) produites à partir des androgènes. En moyenne, elles sont davantage présentes chez les femelles par rapport aux mâles.

Isoflavones

Composés polyphénoliques présents dans les plantes et particulièrement dans les Fabacées dont la plus riche est le soja. Leurs actions pseudo-oestrogéniques sont particulièrement étudiées. De nombreuses légumineuses, incluant le soja, le haricot vert, les pousses de luzerne, le pois chiche, le haricot mungo, ainsi que la fleur et la pousse de trèfle des prés en contiennent.

MOS (Margin Of Safety)

Marge de sécurité. L'extrapolation des données à partir de modèles animaux nécessite parfois de garder une marge de sécurité pour éviter tout risque dû à son imprécision. Cela signifie que, pour un composé donné, si la dose admissible est de 1 mg/j chez l'animal, et qu'on estime que la MOS est de 300, on considérera que la dose admissible est de $1 / 300 = 0.003$ mg/j chez l'humain. C'est le cas de la génistéine (un constituant du soja) où l'Anses a établi une MOS à 300.

Perturbateur endocrinien

« Une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations". OMS 2002

Elle doit remplir 3 conditions :

- elle présente des effets néfastes sur la santé ;
- elle altère une ou des fonction(s) du système endocrinien ;
- un lien entre ces deux constats est biologiquement plausible.

Phytoestrogènes

Substances présentes naturellement dans les plantes ou issues du métabolisme dans l'organisme d'un précurseur végétal. Ces substances présentent une activité estrogénique démontrée in vivo (utérotrophie, cornification vaginale). Selon les tests retenus par l'OCDE et in vitro dans la condition suivante : les doses auxquelles des effets comparables à ceux de l'estradiol sont observés lors des tests in vitro doivent être de l'ordre des taux circulants de phytoestrogènes observés lors des apports alimentaires traditionnels. Elles sont représentées par les flavonoïdes comprenant les isoflavones (soja, pois chiche) et les coumestanes (luzernes, trèfles), les non-flavonoïdes comprenant les lignanes (graines de blé) et stilbènes (raisins), et les myco-estrogènes (blé, orge).

Polyphénols

Cette classification remplace le terme de "tanin végétal". Les polyphénols naturels regroupent donc un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupes hydroxyle, en plus d'autres constituants. Ils font l'objet d'une attention particulière au regard des effets bénéfiques plus ou moins établis sur la santé. Les quatre familles principales : les acides phénoliques (catéchol, acide gallique, acide protocatéchique), les flavones, l'acide chlorogénique et les quinones.

SERMs (Specific Estrogen-Receptor Modulators)

Modulateurs spécifiques des récepteurs aux estrogènes, des molécules non stéroïdiennes capables de se fixer de façon sélective aux récepteurs aux estrogènes (ER α , ER β), d'en moduler la réponse et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste en fonction du tissu considéré.

1. Une brève histoire du soja

1.1 Introduction du soja en Europe

Le soja (*Glycine max (L.) Merr.*) est cultivé en Asie de l'Est depuis au moins l'an 1000 avant l'ère commune et probablement déjà bien avant. Il appartient à l'ordre des Fabales et à la famille des Fabaceae. Comme toutes les plantes cultivées, il a largement été sélectionné par les êtres humains. Le soja contemporain est plus pauvre en protéines et plus riche en huile que le soja « historique ». Sa maturation est déterminée par la longueur du jour et de la nuit. Sa composition en nutriments est ainsi différente selon les modes et les latitudes de culture. Il ne doit pas être confondu avec les graines germées de haricot mungo (*Phaseolus aureus R.* ou *Vigna radiata L.*) et qui sont souvent présentées à tort comme des graines/pousses de soja germées. Depuis 2016, il est interdit de vendre des graines de haricot mungo sous l'appellation soja¹.

Le soja a d'abord été connu en Occident sous forme de sauce. Les premières mentions datent du XVII^e siècle en Europe et sa culture a probablement commencé au XVIII^e siècle, d'abord comme curiosité botanique avant son introduction alimentaire au XIX^e siècle. Il est alors notamment utilisé pour l'alimentation des diabétiques. Sa culture sur le sol européen commence au début du XX^e siècle. Apparaissent alors des produits d'origine européenne : café de soja, chocolat au soja, lécithine de soja et farine de soja non torréfiée. Les premières préparations infantiles apparaissent en 1909. Leur utilisation devient plus courante à partir de 1936².

Dès 1939, l'industrie laitière fait pression pour interdire l'usage du mot « lait » aux boissons qui ne sont pas d'origine animale. Le 14 juin 2017, la Cour de justice européenne a publié un arrêt interdisant ces dénominations à usage commercial. Cependant, dans l'usage courant, il est tout à fait possible de parler de lait de soja.

Les laits de soja se popularisent pendant les années 70. La culture du soja, comme celle de la plupart des plantes oléagineuses, n'a cessé de se développer dans le monde depuis les années 90. En 2017, la production mondiale de soja est de 351 millions de tonnes annuelles dont environ 70 % est à destination de l'élevage. Les Européens sont les principaux clients pour le

¹ Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance, Étiquetage : désignation des haricots mungo et du soja, 21/01/2016

² Soyinfo Center, A comprehensive history of soy

soja non transgénique. En 2017 la production française de soja a atteint 420 000 tonnes dont 18 % issus de l'agriculture biologique ³.

1.2 Le soja sous toutes ses formes

Les aliments asiatiques traditionnels à base de soja comprennent les versions fermentées telles que le miso, le natto, le tempeh et les versions non fermentées telles que l'edamame (soja vert), le tofu et le lait de soja.

Tofu	Procédures de trempage et de chauffage avec ajout de coagulants protéiques tels que le sulfate de calcium au jus de soja. Le tofu peut subir des processus de fumage ou de marinage.
Lait végétal (Tonyu)	Extraction de l'eau des fèves de soja décortiquées et concassées. Bouillie après la filtration du jus cru, ce qui supprime la saveur de haricot.
Tempeh	Haricots de soja décortiqués fermentés avec un champignon (<i>Rhizopus oligosporus</i>).
Natto	Haricots de soja cuits puis fermentés avec des bactéries (<i>Bacillus natto</i>).
Sufu	Tofu fermenté avec un champignon (<i>Actinomucor elegans</i>).
Miso	Haricots de soja fermentés avec des champignons (<i>Aspergillus oryzae</i> ou <i>Aspergillus soyae</i>).
Yuba	Séchage de la peau (film) formé dans la production de jus de soja pendant l'ébullition.
Sauces soja *Shoyu *Tamari	Parmi les nombreuses variétés, les plus courantes sont les sauces japonaises shoyu, à base de soja, de blé et de sel, et tamari, sans blé et plus fort en goût ; deux préparations longuement fermentées et affinées.
Protéines Texturées	Protéine alimentaire fabriquée à partir de farine de soja déshuilée.
Edamame	Fèves de soja immatures et vertes. Peuvent aussi être servi germées.
E222	Additif alimentaire (lécithine).
Farine	Qui peut être déshuilée ou non.

³ Radio France internationale (RFI), [France : le lent redémarrage de la filière soja](#), 26/03/2018 ; Terre-net, [Ambitieuse, la filière soja veut monter en gamme mais cherche sa valorisation](#), 05/04/2019

Huile	Extraite des graines de soja par trituration. Les graines contiennent 18 à 22 % d'huile en moyenne.
Okara	Pulpe insoluble du soja. Pour fabriquer le tofu ou le lait de soja, les graines sont écrasées puis filtrées. L'okara est le résidu du filtrage.
Crème	Fabriquée à partir de jus de soja, d'une huile végétale (souvent de tournesol), et d'un liant d'origine naturel comme le Xanthane ou la gomme de Guar.
Galettes Saucisses	Fabriquées à partir d'une pâte de soja obtenue après trempage et malaxage des graines de soja.
Flocons	Constitués de grains de légumineuses entiers nettoyés puis cuits à la vapeur.

1.3 Apports nutritionnels

Les apports nutritionnels sont variables en fonction de la préparation du soja (coagulation, fermentation, etc.). Ces apports sont aussi variables en fonction de l'origine géographique de sa culture. Ces données sont donc des moyennes issues des données de l'Anses (2021)⁴. Le soja est souvent perçu comme pouvant remplacer la viande, nous avons donc indiqué également les valeurs pour le steak haché de bœuf.

Pour 100g Besoins journaliers	Graines de Soja bouillies ⁵	Lait de soja	Farine de soja	Tofu	Natto ⁵	Steak haché de bœuf
Energie (kcal)	177	37,1	460	148	211	231
Protéines (g)	18,2	3,63	35,8	13,4	19	23,8
Glucides (g)	8,97	0,7	22,9	2,87	13	0,0018
Lipides (g)	19,2	2,07	21,4	8,5	11	15,1
Prot/Lipides	0,95	1,75	1,7	1,58	1,7	1,6

⁴ Anses, [Ciqua](#) 2020, Table de composition nutritionnelle des aliments

⁵ Devant le côté plus opératif [la graine cuite \(USDA\)](#) a été choisi à la graine sèche (Ciqua). Le natto ne figure pas dans la table ciqua.

ALA/LA		0,01/0,12	0/1,51	0,55/4,26		0,053/0,29
Fibres (g) 30	6	0,6	10	<0,5	5,4	0
AG saturés (g) <12 % des AET	1,3	0,26	3,06	1,35	1,6	6,65
Calcium (mg) 1000	102	12	178	100	217	14,3
Cuivre (mg) 1.25	0,41	0,11	2,26	0,24	0,66	0,08
Fer (mg) 11-16	5,14	0,41	5,19	2,4	8,6	2,62 (1,7 héminique)
Magnésium (mg) 420	86	16	335	100	115	28,6
Manganèse (mg)		0,19	2,29	0,93	1,5	0,05
Sélénium (µg) 70	7,3	<50	11	<20	8,8	2,74
Zinc (mg) 14	1,15	0,29	4,46	1,3	3,03	5,05
Beta carotène (µg) 750	5	2	72	<5	0	3 (vit A)
Vitamine E (mg)	0,35	0,11	11,5	0,71	0,01	0,12
Vitamine K (µg)	19,2	3,81	135	12,7	23,1 (K2)	1,21
Vitamine B1 1.16	0,16	0,03	0,67	0,02	0,16	0,05
Vitamine B2 1.42	0,29	0,01	0,74	<0,01	0,19	0,18
Vitamine B5 (mg)	0,18	0,06	1,7	0,14	0,22	0,66
Vitamine B6 1.8	0,23	0,03	0,52	0,03	0,13	0,31

Vitamine B9 330	54	26,1	573	25,1	8	9,03
Vitamine B12 4 µg	0	0	0	0	0	2,33

Le soja est riche en protéines, en fibres et contient d'autres vitamines et minéraux dans des teneurs intéressantes. Par ailleurs, il est pauvre en graisses saturées. Les différents nutriments contenus dans le soja sont variables selon la forme sous laquelle il est consommé. Le soja apporte une diversité de micronutriments en quantité variable en fonction de sa préparation. A noter que le lait de soja est parfois enrichi en calcium avec une algue lithothamne. Sa quantité de calcium est de 120 mg pour 100 mL et sa biodisponibilité est semblable au calcium contenu dans le lait de vache (Tang, 2010). Bien que souvent restreint à un rôle de substitut, le soja est un aliment à part entière.

Il est riche en acides aminés hautement biodisponibles, dont les essentiels (Hughes et al., 2011). L'indice chimique d'une protéine correspond à l'acide aminé essentiel le moins représenté dans une protéine. Un score supérieur à 1 indique une possible utilisation optimale des acides aminés contenus dans un aliment. Ce score, assez théorique, permet d'indiquer la qualité protéique d'un aliment. Les acides aminés les moins représentés et qui déterminent l'indice chimique du soja sont les acides aminés soufrés.

Aliment	Indice chimique			% prot	Calories pour 100g	Densité protéique
	OMS 2007	OMS 2007 corrigé	Milward 2012			
Soja (graines bouillies)	1,23	1,5	1,42	18,2	172	10,6
Protéines de soja (sèches)	1,12	1,37	1,29	88,3	335	26,4
Tofu soyeux (nigari)	1,11	1,36	1,28	7,2	61	11,8
Tempeh	0,82	1,01	0,95	20,3	192	10,6
Tofu ferme (nigari)	0,77	0,94	0,89	12,7	145	8,8
Tofu ferme (Sulfate calcium)	0,70	0,86	0,82	17,3	144	12

La digestibilité iléale apparente (mesurée) doit être corrigée par la prise en compte des pertes endogènes. Deux corrections sont appliquées : soit on soustrait les pertes endogènes dont la quantité est estimée à un niveau basal indépendamment de l'alimentation (appelée

digestibilité iléale « vraie »), soit on soustrait les pertes endogènes réellement mesurées dans le cas précis de l'alimentation étudiée (appelée digestibilité iléale « réelle »). Cette dernière correction est préférable, car les pertes endogènes varient fortement en fonction de l'alimentation, même si les données sont encore très peu nombreuses, car difficiles à obtenir chez l'humain. Pour plus d'information, voir la position de l'ONAV sur les protéines (ONAV, 2021).

	Digestibilité iléales (%)		
	Vraies		Réelles
	Rat	Humain	
	Mesures Directes		
Protéines de Soja	95 ⁶	91,5-98 ⁷	94+/-3 ⁸

Les oligosaccharides de soja sont classés comme prébiotiques (Inoguchi, 2012). Toutefois, à la suite de leur transformation, de nombreux produits à base de tofu et d'isolats de protéines de soja n'ont plus un contenu significatif en oligosaccharides (Messina, 2016). La composition de l'huile de soja est riche en acides gras essentiels : acide linoléique et d'acide α -linoléique dans un rapport d'environ 8 pour 1, bien que ce rapport varie entre les variétés de soja (Slavin, 2009).

Une classe de nutriments contenus dans le soja attire l'attention : les isoflavones. Les principales isoflavones contenues dans le soja sont la daidzéine et la génistéine.

1.4 Teneur en isoflavones du soja

Quand toutes les formes individuelles d'isoflavones sont considérées, génistéine, daidzéine et glycitéine comptent pour 50 %, 40 % et 10 % respectivement du contenu total en isoflavones du soja (Murphy, 2002). Les aliments traditionnels contiennent environ 3,5 mg d'isoflavones par gramme de protéines (Messina, 2006), tandis que les produits à base de soja raffiné peuvent perdre jusqu'à 80 % de leur teneur en isoflavone pendant le traitement (Murphy, 2002). En moyenne, les aliments traditionnels contiennent de 20 à 30 mg

⁶ FAO subcommittee report, 2011 ; Rutherford et al., 2015

⁷ Digestibilités iléales mesurées chez l'humain au niveau des protéines entières (FAO subcommittee report, 2011 ; Tomé et al., 2013)

⁸ Digestibilités iléales moyennes calculées à partir de mesures réalisées chez l'humain au niveau des différents AA (Gaudichon et al., 2002)

d'isoflavones par portion (par exemple, 250 mL de lait de soja à base de soja entier ou 100 g de tofu) (Messina, 2006). La variabilité des teneurs de la graine de soja en isoflavones peut également expliquer la variabilité des teneurs en isoflavones dans les laits de soja. Cette teneur des graines de soja en isoflavones totales peut varier du simple au double selon l'origine des graines et selon la date à laquelle les graines sont semées (Aussenac, 1998 ; Lee, 2003).

Pour leur consommation, les légumineuses sont préparées par trempage, germination et/ou cuisson. Cela a pour conséquence de rendre le soja plus digeste et les nutriments qu'il contient davantage biodisponibles. Les effets des techniques de transformation sur la distribution des isoflavones ont été étudiés dans l'élaboration du tempeh, du lait de soja, du tofu et de l'isolat de protéines. Les étapes de fabrication entraînant des pertes significatives d'isoflavones : trempage (-12 %) et traitement thermique (-49 %) dans la production de tempeh ; coagulation (-44 %) dans la production de tofu ; et extraction alcaline (-53 %) dans la production d'isolat de protéines de soja. Après la fermentation, les concentrations de daidzéine et de génistéine ont augmenté dans le tempeh, apparemment en raison de l'hydrolyse enzymatique fongique. Dans le traitement des isolats de protéines, l'extraction alcaline a provoqué la génération de daidzéine et de génistéine, probablement par hydrolyse alcaline (Wang, 1996). L'extrusion des protéines de soja entre 110 et 150° entraîne une perte comprise entre 22 et 26 % (Singletary 2000). La cuisson à l'eau du tofu entre 80 et 100° pendant 10 à 40 minutes entraîne une perte de 30 %.

La dégradation des isoflavones par les méthodes de préparation a été montrée dans d'autres légumineuses. Le pois chiche décortiqué cuit sous pression a montré une diminution de 63 % du contenu total en isoflavone (CTIF), tandis que la cuisson à l'air libre a réduit ce contenu jusqu'à 92 %. Le CTIF des lentilles décortiquées cuites sous pression et à la poêle a été réduit de 56 à 82 %. Le CTIF des légumineuses entières a été affecté de manière variable. Le pois aux yeux noirs et le pois chiche ont montré une réduction de 40 % de la teneur en isoflavones, tandis que la diminution de cette teneur était de 70 % pour le haricot rouge. La germination du *Vigna Radiata* a augmenté de manière significative le CTIF. Cependant, lors de sa cuisson sous pression, le CTIF a montré une diminution de 44 % (Deorukhkar, 2020). Selon la méthode de préparation des laits de soja, cela peut faire varier la concentration en isoflavones de manière significative avec une diminution de la teneur en isoflavones s'il y a une exposition à la chaleur avant l'extraction (Niyibituronsa, 2018).

Contenance en isoflavones en fonction du type de préparation (USDA, 2015)

Aliments	Moyenne (mg/100g)	Concentrations min et max	Échantillons analysés
Lait de soja (Tonyu)	7,85	2,80-11,22	5
Tofu nigari	30,41	3,12 - 142,30	105
Tofu fumé	13,10	13,10	3
Yaourt de soja	33,17	10,23-70,10	5
Graines de soja vertes, cuites, bouillies, égouttées	17,92	13,79-19,30	4
Graines de soja verte, cru	48,95	0,05-120,94	35
Sauce soja (Shoyu)	1,18	0,13-2,80	50
Miso	41,45	3,26-99,52	72
Natto	82,29	46,40-124,10	21
Tempeh	60,61	6,88-179,20	28
Tempeh cuit	35,64	18,28-53	2
Isolats protéique	91,05	46,50-199,25	49
Concentré de protéine (eau)	94,65	61,23-167	11
Concentré de protéine (alcool)	11,49	2,08-31,82	21
Farine texturée	172,55	68,60-295,55	35
Hot dog au soja, congelé, non préparé	1		1
Steaks de soja, non préparés	6,39	0,3-12,4	31
Bacon sans viande	9,36	4,5-12,10	5
Saucisse sans viande	14,34	11,9-23,30	7

Il a aussi été montré (Lee, 2003) des variations, moins importantes toutefois, liées au lieu de culture et à la durée de stockage. Enfin, la fertilisation des sols en potassium est considérée comme un facteur conduisant à l'augmentation de la teneur des graines de soja en isoflavones (Vyn, 2002). Ces facteurs (et peut-être d'autres non cités ici) expliquent la forte variabilité des teneurs en isoflavones des aliments à base de graines de soja. Ainsi, il a été observé des variations du contenu total en isoflavones allant jusqu'à un facteur cinq sur des laits de soja commerciaux de marques différentes. Pour une même marque, achetée à plusieurs reprises sur une période de 6 mois, la variation des teneurs en isoflavones totales varie jusqu'à 60 % (Setchell, 2003).

Variation de la teneur en isoflavones de 100 g de haricot de soja en fonction du pays cultivateur⁹

Pays	Isoflavones pour 100 g
Australie	120,84
Brésil	99,82
Chine	118,28
Europe	103,56
Japon	130,56
Corée	178,81
Taiwan	85,68
Etats-Unis	159,98

1.5 Consommation de soja

Les apports en isoflavones alimentaires sont largement corrélés à la consommation d'aliments à base de soja, les autres sources étant négligeables. Au Japon, les personnes âgées consomment en moyenne 6-11 g de protéines de soja et 25-50 mg d'isoflavones (en équivalent aglycones). Les apports sont moindres à Hong-Kong, à Singapour et des variations régionales sont observées en Chine. Moins de 10 % des asiatiques consomment 25 g de protéines de soja ou 100 mg d'isoflavones par jour (Messina, 2006). Aux États-Unis et en Europe l'apport quotidien par habitant est de 3 mg (Bai, 2014 ; Zamora-Ros, 2012).

En Chine le soja est consommé principalement sous forme non fermentée (Zang, 2003 ; Seow, 1998 ; Ho, 2000). Une étude sur les apports alimentaires dans la population a rapporté que, pour les enfants âgés de 1 à 14 ans, la prise moyenne d'isoflavone était un peu plus élevée que 0,5 mg/kg de poids corporel (Hu, 2014). Une étude menée à Hong-Kong rapporte la consommation moyenne de 10 repas avec du soja par semaine chez les jeunes garçons (Leung, 2001). Au Japon, le soja est consommé en quantité à peu près égale entre aliments non fermentés (principalement le tofu) et fermentés (principalement le miso et le natto) (Wakai, 1999 ; Somekawa, 2001). Les nourrissons japonais commencent à consommer des produits à base de soja comme le tofu et la soupe miso. Ce sont des aliments courants pour les bébés âgés de 6 à 12 mois et on observe un apport en isoflavones de 3,1 mg/jour chez les nourrissons de 6 mois (Nagata, 2010 ; Wada, 2011). L'apport moyen est d'environ 12 mg/j pour les garçons et les filles japonais de 5 ans, ce qui est similaire à l'estimation de 14 mg/j pour les enfants âgés de 1 à 6 ans, selon les données de l'Enquête nationale japonaise sur la nutrition (Wada, 2011 ; Messina 2006). A Taïwan les produits à base de soja sont introduits à un âge moyen de 1,9 ans, principalement sous forme de lait de soja (40 %), de tofu (40 %), de gelée de soja (9 %) et d'autres produits (11 %). Cela correspond à une prise quotidienne moyenne de 36,6 mg d'isoflavones pour les enfants de 8-9 ans (Hsiao, 2000). Une étude menée à Singapour rapporte que 70 % des enfants de 10 ans avaient déjà consommé du soja et, pour plus de 95

⁹ Source USDA database

% d'entre eux, avant 18 mois (Quak, 1998). En Corée, les lycéens consomment en moyenne 28,1 mg / jour d'isoflavones, ce qui est proche d'une étude menée chez les 2-18 ans qui rapporte une consommation de 30,3 mg / jour (Lee, 2004 ; Lee, 2013).

Il y a une grande variabilité d'apport de soja au sein des populations. En Europe et aux États-Unis la consommation de soja est soit négligeable (pour la grande majorité) soit similaire à la consommation asiatique. En moyenne les végétalien·nes consomment 10 à 12 g de protéines de soja par jour et les végétarien·nes 5 à 6 g/jour (Messina, 2010).

Consommation de soja par jour, moyennes répertoriées par zone géographique (Rizzo, 2018)

Zone géographique	Soja et préparations au soja (g)	Protéines de soja (g)	Isoflavones (mg)
États-Unis	NA	NA	0,73-3,3
Europe	NA	NA	0,37-4,5
Végétariens et consommateurs de soja	NA	8,42-9,25	3,2-30
Chine	23,5-135,4	2,5-10,3	6,2-75,7
Japon	50,7-102,1	6-11,3	22,6-54,3
Corée	21,07	7,4-8,5	14,88

Les personnes qui consomment du soja sont de plus en plus nombreuses en France. En 2014, 41 % des personnes indiquaient avoir consommé du soja au moins une fois les 12 derniers mois. En 2017, ce chiffre monte à 61 % et en 2019 à 67 %¹⁰.

Celles-ci consomment surtout des steaks, galettes et nuggets (82 %), des boissons au soja (39 %), des desserts aux fruits (38 %), des desserts au soja type crème (35 %) et du tofu (32 %).

Les teneurs rapportés en isoflavones dans les produits des consommateurs et consommatrices amènent une consommation journalière en isoflavones aglycones mesurée ainsi¹¹ :

	Produits au soja	Teneur en isoflavones aglycones
Petit déjeuner	1 bol de boisson au soja (250 mL)	33 mg
Déjeuner	1 steak de soja (100 g)	15 mg
Dîner	1 dessert au soja (100 g)	8 mg
		Total : 56 mg/jour

¹⁰ Sojaja, 3e édition du baromètre "Les Français et les aliments au soja", février 2020

¹¹ Oilseeds and fats, Crops and Lipids (OCL), Les aliments au soja : consommation en France, qualités nutritionnelles et données scientifiques récentes sur la santé, OCL 2016, 23(4) D405

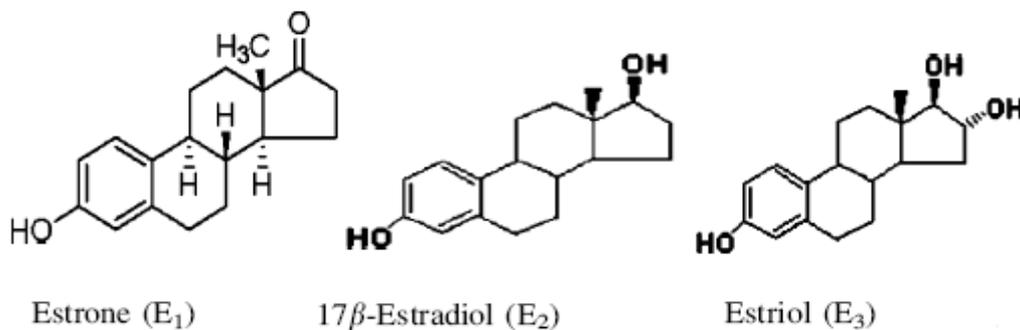
1.6 Conclusion

Le soja est un produit consommé depuis des millénaires dans les pays asiatiques et depuis des siècles en Europe. Il est utilisé de manière courante dans les préparations infantiles depuis les années 70. Il peut être consommé de manière fermentée ou non. Il est riche en protéines biodisponibles. Le soja est un aliment riche en nutriments utiles pour l'organisme et associés à une alimentation saine. Il contient des isoflavones dont la similitude de structure avec l'estradiol a amené des interrogations quant à une possible interaction avec cette hormone. Ces teneurs sont très variables en fonction du lieu de production et de la préparation du soja. Les populations les plus consommatrices sont les populations asiatiques et les végétariennes.

2. Points sur les œstrogènes et les isoflavones

2.1 Estradiol

Parmi les hormones sexuelles, nous retrouvons les œstrogènes. Il s'agit de stéroïdes composées de 18 atomes de carbone. Les œstrogènes sont composés de l'œstrone (E1), principale œstrogène circulant chez la femme ménopausée et chez l'homme, de l'œstriol (E3), son taux augmente principalement lors des grossesses et de l'œstradiol (E2) aussi appelé 17 β -œstradiol qui est le principal œstrogène naturel. Il existe un quatrième œstrogène qui est uniquement synthétisé par le foie fœtal : l'œstetrol (E4). Il se retrouve dans le sang maternel après la 9^e semaine de grossesse.



L'œstradiol est 12 fois plus actif que l'œstrone et 80 fois plus actif que l'œstriol. L'œstradiol est formé à partir du cholestérol, d'abord transformé en testostérone sous l'action de la LH (Hormone lutéinisante) puis transformée en œstradiol par l'aromatase dont l'action dépend de la FSH (Hormone folliculostimulante).

Les concentrations plasmatiques d'œstradiol varient en fonction de l'âge et du cycle menstruel. Elles sont basses en début de cycle et atteignent une valeur maximale un peu avant l'ovulation. Une seconde élévation est observée au début de la phase lutéale. Après la ménopause, les concentrations plasmatiques en œstradiol sont très faibles tout comme chez l'enfant prépubère. Chez l'homme l'œstradiol provient des testicules et de la conversion périphériques des androgènes par le foie, les muscles et le tissu adipeux.

L'œstradiol est métabolisée par le foie par sulfatation ou glucuronidation et ensuite éliminée dans les urines.

non-génomiques concernent par exemple le système vasculaire ou l'activation de facteurs de croissance.

2.2 Actions principales des estrogènes

2.2.1 Sur les organes génitaux

Les estrogènes participent à stimuler la prolifération et le développement des cellules musculaire du myomètre, stimulent la contractilité utérine, modifient l'endomètre lors du cycle menstruel ; stimulent les sécrétions glandulaires des trompes, le péristaltisme des parois et les mouvements des cils, le développement des glandes du col utérin, la sécrétion d'une glaire fluide et l'ouverture de l'orifice externe, stimulent la sécrétion du vagin pendant l'acte sexuel et participe à son développement au cours de la puberté, stimulent le développement des seins, participent à la préparation des seins à l'allaitement en entraînant la multiplication, l'allongement et la ramification des canaux galactophores et augmentent leur vascularisation. Les estrogènes jouent également un rôle dans la croissance et le développement des testicules (Guercio, 2020).

2.2.2 Sur la sécrétion et les actions des différentes hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

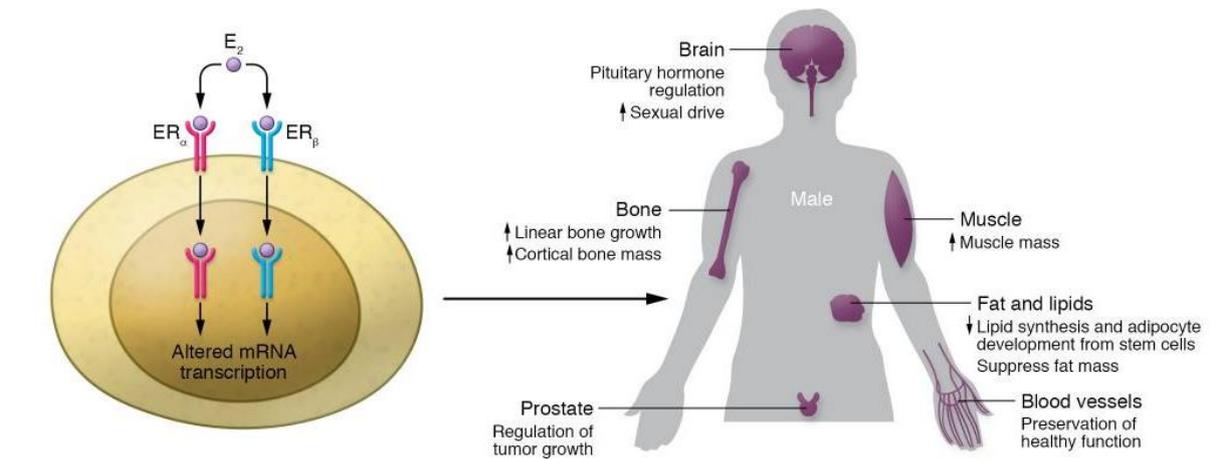
Selon la concentration en estradiol, on observe un rétro contrôle de la sécrétion des hormones hypothalamo-hypophysaire qui est négatif pour des concentrations faibles ou moyennes et positif à de fortes doses. L'estradiol est à l'origine du pic ovulatoire de LH. Les estrogènes régulent l'expression des récepteurs à la progestérone le plus souvent de manière positive. Ils augmentent aussi la synthèse des protéines de transport des stéroïdes telles que le SHBG et le CBG.

2.2.3 Sur les autres organes

Les estrogènes participent à l'augmentation de la vitesse de croissance en longueur des os puis à la soudure des cartilages de croissance et à l'arrêt de celle-ci. Ils permettent de stabiliser la masse osseuse et la minéralisation aussi bien chez les femelles que chez les mâles (Noirrit-Esclassan, 2021), facilitent la relaxation du muscle lisse artérielle, modifient la répartition des tissus adipeux et augmentent le HDL cholestérol. Ils ont aussi un effet trophique sur les tissus de la peau, des cheveux et de la muqueuse vésicale et, enfin, participent à l'équilibre glycémique chez les mâles et chez les femelles (Gregorio, 2021).

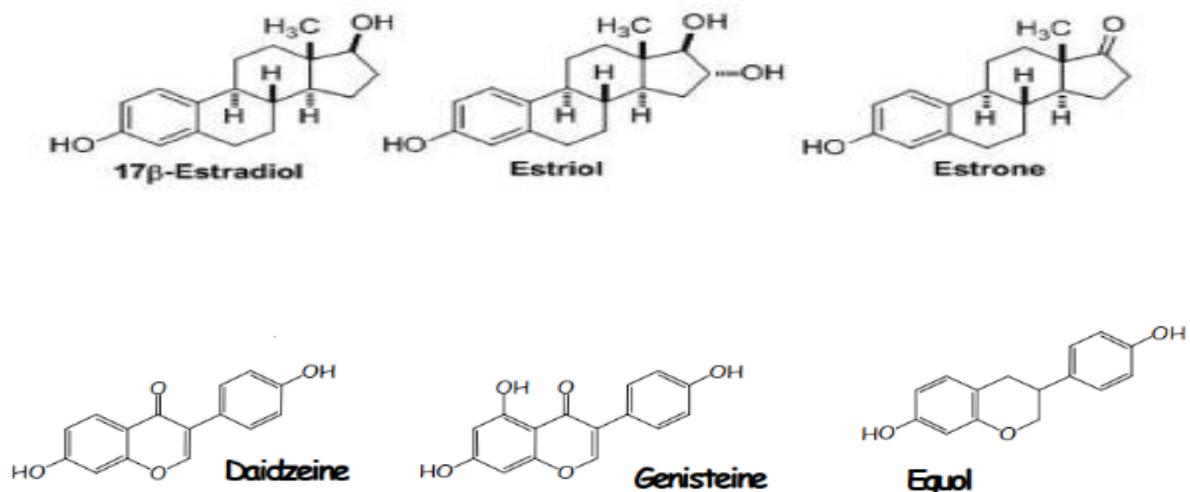
Ainsi la notion d'hormone "femelle" pour désigner l'estradiol est une simplification qui ne reflète pas la complexité de la réalité biologique. En effet, cette hormone joue aussi un rôle essentiel chez l'homme ([Hammes, 2019](#)).

Les estrogènes agissent par les récepteurs ER α et ER β de la membrane plasmique et de la membrane nucléaire chez l'homme au niveau de nombreux organes.



2.3 Les isoflavones contenues dans le soja

Il existe une similarité de structure moléculaire entre les phyto-SERM et l'estradiol, ils ont la capacité de se lier aux récepteurs α et β .



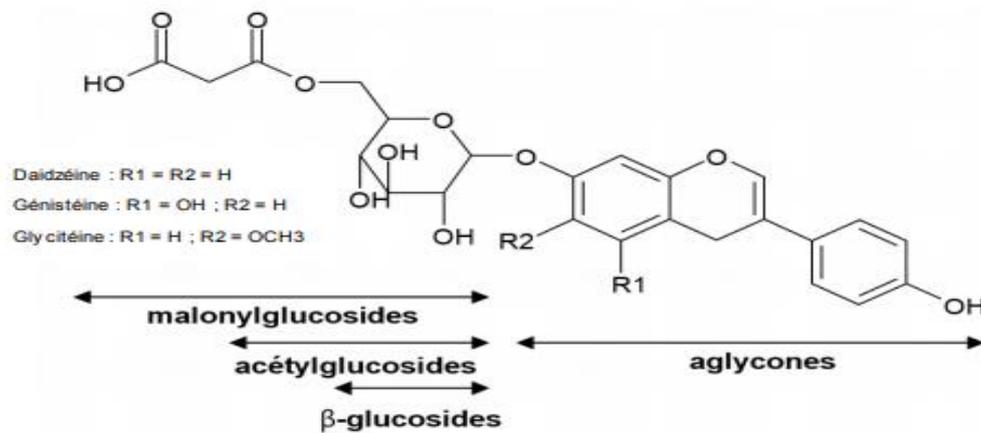
Les isoflavones contenues dans le soja appartiennent donc à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERMs). Leur structure restant différente de celle des estrogènes, ils peuvent induire des réponses différentes de celle des estrogènes. Ainsi la liaison à un récepteur va induire soit une réponse estrogénique (dite agoniste) soit une inhibition de l'action estrogénique (dite antagoniste).

Les phyto-SERM contenus dans le soja ont une affinité 1/1000 moindre pour les récepteurs α et $\frac{1}{3}$ moindre pour les récepteurs β par rapport à l'œstradiol. Leur effet est bien modéré par rapport à l'œstradiol, et variable en fonction des tissus (Kuiper, 1998). Les phyto-estrogènes induisent des réponses qui leur sont propres quand ils se lient aux récepteurs estrogéniques. Les isoflavones et les coumestanes sont les meilleurs ligands de cette classe de molécules. La génistéine a une plus grande affinité pour les récepteurs estrogéniques β que la daidzéine (IC50 0,018 μ M versus IC50 1,2 μ mol/L). L'affinité du 17 β - estradiol mesuré par l'IC50 est de 0,0024 μ mol/L. La génistéine est la seule à présenter des effets non génomiques (inhibiteur des protéines kinases et des topo-isomérases) (Afssa 2005, p18). La génistéine et la daidzéine stimulent les activités estrogéniques mais sont 10 à 100 fois moins puissantes que l'estradiol (Makela, 1994 ; Richard, 2003). Cependant ils sont aussi capables de se lier aux récepteurs des androgènes et de la progestérone compliquant la compréhension de leurs actions (Beck, 2003). De plus, il existe des récepteurs α et β sur la membrane plasmique des cellules pouvant donc induire des réponses cellulaires sans pénétration de la molécule dans la cellule (Collins 1999).

2.4 Métabolisme des isoflavones contenu dans le soja

Il existe des variations considérables dans le métabolisme de l'isoflavone chez les individus. Ces composés sont présents sous forme glycosides (soit les formes glucoside, malonyl et acétyl) mais peuvent être également présents sous forme aglycones (daidzéine, génistéine). Ainsi le soja contient 12 isoflavones différentes. Il existe 3 aglycones : génistéine (4',5,7-trihydroxyisoflavone), daidzéine (4',7-dihydroxyisoflavone) et glycitéine (7,4'-dihydroxy-6-methoxyisoflavone) et leur forme β -glycosides génistine, daidzine, et glycerine; et chacun des 3 β -glycosides peut être retrouvé sous forme d'ester malonique ou d'acide acétique.

Le plus souvent, quand on parle d'isoflavones on se réfère aux formes équivalentes aglycone. Ce sont ces isoflavones qui sont suspectées de perturber l'équilibre hormonal. En effet, elles présentent une structure proche d'une hormone : la β 17-oestradiol.

Structures des différentes formes d'isoflavones (Hubert, 2006)¹³

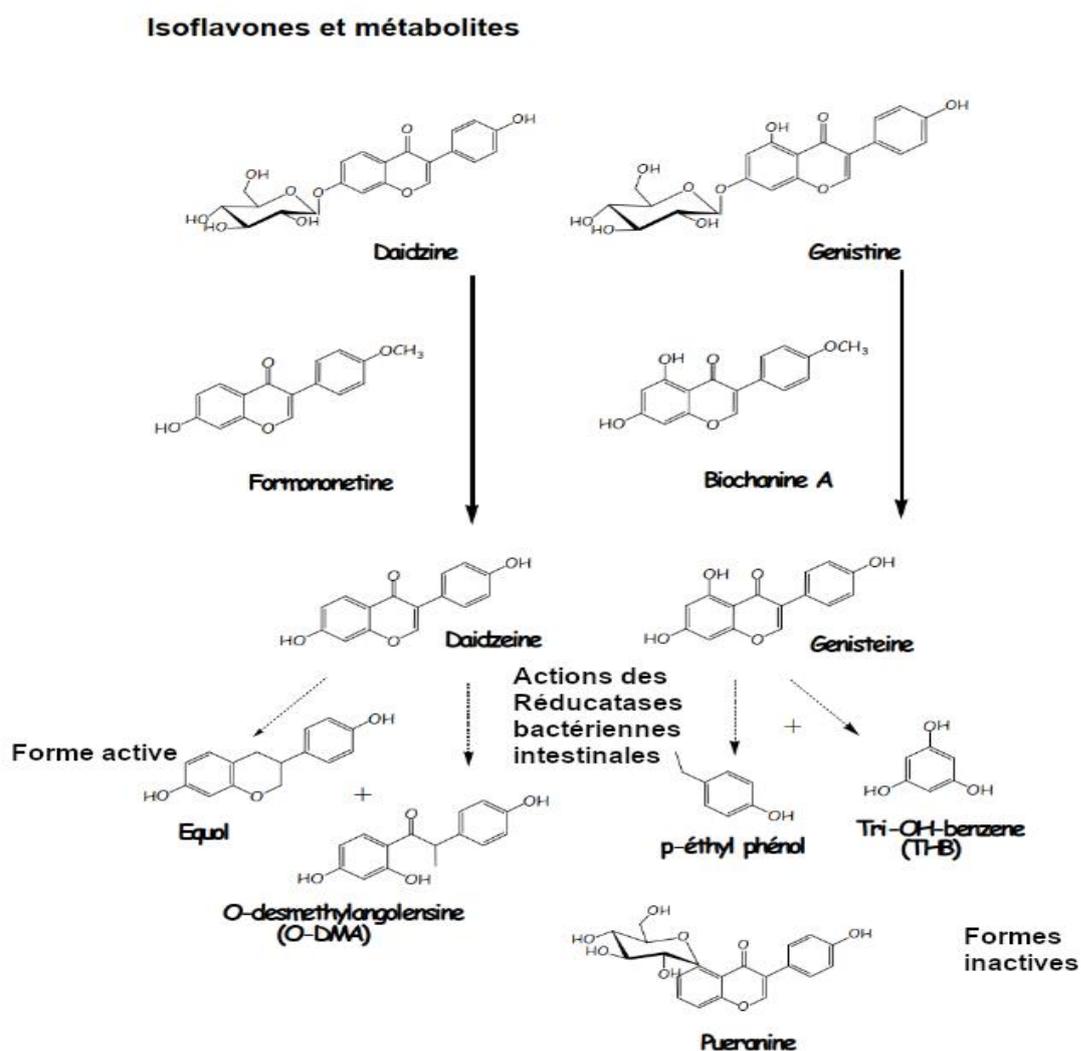
Les isoflavones sont naturellement présentes dans les plantes sous formes majoritairement glycosylées, mais leur absorption par l'organisme se fait essentiellement sous forme aglycone après action des enzymes intestinales et du microbiote. Pour pouvoir être absorbées il est nécessaire qu'il y ait une étape de déglycosylation (Day, 1998 ; Setchell, 2001). Celle-ci est complète car on ne retrouve aucune de ces molécules glycosylées dans le sang, l'urine ou les fèces. Les bactéries jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des isoflavones (Gaya, 2016). Les enzymes entérocytaires, notamment la β glucosidase de la bordure en brosse et la lactase-phlorizin hydrolase, sont également importantes dans la transformation des formes glycosylées en forme aglycones (Day, 1998 ; Nemeth, 2003). Ce sont l'action de ces enzymes qui font que chez le nourrisson, dont la flore intestinale est très peu développée, les isoflavones passent la barrière intestinale (Setchel, 1997). Pendant la digestion, la daidzéine peut être métabolisée en équol et la génistéine en p-éthyl phénol et tri hydroxy-benzène. Une différence, qui est potentiellement la plus pertinente d'un point de vue physiologique, est que seulement environ 20 à 30 % des non-Asiatiques sont considérés comme des producteurs d'équol tandis que 50 à 80 % des Asiatiques le sont (Sekikawa, 2019 ; Shor, 2012). Une hypothèse pour expliquer l'hétérogénéité de l'effet du soja retrouvée dans les études serait la présence ou non de bactéries intestinales capables de convertir la daidzéine en équol. Les producteurs d'équol seraient plus susceptibles de bénéficier d'une consommation de soja (Setchell, 2002).

Une étude a indiqué que la production d'équol est régie sur le plan du développement et initialement liée à la composition de l'alimentation. Plus précisément, à la naissance, les nourrissons sont incapables de produire de l'équol, mais à l'âge de 3 ans, 25 % et 50 % des nourrissons allaités et nourris au lait maternisé produisent de l'équol respectivement (Brown,

¹³ Cité par : LABAT Elodie. Le soja : influence de sa consommation sur la santé humaine et conséquences de l'expansion de sa culture au niveau mondial. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 29 novembre 2013. Université Toulouse II.

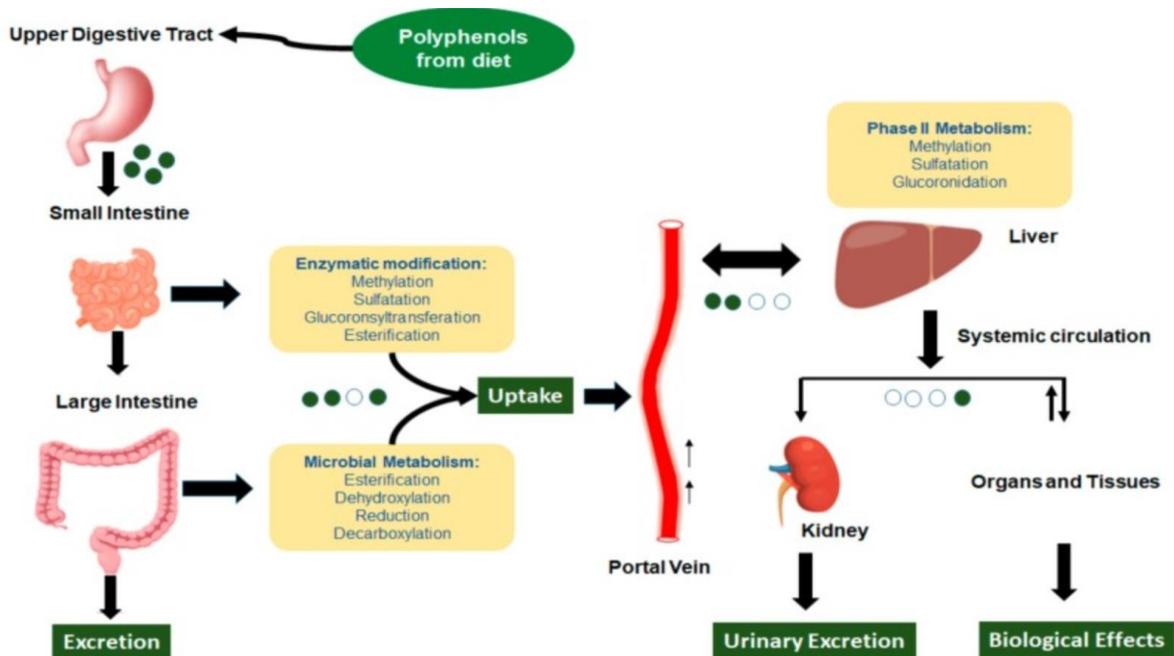
2014). En outre, la production d'équol d'un enfant est associée au statut de producteur d'équol de la mère (Wada, 2016). Enfin, une absorption jéjunale est en accord avec les cinétiques d'apparition après ingestion. Pour les isoflavones, le Tmax après ingestion se situe entre 4 et 6 heures. L'origine de la daidzéine colique qui est ensuite transformée en équol n'est pas complètement connue : une part peut provenir d'un pool ayant passé l'intestin grêle sans être absorbée, l'autre peut provenir d'une excrétion biliaire. En effet, il existe un cycle entéro-hépatique des isoflavones (Cassidy, 2017). Ils subissent ensuite des étapes de détoxification hépatique puis sont éliminés dans les urines et les fèces, sous forme de glucuronides et/ou de sulfates. Dans certaines expériences mettant en œuvre des doses alimentaires d'isoflavones, 80 % des composés ingérés sont retrouvés dans l'urine sur un suivi de 48 h. Cela signifie qu'elles ont passé la barrière intestinale. Par ailleurs, dans le sang, les isoflavones sont majoritairement (95 %) sous une forme conjuguée.

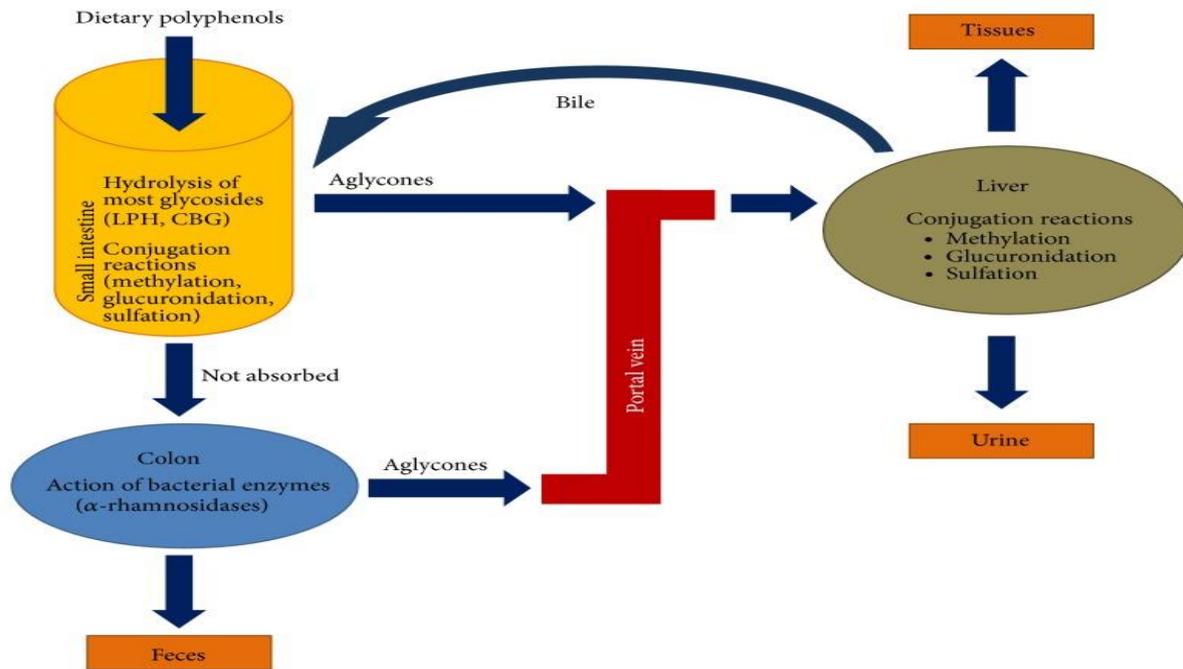
Schéma des différentes transformations des 2 principales isoflavones contenues dans le soja et leurs transformations intestinales notamment sous l'action des réductases de la flore bactérienne aboutissant à des formes dites actives (equol) ou inactives (pueranine)



Une partie de la daidzéine est en effet absorbée au niveau jéjunal, passe dans le sang portal puis est prise en charge par le foie ; elle est ensuite pour partie excrétée (principalement sous forme déconjuguée) dans la bile, laquelle rejoint le duodénum via le canal cholédoque. Après absorption il y a le premier passage hépatique. On sait que les enzymes de phase I qui interviennent sur certains phyto-estrogènes sont plutôt des enzymes d'hydroxylation (Kulling, 2001 ; Peng, 2003). Des enzymes de phase II interviennent également pour une activité de glucuronidation ou de sulfatation des composés. Ce sont plutôt des processus de glucuronidation qui sont mis en jeu. Les enzymes de phase II, comme les UDPGT (Uridine diphospho glucuronyl transférase) ou les sulfotransférases fixent sur les fonctions hydroxyles natives ou néo-formées par les enzymes de phase I, des groupements glucuronides et/ou sulfates. Cela favorise leur transport sanguin et finalement leur élimination urinaire. En ce qui concerne les isoflavones, il en résulte que les formes majoritaires des composés circulants dans le plasma sont des formes glucuro-conjuguées et sulfo-conjuguées (entre 60 et 90 % de la fraction circulante. Ce sont des formes d'élimination considérées comme inactives (Shelnutt, 2002 ; Zhang, 2003). La molécule dont la conjugaison semble être la plus faible est l'équol ce qui pourrait expliquer son action prépondérante (Setchell, 2002).

Représentation schématique de l'absorption et du métabolisme des polyphénols. Les points verts représentent les formes aglycones et les blancs leurs métabolites (Cipolletti, 2018).





Les activités enzymatiques résultent d'un polymorphisme génétique propre à chaque individu, chaque espèce, mais aussi d'une adaptation à très long terme au régime alimentaire. Concernant ce dernier point, il a été montré que des femmes sous différents régimes présentaient des taux plasmatiques globalement différents pour une même prise (Adlercreutz, 1986) et il a également été montré que les taux d'équol excrétés par des non végétariens après une prise de soja sont proportionnellement plus élevés que ceux excrétés par des végétariens habitués à ce régime (Setchell, 1985). Il est fondamental de garder cette notion à l'esprit lors de la comparaison de populations ayant des habitudes alimentaires différentes et des régimes différents au sein même des populations. Le transit varie en fonction des espèces, de l'âge des individus, de la nature plus ou moins riche du régime en fibres et de la richesse et de l'état de la flore colique. Ce processus est hautement variable d'une molécule à l'autre, d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre. Il n'est donc pas surprenant que les premiers travaux rapportant des taux plasmatiques ou urinaires de phytoestrogènes aient mentionné des variations inter-individuelles majeures (Adlercreutz, 1982). Ainsi, les concentrations plasmatiques moyennes mesurées après une exposition chronique sont supérieures chez les Occidentaux à celles mesurées chez les Asiatiques pour une prise alimentaire comparable. Rares sont les études rapportant chez les Asiatiques des concentrations plasmatiques d'isoflavones supérieures à 1 $\mu\text{mol/L}$ alors que de nombreux travaux estiment que les concentrations plasmatiques des Occidentaux consommant du soja oscillent de 0,3 à 3,5 $\mu\text{mol/L}$.

Liaison à des protéines

La fraction non conjuguée n'est pas libre dans le plasma. Ainsi, en plus des formes conjuguées, une fraction des isoflavones sera liée par des liaisons de faible énergie à des

protéines plasmatiques, la plus importante étant l'albumine. Ce pool de molécules est en fait en équilibre avec un pool de molécules libres dans le plasma, il reste de ce fait vraisemblablement assez constant. En outre, les isoflavones peuvent être transportées dans le sang par la Sex hormon binding globulin (SHBG). Cette glycoprotéine hépatique lie originellement l'estradiol avec une forte affinité, et la testostérone avec une affinité deux fois plus forte que l'estradiol. Cependant la différence d'affinité de liaison ($\ll 0.01\%$) est telle qu'il faudrait de très fortes doses d'isoflavones pour modifier cet équilibre, ce qui semble peu plausible dans le cadre d'une consommation alimentaire (Milligan, 1998).

Biodisponibilité au niveau cellulaire

La biodisponibilité cellulaire est difficile à prédire. Les concentrations de molécules libres à ce niveau sont fonction du débit sanguin et/ou lymphatique et de l'aptitude des composés à entrer dans les cellules elles-mêmes. Si les composés libres entrent dans les cellules, il se crée localement un déséquilibre entre la fraction liée à l'albumine et la fraction libre qui tend alors à se reconstituer. Ces processus participent à la spécificité tissulaire des molécules. L'équilibre entre la fraction libre et celle liée à l'albumine peut éventuellement être déplacé par la présence en abondance d'autres polyphénols de polarité voisine puisque la liaison aux protéines n'est pas spécifique : c'est un exemple de l'influence que peut avoir la composition du bol alimentaire sur la biodisponibilité des phyto-estrogènes.

La demi-vie étant courte (6 à 8 h pour les isoflavones), les niveaux indétectables dans le plasma seront atteints 24 voire 36 heures après une ingestion unique (Watanabe, 1998 ; Setchell, 2000). Une administration répartie en deux prises (matin et soir) est donc à même d'induire des taux circulants à T=12 h supérieurs à ceux qu'entraînerait une prise unique, même si la dose ingérée est comparable.

2.5 Conclusion

L'estradiol a une action pléiotrope à la fois par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires mais aussi plasmique. Elle agit chez les femmes et chez les hommes. Les isoflavones contenues dans le soja ont une structure proche de l'E2, mais ne sont pas lipidiques. Les différences de nature et de structure amènent à des actions probablement différentes sur l'organisme. Les formes qui semblent actives sont les formes aglycones. De plus, il apparaît que la méthode de préparation et de cuisson du soja entraîne des variations notables dans la teneur en isoflavones. De nombreuses caractéristiques tant dans la composition du repas, la qualité du microbiote ou encore la génétique viennent modifier les isoflavones et complexifier la compréhension de leurs actions potentielles sur l'organisme.

Cependant, les similitudes entre les estrogènes et les isoflavones contenus dans le soja ainsi que des conséquences délétères sur certains animaux ont conduit l'Afssa à produire un avis pour faire un état des lieux en 2005. Par la suite, l'Anses a repris ces documents et les a complétés.

3. Avis de différentes instances

3.1 Instances françaises

3.1.1 Le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)

Le premier avis français sur le soja est un rapport de 2005 rédigé par l'Afssa (Afssa, 2005). Ce document a pour objet de faire le point sur les différents produits alimentaires et compléments contenant des phytoestrogènes. Il s'agit d'abord de les identifier, puis de recenser les études pointant une activité chez l'être humain-e. Les plantes ayant fait la démonstration de leurs propriétés estrogéniques sont le soja (graines), le trèfle (feuilles), la luzerne (feuilles), le houblon (cônes), le kudzu (*Pueraria lobata*) (feuilles et racine), la réglisse (racine), le lin (graine) et le fenouil (fruits).

3.1.1.1 Les données issues du rapport de 2005

Le rapport débute par un état des lieux sur la consommation de soja dans le monde et sur l'exposition aux isoflavones qu'elle entraîne. Devant des inquiétudes quant à un éventuel effet pseudo-estrogénique, l'agence essaie d'établir une dose à ne pas dépasser. Les modèles animaux utilisés sont différents de ce qui est observé chez l'homme en termes de concentration d'isoflavones à la suite de leur consommation. Les taux circulants de l'ordre du micromole ne sont pas atteints avec les mêmes quantités ingérées rapportées au poids corporel chez l'Homme et chez l'animal de laboratoire. En règle générale, les quantités ingérées doivent être 10 fois supérieures au moins chez les rongeurs, par rapport à celles qui sont nécessaires chez l'Homme¹⁴. Ainsi, des concentrations plasmatiques de 0,2 à 5 µm sont observées chez l'Homme qui consomme des aliments à base de soja, pour des quantités ingérées d'isoflavones de 5 à 150 mg/j (soit 0,1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour (mg/kg pc/j)). Pour atteindre des concentrations similaires chez le rat, il faut des expositions de 10 à 20 mg/kg pc/j. La transformation de la daidzéine en équol chez les animaux de laboratoire n'explique pas à elle seule la différence entre l'Homme et l'animal. En effet, si l'on tient compte des isoflavones et de l'équol, la somme des concentrations chez l'animal soumis à 0,1 à 3 mg/kg pc/j reste toujours inférieure à celle mesurée chez l'Homme pour la même prise. Pour finir, il est important de rappeler qu'il faut tenir compte de ces concentrations plasmatiques dans l'interprétation des données obtenues in vitro. En effet, ces tests peuvent permettre la mise en œuvre de concentrations de phyto-estrogènes allant du picomolaire au millimolaire. Toutefois, les concentrations supérieures à 10 µmol/L sont extra-physiologiques si l'on raisonne sur une prise d'isoflavones alimentaires, et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour étudier les effets possibles d'une exposition de l'Homme par voie alimentaire.

¹⁴ Est repris dans ce point issu du rapport de l'Afssa sa terminologie "Homme" pour les hommes et les femmes

Par ailleurs, à partir de la concentration du millimolaire, la faible solubilité des polyphénols devient rédhibitoire et on observe souvent à ces concentrations des phénomènes spécifiques liés à la précipitation des composés dans le milieu de culture.

Ainsi, une ingestion de 10 mg/kg pc/j d'isoflavones aglycones chez un rat entraîne des concentrations plasmatiques de 1 µmol/L (équol exclu). Chez l'Homme, cette même concentration est atteinte avec moins de 1 mg/kg pc/j. Ainsi pour 50 mg de génistéine ingérés (moins d'1mg/kg pc), on trouve (Setchell, 2001) une Cmax plasmatique de 1,26 µmol/L et pour 50 mg de daidzéine, une Cmax plasmatique de 0,76 µmol/L. Malgré l'absence de connaissances comparatives à ce jour entre le métabolisme des isoflavones chez l'animal et l'Homme, on se fiera aux concentrations plasmatiques obtenues après une ingestion de soja ou d'isoflavones chez l'animal pour une éventuelle transposition de ses effets à l'Homme. Toutefois, il est troublant de constater que des prises d'isoflavones conduisant à des concentrations plasmatiques totales de 1 à 3 µmol/L, ont des effets sur le sein, les bouffées de chaleur, la sécrétion de LH ou l'os. Or, si l'on ne considère que les formes non-conjuguées, il faut conclure des données disponibles que les concentrations plasmatiques efficaces seraient de l'ordre de 10 à 120 nmol/L. Ceci va à l'encontre de la grande majorité des résultats obtenus in vitro. Ainsi, soit les doses efficaces in vitro ne reflètent pas la véritable activité des molécules et on sous-estime donc leur efficacité, soit il faut envisager que les formes conjuguées peuvent localement être dé-conjuguées au moins par certains tissus cibles. Ce mécanisme participerait alors à la spécificité tissulaire des molécules. Il n'est pas possible de trancher dans un sens ou dans l'autre en l'état actuel de nos connaissances.

En l'état actuel des données, chez l'Homme, les auteurs du rapport ne disposent que de quelques résultats concernant la biodisponibilité des isoflavones de soja. Pour les autres composés il existe des données chez l'animal et notamment le rat ($T_{1/2}$, Cmax, Tmax, AUC, etc.) mais compte tenu des particularités propres à chaque espèce, elles présentent des limites pour une transposition chez l'Homme. Dans la mesure où cette transposition peut être différente en fonction des modèles animaux étudiés, on se fiera plutôt aux concentrations plasmatiques obtenues après une ingestion de soja ou de phyto-estrogènes chez l'animal pour une éventuelle transposition des effets à l'Homme puisque c'est cette concentration qui sera effectivement susceptible d'atteindre les cellules.

Le rôle joué par les biotransformations dans la biodisponibilité des composés est majeur, or ces activités enzymatiques résultent d'un polymorphisme génétique propre à chaque individu et peuvent aussi évoluer au cours de longues périodes d'exposition suivant les règles qui régissent généralement les processus d'adaptation. Ainsi, dans la mesure où les principales sources d'isoflavones (génistéine et daidzéine) sont le soja et le kudzu (plante asiatique à l'origine), les teneurs auxquelles sont traditionnellement confrontés les Asiatiques sont très différentes de celles auxquelles peuvent être exposés les Occidentaux. Dans ce contexte, il peut être fait l'hypothèse d'une adaptation métabolique des Asiatiques.

Les phyto-estrogènes existent dans le corps humain sous différentes formes, glucuronidée, sulfatée et non conjuguée pour l'essentiel. Dans le sang, ils circulent essentiellement sous forme glucuronidée ou sulfatée, ce qui assure une meilleure solubilité de ces composés. En revanche, ce sont les phyto-estrogènes aglycones qui sont les meilleurs ligands des récepteurs aux estrogènes. Cette variété des formes circulantes pose le problème de la validité des tests *in vitro*, qui dans leur immense majorité sont réalisés à partir de composés aglycones. Nous n'avons que peu de données sur l'activité des glucuronides ou des sulfates (Kinjo, 2004 ; Zhang, 1999), mais ils paraissent moins actifs que les aglycones.

Ceci pose donc de nouvelles questions. Si seules les formes aglycones sont actives, elles le seraient plus qu'on ne le croit habituellement sur la base des tests *in vitro*. En effet, si seuls les composés aglycones du plasma sont actifs, dans la mesure où ils ne représentent que 10 à 40 % au maximum de ce qui est couramment mesuré dans le plasma, les concentrations efficaces *in vivo* seraient de l'ordre de 50 à 200 μM . Si ce n'est pas le cas, cela pourrait indiquer que les formes conjuguées classiquement considérées comme inactives seraient dotées d'activité, au moins localement, si l'on envisage une déglucuronidation ou une dé-sulfatation tissulaire. Ce processus existe chez le rat au niveau du foie et, dans cette espèce, il a été montré la présence de composés exclusivement aglycones dans le cerveau, le foie, le tissu mammaire, l'ovaire, la prostate, le testicule, la thyroïde et l'utérus. Ce processus est peut-être aussi valable chez l'Homme et pourrait participer à la spécificité tissulaire des molécules. Les phyto-estrogènes étant, par définition, d'origine végétale, ils sont étrangers à l'organisme et peuvent être considérés comme des xénobiotiques.

Les risques potentiels qu'il faut envisager peuvent provenir d'une exacerbation des propriétés pharmacologiques des phyto-estrogènes sur les organes cibles (activité classique de type utéro-trophique par exemple) ou d'effets délétères sur des organes annexes liés ou non à la fonction sexuelle (hypophyse, thyroïdes, tissu osseux, etc.). A cet égard, la notion de maturation sexuelle liée à l'âge d'exposition est un facteur pouvant largement amplifier la notion de risque. Enfin, les différences structurales des phyto-estrogènes entraînent des conséquences sur les caractéristiques cinétiques et métaboliques et donc sur l'activité et la toxicité potentielle de ces composés.

Les phyto-estrogènes ont en commun d'exercer des effets de type estrogénique, notamment chez les mammifères, cette action étant liée à une parenté chimique structurale avec le 17 β -estradiol. La présence du noyau biphénolique apparaît essentielle pour la liaison avec les récepteurs aux estrogènes. Utilisant la technique du profil d'expression de gènes, il semble que le 17 β -estradiol, la génistéine et le diéthylstilbestrol modifient l'expression des mêmes 179 gènes dans l'utérus immature de la souris. La comparaison des effets bénéfiques ou néfastes des phyto-estrogènes avec les estrogènes de « référence » a donc été un élément

soit d'expérimentation (études comparatives), soit de réflexion, en regard des effets largement décrits dans la littérature avec ces estrogènes. Toutefois, les quelques différences de structure qui conduisent aux différents groupes d'isoflavones, modulent l'interaction avec ces récepteurs et, en conséquence, leur spécificité d'action. Dans ces conditions, et selon le phyto-estrogène et la dose utilisée, des propriétés estrogéniques, anti-estrogéniques ou modulatrices de type SERMs sont rapportées, n'autorisant pas à établir un parallèle strict entre phyto-estrogènes et estrogènes.

Aucun effet toxique particulier n'est rapporté après administration unique de daidzéine par voie orale ou sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 10 g/kg de poids corporel chez la souris ou le rat. Deux études ont par ailleurs été réalisées aux Etats-Unis chez des volontaires sains lors d'administration unique per os de doses allant jusqu'à 16 mg/kg d'isoflavones purifiées (génistéine, daidzéine et glycitéine) chez l'homme sain volontaire (n=30) ou la femme post-ménopausée (n=24). Dans le premier cas, les seules modifications relevées concernent une augmentation de la lipoprotéine lipase et une hypophosphatémie sans autres signes particuliers de toxicité. Dans le second cas, des signes cliniques associant nausées, tension mammaire sont décrits, ainsi qu'une baisse de la pression artérielle (7 %). En l'absence d'essai conduit en aveugle contre placebo, ces données sont à relativiser. Dans les deux études, les paramètres pharmacocinétiques ont été explorés.

La faible toxicité générale des phyto-estrogènes évoquée en préambule sur la base des données humaines historiques est en accord avec les résultats des études réalisées tant chez le rongeur que chez le chien. Les effets majoritairement observés chez le rongeur sont une baisse de poids corporel avec la génistéine parfois reliée à une baisse de la consommation alimentaire avec le soja sous forme de farine, concentré ou isolat de protéines. L'essai le plus récent ne confirme cependant pas ces faits, même à la dose de 1000 mg/kg pc /jour pendant 28 jours. Dans cette même étude la dose n'entraînant aucun effet délétère est de 120 mg/kg pc /j. En l'absence de données de cinétique propres à l'étude, une estimation fondée sur l'extrapolation des données « ingéré-circulant » conduirait à des taux circulants plasmatiques de génistéine supérieurs à 5 µmol/L. Cette concentration peut être atteinte chez l'Homme avec des doses de 1,5 à 2 mg/kg pc /j. Toutefois les quelques données d'exposition chez le chien tendent à montrer que les taux plasmatiques de génistéine sont assez proches de ceux rapportés chez l'Homme, signifiant qu'il est nécessaire d'utiliser des doses sensiblement supérieures chez l'animal pour obtenir des expositions circulantes proches de celles observées habituellement chez l'Homme.

En l'état actuel des données, les recommandations quant à une dose quotidienne maximale de phyto-estrogènes chez l'adulte, toute consommation confondue, pourraient être de l'ordre de 1 mg/kg, rejoignant en cela les recommandations formulées en Allemagne par la Senate Commission on the Evaluation of Food Safety.

Une étude menée en 2001 avec une injection sous cutanée répétée de génistéine les 5 premiers jours de la gestation chez la souris rapporte une augmentation des adénocarcinomes utérin chez la descendance. Il s'agit de conditions expérimentales particulières qui maximisent les risques, avec une voie d'apport parentérale, l'intérêt de cette étude est de souligner que la balance bénéfice/risque des isoflavones dépend étroitement de la dose administrée, ce qui est classique, mais surtout de la période d'exposition, ce qui rejoint également la problématique de la toxicité sur la fonction de reproduction. Thigpen (Thigpen, 2001) conclut que la génistéine et la daidzéine incorporées dans l'aliment (228 mg d'isoflavones/kg d'aliment) pendant 1 à 3 mois augmentent, par rapport à l'aliment caséine, l'incidence de cancer de la vulve chez une souche de souris (129/J) qui les développe spontanément. Cette différence n'est toutefois pas retrouvée aux temps 6 ou 12 mois. Seike (Seike, 2003) font état d'une augmentation significative des carcinomes pulmonaires chez le rat F344 recevant la génistéine à raison de 25 ou 250 ppm, soit de l'ordre de 2.5 à 25 mg/kg, pendant 28 jours. Cet effet potentialisateur des phyto-estrogènes est également décrit vis-à-vis de cancérigène mammaire : une exposition in utero et périnatale à des doses pharmacologiques de génistéine (jusqu'à 80 mg/kg de p.c.) entraîne une plus grande sensibilité de la progéniture au DMBA, un cancérigène également estrogénique. Cet effet est corrélé à la dose de génistéine reçue.

Hsieh en 1998 démontrent que la génistéine, à raison de 750 µg/g d'aliment, stimule la prolifération de cellules tumorales mammaires MCF-7 implantées chez la souris nude athymique ovariectomisée, le taux plasmatique de génistéine étant de 2,1 µmol/L, similaire à celui observé chez la femme selon Xu (Xu, 1998). Ju (Ju, 2001), confirme ces faits dans des conditions expérimentales identiques, les animaux étant traités par des concentrations de génistéine de 125, 250, 500 et 1000 µg/g d'aliment, conduisant à des taux plasmatiques de génistéine (formes aglycone et conjuguée) variant entre 0,39 et 3,36 µmol/L selon la dose (méthode de dosage LC-ES/MS avec une limite de sensibilité de 0,02 µmol/L). Les auteurs concluent qu'à des doses entraînant chez la souris nude une exposition plasmatique en génistéine similaire à celle rencontrée lors d'apports en isoflavones supérieurs à 1 mg/kg/j chez l'Homme, la génistéine peut stimuler la prolifération de lignées cellulaires estrogéno-dépendantes. Cette étude confirme les résultats rapportés auparavant par une autre équipe selon une méthodologie similaire. Les traitements administrés étaient dans ce cas soit un isolat de protéine de soja correspondant à 15, 150 ou 300 ppm de génistéine (60 % sous forme aglycone), soit ces mêmes concentrations de génistéine incorporées dans un régime caséiné pendant 29 semaines. La croissance de la tumeur hormono-dépendante et l'expression de pS2 sont dose dépendantes. Ces résultats sont également à rapprocher d'études réalisées in vitro qui montrent, de façon dose dépendante, la prolifération de cellules tumorales, soumises à des concentrations de génistéine de 0,2 à 1 µmol/L, comparable à ce que l'on observe avec l'estradiol à 1 nmol/L. Ces résultats ne peuvent à eux seuls préjuger de tels effets chez l'Homme, mais ils requièrent une attitude vigilante quant aux risques d'un apport de phyto-estrogènes chez des sujets qui seraient porteurs de tumeurs hormono-sensibles.

Une étude assez proche des exigences réglementaires

L'étude d'Anastasia (Anastasia, 1990) est la plus proche, au plan réglementaire, d'une évaluation du potentiel carcinogène bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude ciblée spécifiquement sur l'évaluation de ce potentiel. Elle est menée chez le rat S.D., les effectifs de 43 à 50 animaux par sexe et par groupe étant ceux habituellement requis pour ce type d'étude. Les auteurs concluent en l'absence de différence quant à l'incidence de phénomènes néoplasiques entre les rats traités pendant 24 mois avec un régime soja équivalent à 21,8 % de la ration alimentaire protéique et les animaux témoins recevant un régime caséine.

Interactions avec d'autres substances

Des interactions entre la génistéine et des composés estrogéniques et anti-estrogéniques sont décrites chez plusieurs espèces. Ju en 2002 montre que la génistéine, à raison de 1000 ppm, s'oppose aux effets inhibiteurs du tamoxifène (un anti-estrogène partiel) administré simultanément aux doses de 2,5 et 5 mg chez la souris nude implantée avec des cellules MCF-7, tumeurs mammaires d'origine humaine. Par ailleurs, et contrairement aux conclusions de Allred (Allred, 2001) ou de Ju (Ju, 2001 ; Ju, 2002a) l'administration de phyto-estrogènes chez le singe macaque ovariectomisé antagonise, à des doses jugées non estrogéniques (protéines de soja équivalent à 1,27 mg de génistéine et 0,42 mg de daidzéine/g de protéine), l'hyperplasie de l'endomètre et la prolifération cellulaire mammaire induites par les estrogènes. Dans un contexte un peu différent, il est montré qu'une exposition à la génistéine (300 et 800 ppm) in utero puis au cours de la lactation (GD1 jusqu'à J21), potentialise l'effet d'une exposition in utero en methoxychlor (800 ppm), un xéno-estrogène insecticide reconnu et bien documenté qui engendre de profonds changements morphologiques de la glande mammaire en accentuant la formation de canaux mammaires et des bourgeons alvéolaires, phénomène considéré comme un facteur de risque en cancérogenèse mammaire. Ces travaux précisent que la glande mammaire de la progéniture mâle serait plus sensible que celle de la progéniture femelle à l'action de ces composés estrogéniques. Plus récemment, Foster a confirmé ces effets et montrent qu'une exposition périnatale en génistéine (J2 à J8, 10 µg de mélange de pesticide/kg/j, sc) potentialise les effets d'une exposition in utero à un mélange de pesticides estrogéniques (GD9 à GD 16, 10 mg/kg per os) sur la glande mammaire à l'âge adulte (J200) : alors que les effets sont faibles chez les animaux recevant seulement les pesticides. Une hyperplasie prononcée, des modifications lactationnelles et une fibrose intense plus importante sont observées chez les animaux subissant la multi-exposition « xéno-estrogènes/génistéine » par rapport à la génistéine seule. Prises dans leur ensemble, ces données démontrent que des phyto-estrogènes peuvent interagir avec les effets de xéno-estrogènes ou autres composés à action hormonale.

Discussion

Il faut noter que les résultats de l'ensemble des études publiées sont globalement variables, parfois contradictoires, ne débouchant pas sur des conclusions claires et concernent

majoritairement les isoflavones, génistéine et daidzéine. Pour Cotroneo (Cotroneo, 2001), bien que des doses pharmacologiques de génistéine produisent des effets de type estrogénique objectivables sur le tissu utérin du rat, l'évidence de tels effets à partir d'un régime alimentaire n'apparaît qu'à de fortes concentrations chez la ratte ovariectomisée (50-75 mg/kg/j). Ces faits conduisent les auteurs à écrire que « des doses physiologiques de génistéine apportées via l'alimentation ne produisent pas d'effet estrogénique significatif et seraient, dans ces conditions, dépourvues de toxicité ». Cet avis n'est pas partagé par le NCI (NCI, 1996) qui préconise des études de carcinogénicité avant l'initiation d'essais cliniques de longue durée. Cette position découle de l'absence de véritables études à caractère réglementaire et du fait que la génistéine induit des cassures de brins d'ADN sur des cellules humaines in vitro. La position de Lamartinière semble s'affranchir de la relation qui existe entre la dose ingérée et la concentration d'isoflavone circulants. En effet, des apports sensiblement supérieurs d'isoflavones sont nécessaires chez le rat pour atteindre des taux circulants identiques à ceux observés chez l'Homme pour des apports moindres. Le mécanisme qui sous-tend cette observation n'est pas totalement élucidé. La transformation de l'aglycone en ses métabolites peut en partie l'expliquer. De telles différences entre doses à administrer chez l'animal et chez l'Homme afin d'atteindre des taux circulants sont classiques. Elles peuvent découler de différences cinétiques entre les espèces (biodisponibilité, distribution, métabolisme). Néanmoins, si les données actuelles ne permettent pas de conclure clairement quant à un effet cancérigène in vivo des phytoestrogènes via une altération génétique, leur interaction avec des molécules cancérigènes est clairement identifiée, en particulier avec les xénoestrogènes. Si l'effet peut varier selon la dose utilisée, plusieurs auteurs soulignent l'importance de la période d'exposition en phytoestrogènes et mettent en évidence la période in utero et néonatale comme une période critique dont les conséquences apparaissent à l'âge adulte. Divers travaux montrent que ces effets sont associés à une action sur la morphogénèse de la glande mammaire et sur l'expression des récepteurs hormonaux et des PKC, lesquels jouent un rôle important en cancérogenèse mammaire.

Le modèle de souris « nude athymique ovariectomisée », mis en œuvre par différents auteurs, présente des caractéristiques physiologiques particulières qui permettent d'illustrer le potentiel prolifératif des phytoestrogènes vis-à-vis de cellules tumorales hormono-dépendantes, en particulier d'origine mammaire humaine (MCF-7). Ces résultats conduisent raisonnablement à s'interroger sur les risques potentiels de tels régimes chez certains sujets dont l'état physio-pathologique présenterait des similitudes avec le modèle murin utilisé. Par ailleurs, la génistéine à des concentrations de 0,2 à 1 µM augmente la prolifération de cellules, certes en culture, mais de façon dose-dépendante et comparable à ce que l'on observe avec l'estradiol à 1 nM. Ceci a conduit Ju et al. à considérer qu'un régime contenant plus de 250 µg de génistéine/g de régime conduirait à des taux circulants suffisants pour stimuler la croissance de cellules tumorales estrogéno-dépendantes. Parmi les aliments les plus concentrés, le tofu et les desserts soja sont susceptibles d'entraîner de tels apports. Cette notion de dose est à souligner et peut être mise en relation avec la dose efficace (250 mg/kg

p.c./j) pour laquelle l'effet utéro-trophique (prolifération de l'épithélium utérin) de la génistéine est significatif chez la rate immature ou adulte ovariectomisée.

Enfin, il faut rappeler qu'en 1979, l'International Agency for Research on Cancer (IARC) conclut qu'il existait des preuves évidentes du potentiel carcinogène du 17 β -estradiol chez l'animal de laboratoire, conclusion étendue à l'Homme par un amendement en 1987.

- Toxicité sur la fonction de reproduction et de développement

Les premiers cas de toxicité liée aux phyto-estrogènes ont été mentionnés dans la littérature dès les années 50 après avoir constaté des phénomènes de stérilité et d'anomalies de l'appareil reproducteur dans des troupeaux de moutons situés dans des prairies riches en trèfles et en luzerne. Des problèmes de fertilité et d'hépatotoxicité liés à l'ingestion d'isoflavones ont été décrits 40 ans plus tard sur des guépards en captivité et dont l'apport protéique était assuré par du soja.

- Exposition in utero

Les études sur les rongeurs ont montré chez les mâles une perturbation de la spermatogenèse à la suite de l'exposition des mères à une alimentation allant de 0,5 à 125 mg/kg/j de génistéine. L'exposition maximale conduisant à un déficit des paramètres spermatiques. Chez les femelles des doses de 20 à 200 mg/kg/jour conduisent à un avancement de l'âge de la puberté. Pour des doses allant de 0,5 à 125 mg/kg/jour dans un régime semi-synthétique conduit à la présence de cellules anormales au frottis vaginal et une hyperplasie des glandes mammaires.

- Exposition néonatale

Chez les mâles, différentes études concluent à l'absence d'effet des isoflavones sur la fertilité et le développement des animaux.

Chez les femelles, contrairement aux doses pharmacologiques, une exposition allant jusqu'à 4 mg/kg/jour semble sans effet.

- Exposition pubertaire

Malgré des doses élevées administrées à des rats (250-1000 mg/kg) de génistéine, aucun effet n'a été observé. Cependant chez des souris mâles des doses de 2,5-5 mg/kg

conduisent à des hyperplasies des cellules de Leydig et augmentent le taux de fibroblastes interstitiels dans l'épididyme (Lee, 2004).

- Exposition âge adulte

Chez les mâles, il ne semble pas y avoir de problème. Cependant en fonction du rapport de l'apport Génistéine/Daidzéine, il pourrait y avoir des effets anti-androgénique avec des conséquences possibles sur la fertilité. Chez les femelles là encore le rapport G/D semble important avec une absence d'effet pour des rapports 10/1 mais des effets aux rapports 2/1 ou 1/10.

- Exposition longue

Une exposition tout au long de la vie impliquerait des modifications anatomiques et histologiques de l'appareil reproducteur dès la consommation de faibles doses.

- Chez le primate

Chez le singe marmoset, une consommation néonatale d'une préparation pour nourrisson à base de soja équivalent à 1,6-3,5 mg/kg/jour conduit à une diminution des taux sériques de testostérone et à une augmentation paradoxale du nombre de cellules de Leydig.

Chez le macaque adulte on observe aucune modification significative des hormones dosées.

L'ingestion de 8 mg/kg de génistéine à des macaques gestantes conduit à une augmentation significative de l'estradiol chez les animaux traités.

- Chez l'Homme

Une étude menée pendant 2 mois avec l'ingestion de 40 mg/kg/jour pendant 2 mois n'a pas permis de déceler un effet sur les paramètres de fertilité.

Autres effets hormonaux

- Anti-estrogéniques : on observe parfois des effets in vivo. In vitro, les isoflavones peuvent agir sur les voies de synthèse des stéroïdes dont l'aromatase et ont donc un potentiel à exercer des effets anti-estrogéniques.

- Effet anti-androgéniques : in vivo il est observé une diminution des taux plasmatiques d'androgènes sans effet sur les taux de LH ou d'estrogène. In vitro les résultats sont contradictoires dans des effets anti et pro androgénique.
- Anti-thyroïdiens : les isoflavones pourraient prendre la place des T3 et T4 et capter l'iode entraînant ainsi une hypothyroïdie. Chez le rat un régime carencé en iode associé à un apport en isoflavones du soja n'altère pas significativement la fonction thyroïdienne.
- Anti-gonadotrope : cet effet est très variable selon les espèces et plus souvent vu à des doses supra-alimentaires.

La consommation de produits dérivés du soja n'a pas permis d'identifier des risques particuliers de toxicité.

Il y a une différence entre consommer du soja et des isoflavones isolés. Les données recueillies avec un phyto-estrogène isolé ne peuvent pas permettre de statuer sur le soja.

La dose sans effet toxique observable chez le rat a permis de calculer l'équivalent de dose de génistéine chez l'homme à ne pas dépasser de 1 mg/kg/jour

Les différences inter-espèce concernant le métabolisme des phytoestrogènes et en premier de la production d'équol rend difficile l'extrapolation à l'Homme des études faites chez le rat. Il existe cependant une variabilité chez les humains également à métaboliser les isoflavones en équol permettant au modèle "rat" de nous renseigner en partie.

Certaines études utilisent la voie sous cutanée pour l'administration d'isoflavones. Elles ne tiennent donc ni compte de l'interaction avec le microbiote ni du 1^{er} passage hépatique.

Les périodes intra-utérine, néo-natale et pré-pubertaire apparaissent les plus à risque et nécessitent une attention particulière.

Le dossier de l'Afssa se conclut uniquement sur les risques potentiels d'une consommation de soja et ne fait état d'aucun bénéfice. Pourtant la rédaction de l'avis, comme on a pu le voir précédemment, est plus nuancée. Il fait apparaître également quelques limites.

3.1.1.2 Les limites du rapport de 2005

- Définies dans le rapport lui-même

L'avis de l'Afssa fait le point sur les connaissances sur les isoflavones en notant que les connaissances à ce sujet sont balbutiantes. Il manque notamment des données concernant la composition en isoflavones des aliments consommés en France qui varie en fonction du lieu et de la saison.

Il manque également des données quant à la grande variabilité interindividuelle de la biodisponibilité des phyto-estrogènes. Certains sujets dans une même étude peuvent être producteur d'équol alors que d'autres non. Les données plasmatiques disponibles indiquent une différence de concentrations entre les personnes asiatiques et les occidentaux pour des ingestions réitérées et chroniques ainsi que des différences en fonction de l'alimentation habituelle des individus.

La grande majorité des animaux utilisés dans les laboratoires sont des producteurs d'équol (rat, souris, porc, singes, hamster) et, même au sein de populations animales productrices d'équol différentes, il peut y avoir des variabilités d'effet importantes. Ainsi, des mots mêmes des auteurs de l'avis, l'extrapolation des données animales sur l'humain apparaît délicate.

La mesure des isoflavones plasmatiques intègre rarement la différence entre les formes conjuguées ou non-conjuguées. De plus, certaines études utilisent la voie parentérale qui n'est pas transposable à un apport alimentaire. En effet, il n'y a prise en compte ni l'action du microbiote, ni de la matrice alimentaire ni du 1^{er} passage hépatique.

Les données in vitro montrent des effets biologiques mais très différents et parfois éloignés d'un effet agoniste ou antagoniste des estrogènes. De plus, in vivo, les formes conjuguées/non conjuguées rendent une interprétation délicate quant aux effets observés. Ainsi les expérimentations in vitro ne peuvent pas permettre de fournir des données utiles quant aux effets de la consommation courante de soja.

La sensibilité des phytoestrogènes à la cuisson est peu connue. Plusieurs études orientent vers une dégradation de celles-ci, l'extrusion des protéines de soja entre 110 et 150° entraînant une perte d'entre 22 et 26 % (Singletary, 2000) et la cuisson à l'eau du tofu entre 80 et 100° pendant 10 à 40 minutes entraînant une perte de 30 %. Dans le travail de l'Afssa cette perte n'est pas considérée. Dans la mesure du possible la dilution de la teneur en isoflavones dû aux transferts d'eau ont été pris en compte (p.52). La limitation de la consommation de soja s'effectue donc sur des valeurs probablement sous-évaluées.

La forme sous laquelle les isoflavones sont administrées (glycosides, aglycones, équivalent aglycone) est rarement précisée : seules deux études donnent ces précisions clairement. Nous sommes donc partis du principe que sous le vocable génistéine et le vocable daidzéine, les auteurs désignaient bien les composés aglycones. Ceci reste toutefois sujet à caution : il est possible que des erreurs subsistent si dans les études citées ici les compléments ont été préparés à partir d'extraits non clairement identifiés.

- Compléments sur les limites des modèles animaux

La Société canadienne de pédiatrie rappelle dans son avis que les données issues des études animales ne sont pas transposables aux humains. En effet, les temps et les taux d'exposition diffèrent, la période de développement in utero aussi. En outre, les rongeurs

métabolisent les isoflavones très différemment des humains. ([Société canadienne de pédiatrie, 2009](#)). Le développement in utero et pubertaire des rats et des humains sont différents notamment au niveau des hormones qui sont mises en jeu, cela est connu de longue date ([Ojeda, 1980](#)).

Les modèles animaux sont de plus en plus contestés, notamment car peu fiables. Il existe déjà une variation d'effets intra-espèce et force est de constater que la variation inter-espèces est encore plus importante. Des études ont été menées sur les différences d'actions de certaines molécules entre les humains et les animaux. Les tests animaux ont été une bonne prédiction avec une sensibilité de 0,52 (soit à peine mieux que le hasard) et une valeur prédictive positive de 0,31 (donc encore moins performantes). Ces différences se retrouvent aussi quand il s'agit de juger de la carcinogénicité d'un produit. Les modèles animaux ne peuvent prédire la réponse humaine ([Shanks, 2009](#)).

La proportion de génistéine non conjuguée dans le plasma d'adultes et de nourrissons ayant consommé différents aliments à base de soja, de la génistéine pure ou un supplément d'isoflavones était de <1 % à l'état d'équilibre et de <2 % aux concentrations maximales. En revanche, les rongeurs nourris avec des régimes contenant du soja conjuguent moins efficacement les isoflavones. Les pourcentages plasmatiques des concentrations de génistéine non conjuguée chez les rats Sprague-Dawley et les souris C57BL/6, nude et transgéniques AngptL4B6 étaient respectivement de $4,0 \pm 0,6$ %, $4,6 \pm 0,6$ %, $11,6 \pm 0$ % et $30,1 \pm 4,3$ %, ce qui représente 20, 23, 58 et 150 fois ce qu'ils sont chez l'Homme. Les concentrations circulantes nettement plus élevées de génistéine biologiquement active (non conjuguée) dans certaines souches de souris jettent un doute sur la valeur de l'utilisation de ces rongeurs pour mieux comprendre les effets des isoflavones chez l'homme, en particulier en ce qui concerne les effets sur le tissu mammaire ([Setchell, 2011](#)).

Dans les différences notables entre les animaux et les êtres humains, notons cet exemple trivial mais révélateur. Les chiens peuvent mourir en mangeant du chocolat car le risque est mortel pour eux à partir de 20 mg/kg de théobromine. Cela correspond à 14,3 g/kg de chocolat au lait ou 3,8 g/kg de chocolat noir ([Bates, 2015](#)). Heureusement cette limite ne concerne pas les humains dont la dose létale 50 est de 1000 mg/kg de théobromine soit 715 g/kg de chocolat au lait et 190 g/kg de chocolat noir¹⁵.

Le rapport de l'Afssa date de 2005, aucune mise à jour complète des données n'a depuis été effectuée en France. L'Afssa a fusionné en 2010 avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail pour former l'Agence nationale chargée de la sécurité

¹⁵ Nebbieblog, [Theobromine Toxicity in Humans](#), 10 avril 2017

sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). En 2016, l'Anses fait le point sur 3 périodes de la vie identifiées à risque : l'enfance, la grossesse et l'allaitement.

3.1.2 Avis de l'Anses

- Etude de l'alimentation totale infantile

Un point est fait sur la consommation d'isoflavones chez les enfants et les risques potentiels associées à cette consommation. Les effets bénéfiques ne sont pas abordés, cette évaluation ne portant que sur les risques.

En complément de l'apport de l'avis de l'Afssa 2005, l'Anses rapporte d'autres études faites sur des animaux non-humains. Une étude multi générationnelle chez le rat a permis d'établir une DMENO (dose minimale pour laquelle un effet nocif a été observé) de 35 mg/kg pc/j pour les mâles et de 44 mg/kg pc/j pour les femelles (Rozman et al., 2006). Les préparations infantiles à base de soja ont montré une action de type anti-LH chez des ouistitis (Tan et al., 2006).

Les études épidémiologiques chez les enfants humains sont difficiles d'interprétation à cause des facteurs de confusion (exposition à d'autres substances, etc.). Cependant des effets négatifs sur la thyroïde ont été retrouvés chez des enfants et nourrissons hypothyroïdiens (Fruzza, DemetercoBerggren and Jones, 2012 ; Jabbar, Larrea, and Shaw 1997 ; Doerge and Sheehan, 2002). Sur le plan de la reprotoxicité et du développement de l'enfant, il y a peu d'études. Un doute existe cependant sur l'impact concernant la consommation de soja sur la glande mammaire des filles (Zung et al., 2008) et sur le testicule chez les garçons (Gilchrist et al., 2010). Une cohorte américaine indique une corrélation entre la consommation de lait de soja dans la petite enfance et un allongement possible de la durée des règles (Strom, 2001).

L'Afssa avait proposé une limite de consommation de 1 mg/kg pc/j pour l'ensemble des aglycones et des isoflavones et pour les coumestanes. Cependant, des effets sur la glande mammaire et sur les cycles sont observés chez des femmes pré-ménopausées consommant 0,75 mg/kg pc/j d'isoflavones aglycones. Cette limite pourrait donc être réévaluée. Il n'y a pas de dose toxique établie pour les isoflavones mais à titre indicatif le comité d'experts spécialisés de l'Anses établi de manière provisoire une marge d'exposition critique (MOS) à 300 pour la seule génistéine au regard d'une DMENO de 35 mg/kg pc/j.

La génistéine est largement détectée dans les préparations infantiles et dans les produits à base de soja, mais elle est quasiment absente du reste de l'alimentation. Ainsi, si la population infantile non-consommatrice de soja a une exposition alimentaire à la génistéine jugée

tolérable (MOS comprises entre 2900 et 21000), un risque sanitaire ne peut être exclu chez les enfants consommateurs de soja avec une MOS = 40 en moyenne.

L'Anses conclut sur la recommandation de limiter les produits à base de soja avant 3 ans. Des travaux sont nécessaires pour pouvoir mieux traiter les risques liés aux substances alimentaires ayant un potentiel hormonal (Anses, 2016).

3.1.3 Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes

L'avis se conclut par la prudence. Il faudrait que les femmes enceintes et allaitantes limitent les aliments à base de soja en ne dépassant pas la consommation d'une portion par jour. La recommandation pour la population générale de ne pas dépasser la consommation de 1 mg/kg/j de phyto-estrogènes doit particulièrement être respectée lors de la grossesse et de l'allaitement (Anses, 2019).

Les différents rapports de l'Anses s'appuient sur celui de l'Afssa et donc ont les mêmes limites. Il est même étonnant de constater que l'étude (Rozamn, 2006) citée dans le rapport de l'Anses pour déconseiller le soja avant 3 ans se conclut ainsi : "Le groupe d'experts exprime une préoccupation négligeable quant aux effets indésirables chez les nouveau-nés et les nourrissons qui peuvent consommer jusqu'à 0,01-0,08 mg/kg pc/jour d'aglycones de génistéine contenu dans les préparations à base de soja (il convient de noter qu'environ 1 % de la génistéine totale dans les préparations à base de soja est présente sous forme aglycone)".

3.1.4 La seconde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2)

La SNPE 2 a été lancée en 2019. L'Anses a identifié 906 substances d'intérêt pouvant rentrer dans la catégorie des perturbateurs endocriniens. Parmi ces 906, l'Agence en a priorisé 16 qu'elle estime prioritaires. La daidzéine et la génistéine font partie des 906 substances. Cependant l'Agence ne les a pas retenues comme prioritaires. Il faut noter que d'après l'Anses "pour établir le caractère de perturbateur endocrinien des substances d'intérêt identifiées, une évaluation approfondie est indispensable"¹⁶. Les isoflavones du soja ne sont donc pas classées comme des perturbateurs endocriniens.

3.1.5 Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

¹⁶ Anses, Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens, 2021

Le HCSP, dans son avis du 30 juin 2020 relatif à la révision des repères alimentaires pour les enfants de 0 à 36 mois et de 3 à 17 ans, indique qu'il est déconseillé de donner des produits à base de soja avant 3 ans. Il n'y a pas d'autres mentions concernant le soja dans ce document.

Dans son avis du 18 janvier 2022 relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes ¹⁷, le Haut Conseil préconise d'éviter pendant la grossesse la consommation de produits contenant des phytoestrogènes, comme le soja, sur un principe de précaution issu du rapport de 2005. Cependant il indique également p23 : Le seuil limite de sécurité des phyto-estrogènes ayant été défini sur la base de données anciennes, le HCSP recommande la mise à jour par l'Anses du rapport de l'AFSSA.

3.2 Avis internationaux

3.2.1 États-Unis

3.2.1.1 Avis du National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction

Cette agence nationale conclut que le risque d'effets indésirables sur le développement des nourrissons qui consomment des préparations pour nourrissons à base de soja est minime¹⁸ (McCarver, 2011).

3.2.1.2 Avis du National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)

Cette instance est sous la direction du National Institutes of Health (NIH). Il s'agit de l'agence principale de recherche sur les différents systèmes de soins et des produits généralement non considérés par la médecine telle que la consommation de soja et son impact sur la santé dont l'avis a été mis à jour en décembre 2020¹⁹. Il est fait état que si le soja fait régulièrement parler de lui pour ses effets bénéfiques (symptômes de la ménopause, santé osseuse, pression artérielle, cholestérol, etc.) ceux-ci restent toujours incertains. Leur avis quant à la consommation de soja est que c'est un aliment sain. Il indique qu'il est possible

¹⁷ Haut Conseil de la santé publique (HCSP), [Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes](#), 18 janvier 2022

¹⁸ Echelle de préoccupation de l'agence : Préoccupation sérieuse > Préoccupante > Préoccupation mineure > préoccupation minime > préoccupation négligeable

¹⁹ U.S. Department of Health and Human Services, National center for complementary and integrative health, [Soy](#)

que les personnes ne consommant pas assez d'iode pourraient voir leur fonction thyroïdienne altérée. L'agence considère que les femmes avec un cancer du sein peuvent consommer du soja. Il est cependant conseillé aux femmes enceintes et allaitantes d'avoir une consommation de soja qui ne dépasse pas celle d'une alimentation diversifiée.

3.2.1.3 Avis de la société de pédiatrie américaine

Leur conclusion est qu'il n'y a pas un intérêt à consommer des préparations infantiles à base de soja en dehors de l'allergie aux protéines de lait de vache, mais qu'il n'y a pas non plus de risque identifié à cette pratique.

3.2.1.4 Avis de l'American Institute for Cancer Research

La consommation de soja ne présente pas de risque pour les personnes ayant eu un cancer du sein. Certaines données suggèrent même un risque diminué de récurrence. Le facteur protecteur du soja dépend sans doute de facteurs génétiques, du microbiote et de l'alimentation en général²⁰ (avis du 8 avril 2021).

De nombreux mythes sont associés au soja alors qu'une consommation régulière est plutôt bonne pour la santé. Sa consommation n'augmente pas le risque de cancer du sein ou de la prostate. Il est cependant tout à fait possible d'avoir une alimentation équilibrée sans consommer de soja²¹ (avis du 19 février 2019).

3.2.2 Royaume-Uni

3.2.2.1 Avis du National Health Service²²

Le seul avis donné par la NHS sur le soja concerne les préparations infantiles à base de soja du 17 octobre 2019. Celles-ci ne sont conseillées qu'à partir de 6 mois et sur avis médical. En effet, elle alerte sur la teneur en phyto-estrogènes de ces préparations dont l'innocuité n'est pas démontrée. Elle estime aussi que ces préparations contiennent beaucoup de glucose et elle alerte sur le risque pour les dents des bébés.

²⁰ American Institute for Cancer Research, [Soy: Intake Does Not Increase Risk for Breast Cancer Survivors](#), avril 2021

²¹ American Institute for Cancer Research, [Soy and Cancer: Myths and Misconceptions](#), 19 février 2019

²² National Health Service (NHS), [Breastfeeding and bottle feeding advice](#), Types of formula, octobre 2019

3.2.2.2 Avis de la British Dietetic Association²³

Dans son avis d'août 2020, l'Association des diététiciens anglais fait une revue des connaissances sur le soja. Elle rappelle que c'est une légumineuse qui peut se consommer fermentée ou non. Le soja est riche en protéines et apporte tous les acides aminés avec une bonne biodisponibilité qui n'a rien à envier aux protéines animales. Il est riche en acide gras de bonne qualité et source de fibres. Le soja devrait être davantage consommé pour son empreinte environnementale bien plus favorable que la viande. L'association indique que contrairement aux études effectuées in vitro, chez les animaux non-humains ou avec de grandes doses d'isoflavones, la consommation humaine de soja en quantité alimentaire classique ne présente pas de risque pour la santé. La majorité de celles-ci disparaissent avec les procédés de transformation. Une alimentation variée comprenant du soja ne présente pas de risque et des bénéfices potentiels sur les maladies vasculaires, les symptômes de la ménopause, sur certains cancers dont le cancer du sein, la santé osseuse. La consommation de soja ne modifie pas le taux des hormones masculines ni la fonction thyroïdienne.

3.2.3 Canada

3.2.3.1 Avis de la société canadienne du cancer²⁴

La consommation de soja ne présente pas de risque pour les personnes ayant eu un cancer du sein. Certaines études amènent à penser qu'il pourrait même avoir un effet bénéfique à en consommer. Il est possible de manger jusqu'à 3 portions de soja par jour chaque jour.

3.2.3.2 Avis de la société canadienne de pédiatrie²⁵

La société canadienne de pédiatrie rappelle que l'allaitement doit demeurer le premier choix pour l'alimentation des nourrissons. Elle juge que les études disponibles sur les humains démontrent que les préparations infantiles à base de soja peuvent permettre le bon développement de l'enfant à l'exception des prématurés ou de ceux ayant une hypothyroïdie congénitale. Elle préconise tout de même de limiter l'utilisation de ces préparations pour les nourrissons atteints de galactosémie ou pour ceux qui ne veulent pas de produits laitiers pour des raisons philosophiques ou religieuses.

²³ British Dietetic Association, [Soya foods: Food Fact Sheet](#)

²⁴ Société canadienne du cancer, [Bien manger après un cancer du sein](#)

²⁵ "Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons." *Paediatrics & Child Health* vol. 14,2 (2009): 114–118.

3.2.3.3 Australie

Le ministère de la santé et du vieillissement établit les directives diététiques australiennes. La dernière version date de 2013 ²⁶. Concernant le soja il est indiqué : “Des preuves récentes confirment un effet protecteur de la consommation de légumineuses, et en particulier d'aliments à base de soja, contre plusieurs facteurs de risque et maladies. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les quantités de légumineuses/de haricots nécessaires pour produire des bénéfices pour la santé, l'efficacité à long terme et l'effet relatif des aliments à base de légumineuses, y compris des aliments à base de soja eux-mêmes, par opposition aux composants alimentaires tels que les isoflavones.” Il n'est fait aucune mention d'une limitation sur le soja. Le soja fait partie des aliments a intégré en premier dans la diversification alimentaire ²⁷. Il encourage la consommation de légumineuses dont le soja ²⁸.

3.2.4 Europe

3.2.4.1 Efsa (autorité européenne de sécurité alimentaire)

En 2011 l'agence européenne fait le point sur les allégations sur la santé du soja et des isoflavones. Elle considère que le niveau de preuve est insuffisant pour : la protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages oxydatifs, le maintien d'une concentration normale de cholestérol LDL dans le sang, la réduction des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause et la contribution à la croissance normale des cheveux (Efsa, 2011).

L'Efsa indique dans son rapport de 2014 que les préparations infantiles à base d'isolat de protéines de soja sont des sources de protéines sûres et appropriées pour les préparations pour nourrissons ainsi que les préparations de suite à base de protéines intactes (Efsa, 2014).

Elle a évalué la sécurité des isoflavones consommées sous forme de compléments alimentaires chez la femme ménopausée et a conclu à la sécurité de quantités atteignant 150 mg par jour d'isoflavones. Une étude systématique a été réalisée pour déterminer s'il existait une association entre la consommation d'isoflavones provenant de compléments alimentaires et les effets indésirables sur les trois organes cibles chez les femmes péri- et post-ménopausées. Les données humaines n'ont pas soutenu l'hypothèse d'un risque accru de cancer du sein dans les études d'observation, ni d'un effet sur la densité mammographique ou sur l'expression du marqueur de prolifération Ki-67 dans les études interventionnelles. Aucun effet n'a été trouvé sur l'épaisseur de l'endomètre et les changements

²⁶ Australian Government, [Australian Dietary Guidelines](#), 2013

²⁷ Australian Government, [Healthy eating for infants, children and teenagers](#)

²⁸ Australian Government, [About the Australian Dietary Guidelines](#)

histopathologiques dans l'utérus jusqu'à 30 mois de supplémentation avec 150 mg/jour d'isoflavones de soja. Après 60 mois, quelques changements histopathologiques non-malins ont été signalés. Les niveaux d'hormones thyroïdiennes n'ont pas été modifiés après la prise d'isoflavones provenant de compléments alimentaires (Efsa, 2015).

3.3 Conclusion

On observe que la position sur le soja ne fait pas consensus au niveau international. La position de la France apparaît la plus défavorable avec une recommandation d'éviter le soja avant 3 ans et ensuite limiter à une portion de soja par jour (1 mg/kg pc/jour). Il n'y a pas de limitation de fréquence par semaine. Ces limitations ont pour origine des modèles animaux non humain-e-s et in vitro. Les autres avis au niveau international sont plus favorables à la consommation de soja.

En prenant les poids moyens des enfants en fonction de l'âge et la concentration en moyenne des aliments à base de soja et les recommandations les plus précautionneuses, nous obtenons la correspondance suivante :

Âge	3 ans	6 ans	11 ans	16 ans	18 ans
Poids moyen ²⁹ (kg)	14	20,5	36	54	56
Limite de précaution d'isoflavone correspondante (mg/jour)	14	20,5	36	54	56
Consommation tofu par jour (g)	46	67	118	178	184
Consommation steak/galette/burger au soja ³⁰	93	137	240	360	373
Consommation yaourt de soja par jour (g)	42	62	109	163	169
Consommation lait de soja (mL) ²⁴	106	155	273	409	417
Consommation crème au soja ²⁴	175	256	450	675	700

Ainsi on constate qu'en consommant une portion de soja par jour (adaptée à l'âge) il n'y a pas de risque de dépasser le critère le plus sévère concernant la consommation de soja.

²⁹ Valeurs obtenues d'après le carnet de santé en considérant la valeur moyenne de la courbe des filles qui est plus basse que celle des garçons.

³⁰ Données issues des mesures faites par Sojaxe.

L'approche in vitro ne correspond pas à la complexité d'une consommation alimentaire. Au sein de modèles animaux métabolisant les isoflavones en équol, les résultats diffèrent également. La voie parentérale ou la supplémentation en isoflavones sans tenir compte de la variété du bol alimentaire n'est pas non plus un bon reflet. L'approche toxicologique ne semble pas adaptée à cet aliment. Force est de constater la difficulté de transposer les situations observées chez les animaux non-humains. Il apparaît important de faire un point sur l'état de nos connaissances en se basant exclusivement sur des études chez les humains.

4. Les études chez l'humain·e

4.1 La consommation de soja par les prépubères

4.1.1 In utero

Des preuves indiquent que la prise d'isoflavones par la mère entraîne une exposition du fœtus aux isoflavones. Cependant, les concentrations d'isoflavones in utero sont nettement inférieures aux concentrations d'estrogènes. La différence de concentrations suggère, sans toutefois le prouver, qu'il est peu probable que les isoflavones exercent un effet œstrogénique sur le fœtus ([Messina, 2021](#)).

Un apport faible en soja au début de la grossesse chez des Japonaises exposerait à davantage de risque pour l'enfant masculin à naître d'avoir un hypospadias (malformation au niveau des voies urinaires terminales touchant 1,89 % des nouveau-nés en France contre 0,09 à 0,46 % en Chine et au Japon nécessitant une prise en charge chirurgicale simple). Ainsi les femmes étant dans le 10^e percentile concernant la consommation de de génistéine ont 2,5 fois plus de risque [1,1-5,6] d'avoir un enfant masculin avec un hypospadias ([Michikawa, 2018](#)).

4.1.2 Nourrissons

4.1.2.1 Allaitement

La consommation de soja par la mère augmente les concentrations d'isoflavones dans le lait maternel de manière dose-réponse. Cependant, la concentration relativement faible, surtout en comparaison avec les préparations infantiles à base de soja, suggère que les nourrissons allaités ne sont probablement pas affectés par la consommation de soja par la mère ([Messina, 2021](#)).

4.1.2.2 Préparations infantiles (PI)

L'alimentation adaptée aux six premiers mois de la vie est exclusivement le lait maternel ou, à défaut, les préparations pour nourrisson, qui peuvent être à base de soja.

En 1982 les médecins de Porto Rico ont mené une étude à la suite de la constatation d'une augmentation des cas de développement mammaire précoce (avant 8 ans). Leur étude retrouve une association significative pour (ordre décroissant) des antécédents d'ovaire polykystiques chez la mère, la consommation de viande et la consommation de PI à base de

soja. Et une association négative avec la consommation de maïs. Les auteurs concluent que cela ne suffit pas à expliquer le phénomène observé et pensent que d'autres facteurs environnementaux influent.

Une étude de 1998 indique que les préparations infantiles sont utilisées largement depuis plus de 30 ans sans avoir montré un impact négatif sur la santé. Les préparations infantiles à base de soja amènent un apport en isoflavones de 6 à 11 mg/kg/jour. La concentration en isoflavones dans le sang des nouveaux nés est donc logiquement supérieure aux enfants nourris autrement. Ainsi pour des enfants de 4 mois, la concentration plasmatique en isoflavones est : PI soja : 654-1775 mg/L ; PI vache : 9,4 mg/L ; Allaités 4,7 mg/L. Par ailleurs, la concentration en équol est pratiquement indétectable. Les auteurs postulent que c'est par l'absence de transformation intestinale qui explique ces valeurs. Ils émettent l'hypothèse que cette exposition aux isoflavones dans les premiers mois de vie pourrait être un facteur protecteur de cancers hormono-dépendants (Setchell, 1998).

En 2001 une étude a été menée sur les associations entre le fait d'avoir été nourris dans l'enfance avec des PI à base de soja et certaines pathologies à l'âge adulte par rapport aux enfants nourris avec des PI à base de protéine de lait de vache. Il n'est retrouvé aucune différence pour ce qui est de la maturité sexuelle, de l'apparition du cancer et de l'état de santé général et une trentaine d'autres pathologies recherchées. Pas de différences statistiquement significatives pour les hommes adultes. Chez les femmes : celles qui avaient reçu une préparation à base de soja ont signalé une durée légèrement plus longue des saignements menstruels 0,37 jour [0,06-0,68], sans différence quant à l'abondance du flux menstruel. Elles ont également signalé une plus grande gêne lors des menstruations 1,77 [1,04-3,00]. Les auteurs concluent que l'exposition aux préparations à base de soja ne semble pas entraîner de résultats différents en matière de santé générale ou de reproduction par rapport à l'exposition aux préparations à base de lait de vache. Les quelques résultats positifs doivent être explorés dans des études futures. Ces résultats sont rassurants quant à la sécurité des préparations de soja pour nourrissons (Strom, 2001).

Lors du Cinquième symposium international sur le rôle du soja dans la prévention et le traitement des maladies chroniques de 2004, il a été fait une revue des preuves cliniques concernant l'utilisation des préparations infantiles à base de soja. Il est rappelé que l'utilisation des PI à base de soja date de 1909 avant une utilisation plus généralisée dans les années 60. La formule des PI à base de soja a évolué au fur et à mesure du temps pour être de plus en plus adaptée. Les preuves disponibles indiquent que les PI à base de soja sont adéquates pour assurer la croissance des nourrissons et leur développement. Il n'y a pas de risque pour leur développement sexuel, neurocomportemental, immunitaire ou concernant les maladies thyroïdiennes. La FDA indique que les PI à base de soja sont sûrs et peuvent être une source unique de nutrition (Merritt, 2004).

Dans son rapport l'Afssa indique qu'elle n'a pas retrouvé d'éléments de nocivité dans les études épidémiologiques sur les enfants : "Malgré la forte exposition et les concentrations plasmatiques rapportées chez les nourrissons et enfants alimentés de façon prolongée avec des préparations à base de soja, il n'a pas été observé jusqu'à présent de troubles particuliers de la croissance et du développement endocrinien. Toutefois, on ne dispose pas d'étude à long terme portant notamment sur la fertilité" (Afssa, 2005, p. 177).

La société américaine de pédiatrie indique que les PI à base de soja sont tout à fait valables pour assurer la croissance et le développement des nouveau-nés. Elles sont utilisées depuis le début du XX^e siècle. Plusieurs études épidémiologiques semblent indiquer que les isoflavones ont un effet protecteur sur plusieurs maladies chroniques comme les maladies coronariennes et les cancers de l'endomètre, du sein et de la prostate. Par ailleurs, il n'y a pas d'études concluantes sur des effets négatifs du soja. Elle indique qu'il n'y a pas d'indication particulière à préconiser les PI à base de soja en dehors des enfants avec une galactosémie congénitale ou une intolérance au lactose congénitale ou une préférence philosophique (Bhatia, 2008). La même année, l'association américaine des médecins généralistes conclut que : "Il n'y a pas d'effets néfastes significatifs à long terme associés à l'utilisation de préparations à base de protéines de soja isolées, actuellement disponibles dans le commerce, chez les nourrissons à terme. (Force de la recommandation : B, fondée principalement sur des études de cohorte). Le nombre d'études à long terme bien contrôlées est limité" (Johnson, 2008).

La société canadienne de pédiatrie rappelle dans un article de 2009 que 20 % des enfants canadiens sont nourris avec des PI à base de protéines de soja. Elle alerte sur la nécessité d'être précautionneux dans l'utilisation des PI à base de soja chez les enfants atteints d'une hypothyroïdie congénitale. Il y a également un doute chez les enfants nés prématurés. Elle rappelle qu'aucune toxicité ne s'associe aux enfants en bonne santé. Elle juge que d'après les études disponibles sur les humains il est démontré l'innocuité des PI à base de soja en alimentation exclusive chez les nourrissons. Pourtant elle invite les médecins à limiter l'utilisation des PI à base de soja aux nourrissons atteints de galactosémie ou dont les parents ne veulent pas consommer de lait de vache pour des raisons culturelles ou religieuses (Société canadienne de pédiatrie, 2009).

L'étude Sister est conduite par le National Institute of Environmental Health Sciences qui est une branche du NIH américain. De 2003 à 2009, plus de 50 000 femmes âgées de 35 à 74 ans, originaires des États-Unis et de Porto Rico, dont la sœur a eu un cancer du sein, ont participé pour trouver les causes du cancer du sein. Des associations entre l'âge des premières règles et l'exposition au PI de soja ont été rapportées. Les préparations à base de soja étaient associées à la fois aux ménarches très précoces (1,21 [0,94-1,54]) et aux ménarches tardives (14 ans : 1,17 [0,98-1,40] ou ≥15 ans : 1,28 [1,06-1,56]). La significativité n'est que pour un âge tardif. D'autres facteurs sont associés à ce phénomène : les ménarches précoces (≤10 ou 11 ans) étaient associées au fait d'avoir un faible poids de naissance, d'avoir eu une mère

adolescente, d'être le premier né et à des expositions prénatales maternelles spécifiques : tabagisme, DES (diéthylstilbestrol), diabète avant la grossesse et trouble hypertensif lié à la grossesse. Les expositions prénatales les plus fortement associées à des ménarches très précoces (≤ 10 ans) étaient le DES (1,56 IC 95 % = 1,24-1,96), le diabète maternel avant la grossesse (2,24 [1,37-3,68]) et les troubles hypertensifs liés à la grossesse (1,45 [1,18-1,79]) (D'aloisio, 2013).

Une étude menée de 2002 à 2010 sur 391 enfants a comparé le développement mental, psychomoteur et du langage pendant la première année de vie d'enfants allaités, nourris avec une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou à base de protéines de soja. Il est rappelé qu'aux Etats-Unis, 20 % des enfants nourris par des préparations infantiles le sont avec des PI à base de protéines de soja. Cette étude montre que les enfants nourris avec PI à base de protéines de soja ont des performances dans ces domaines similaires aux enfants nourris avec des PI à base de protéines de lait de vache. Il y aurait un faible avantage dans le développement cognitif des enfants allaités (Andres, 2012).

Une revue de la littérature avec méta-analyses menée en 2014 sur les formules infantiles à base de soja conclut que la croissance, la santé osseuse, les fonctions reproductrice, endocriniennes, immunitaires et neurologiques est similaire chez à ce qui est observé chez les enfants nourris avec des PI à base de protéines de vache ou qui sont allaités. Il est rappelé que l'académie américaine de pédiatrie valide les PI à base de soja pour nourrir les enfants (Vandenplas, 2014).

L'Efsa indique dans son rapport de 2014 que les préparations infantiles à base d'isolat de protéines de soja sont des sources de protéines sûres et appropriées pour les préparations pour nourrissons ainsi que les préparations de suite à base de protéines intactes (Efsa, 2014).

Une étude menée de 2010 à 2014 dans les hôpitaux de Philadelphie compare certains critères de développement entre enfants allaités, nourris avec des PI à base de protéines de vache et des PI à base de protéines de soja. L'index de maturation des cellules vaginales a tendance à être plus élevé et le volume utérin a diminué plus lentement chez les filles nourries avec des PI à base de soja que celles nourries à base de PI de protéines de vaches. Les autres critères ne semblent pas différents. Il n'a été observé aucune différence significative chez les garçons notamment au niveau hormonal. Il ne s'agit pas d'un essai randomisé et les facteurs de confusion peuvent être nombreux (Adgent, 2018). Il existe des variations inter-ethniques et de conditions de gestation. Ainsi, la taille des bourgeons mammaires était corrélée positivement avec l'âge gestationnel et négativement avec la race blanche, la longueur du pénis étiré était plus courte chez les nourrissons blancs. Le volume testiculaire moyen est plus grand chez les garçons blancs (Shah, 2021).

Une étude prospective portant sur le développement et la puberté chez des enfants nourris soit avec des PI à base de protéine de soja ou avec des PI à base de protéines de lait de vache ne retrouve aucune différence significative (Sinai, 2018).

Table 2 Incidence of precocious, early, and premature adrenarche according to study groups

Characteristics	Soy group		Control group		p value
	N=29 [n (%)]	F:M	N=60 [n (%)]	F:M	
Precocious puberty	1 (3.4)	1:0	4 (6.7)	4:0	0.54
Early puberty	2 (6.9)	0:2	2 (3.3)	2:0	0.45
Premature adrenarche	1 (3.8)	0:1	2 (3.3)	2:0	0.98
Total	4 (13.8)	1:3	8 (13.3)	8:0	0.95

Precocious puberty was defined as T2 before the age of 8 years in females and 9 years in males

Premature adrenarche was defined as the sole presence of pubic or axillary hair and odor at the ages 6–8 years in females and 7–9 years in males

Early puberty was defined as T2 at the age of 8–8.5 years in females and 9–9.5 years in males

Le soja peut causer des réactions allergiques, surtout dans la prime enfance, mais très rarement avant 6 mois et sans critère de gravité. Ce risque est faible : moins de 0,5 %. Les allergènes les plus fréquents chez les enfants sont les protéines de lait de vache (2-3,5 %), les œufs (1,3-3,2 %) et les cacahuètes (0,6-1,3 %). Généralement cette allergie disparaît après 2 ans (Cordle, 2004 ; Katz, 2014 ; Radlovic, 2016).

4.1.3 Enfance

La biodisponibilité des isoflavones semble plus importante chez les enfants que chez les adultes. Cela n'entraîne ni féminisation, ni puberté précoce. La consommation de soja dans l'enfance pourrait avoir des bienfaits plus tard, notamment pour prévenir le risque de maladies hormono-dépendantes (ex : cancer du sein). Du fait d'un profil nutritionnel intéressant, le soja est parfaitement adapté pour les enfants. Le principe de base d'avoir une alimentation variée doit être respecté. Une recommandation d'apport raisonnable pour les enfants d'âge préscolaire et les enfants d'âge scolaire est de 5 à 10 g/j de protéines de soja, ce qui équivaut à environ 1 portion d'un aliment de soja traditionnel (Messina, 2017).

4.1.4 Puberté

Les données actuelles ne suggèrent pas de relation claire entre une consommation habituelle élevée d'aliments à base de soja et un début de puberté précoce. Bien qu'une première étude de cas ait soulevé des inquiétudes quant à un développement pubertaire précoce lié à une consommation élevée d'isoflavones de soja, les études transversales, cas-témoins et de cohorte prospectives qui ont suivi n'ont pas montré d'association cohérente avec un

développement précoce chez les filles ou les garçons (Sinai, 2018). D'autres sources de données provenant d'études d'observation et de modèles animaux et associant le soja à un risque moindre de cancer du sein prouvent que tout effet potentiel n'est pas associé à des dommages à long terme. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation significative entre la consommation de soja et les niveaux d'hormones chez les enfants. Bien que des études transversales ont montré des associations limitées entre la consommation de soja et les hormones sexuelles et thyroïdiennes, elles n'ont pas été reproduites dans les études d'intervention sur le soja et les isoflavones de soja.

Les études d'intervention étant de petite taille et de courte durée, il est nécessaire d'obtenir davantage de preuves de haute qualité à partir d'études de cohorte prospectives qui fournissent de larges gammes d'exposition au soja sur de longues périodes de suivi et d'essais contrôlés randomisés d'interventions à base de soja.

Du fait de leur effet potentiellement oestrogénique, les isoflavones du soja n'échappent pas aux travaux de recherche dans ce domaine : une étude transversale menée aux États-Unis, concernant 339 filles de 12 à 18 ans (appartenant à la communauté des Adventistes du 7^e jour, une communauté majoritairement végétarienne consommant régulièrement des aliments au soja) a montré que la consommation de soja n'était pas liée à l'âge de survenue des premières règles (12,5 ans en moyenne dans cette étude). La consommation moyenne d'aliments au soja chez ces adolescentes était de 12,9 portions par semaine (Segovia, 2014).

La difficulté de mener de telles études mérite d'être mentionnée car les différences de taux de croissance entre des enfants d'âge similaire entraîneront des variations considérables des niveaux d'hormones qui pourraient masquer les effets d'une intervention, à moins qu'un très grand nombre de participants ne soit impliqué. En outre, dans le cas d'études d'intervention, la conformité est également susceptible d'être problématique chez les jeunes. Enfin, on pourrait obtenir de meilleurs résultats en se concentrant sur des paramètres plus pertinents sur le plan clinique, comme l'apparition de la puberté, plutôt que sur les taux d'hormones (Messina, 2021).

4.2 La consommation de soja par les femmes

4.2.1 Enceintes

Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, la consommation de soja par les femmes enceintes permettrait un meilleur équilibre du glucose, des triglycérides et des marqueurs du stress oxydatif ainsi qu'une réduction de l'hyperbilirubinémie et des hospitalisations chez les nouveau-nés. Dans cette étude les femmes consomment 75 mg d'isoflavones soit 0,99 mg/kg/jour (Jamilain, 2015).

Table 5. Associations Between Soy Protein Intake and Pregnancy Outcomes

	Control Group (n = 34)	Soy Protein Group (n = 34)	P Value ^a
Cesarean section, n (%)	14 (41.2)	14 (41.2)	1.00 ^b
Need to insulin therapy after intervention, n (%)	2 (5.9)	2 (5.9)	1.00 ^b
Preeclampsia, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 ^b
Polyhydramnios, n (%)	1 (2.9)	0 (0.0)	.31 ^b
Maternal hospitalization, n (%)	4 (11.8)	3 (8.8)	.69 ^b
Preterm delivery, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 ^b
Macrosomia >4000 g, n (%)	5 (14.7)	3 (8.8)	.45 ^b
Gestational age (wk)	38.8 ± 1.1	39.2 ± 1.5	.17
Newborns' weight (g)	3395.3 ± 410.1	3252.7 ± 508.9	.20
Newborn length (cm)	50.7 ± 1.6	50.6 ± 2.4	.90
Newborn head circumference (cm)	35.6 ± 1.7	35.4 ± 1.7	.51
1-min Apgar score	8.9 ± 0.1	8.9 ± 0.2	.56
5-min Apgar score	9.9 ± 0.1	9.9 ± 0.2	.56
Newborn hyperbilirubinemia, n (%)	11 (32.4)	3 (8.8)	.01 ^b
Newborn hospitalization, n (%)	7 (20.6)	1 (2.9)	.02 ^b
Newborn hypoglycemia, n (%)	1 (2.9)	3 (8.8)	.30 ^b

La consommation de soja ne semble pas non plus impacter la fonction thyroïdienne des femmes enceintes. Il n'y a pas de corrélation entre la sécrétion urinaire en isoflavones et les taux sanguins en T4L et TSH. Il semble cependant qu'un apport adéquat en iode soit encore plus important quand les femmes enceintes consomment fréquemment du soja (Li, 2011).

Une étude menée sur une cohorte japonaise retrouve une association entre la consommation de soja et une diminution du risque d'avoir un syndrome dépressif pendant la grossesse, mais sa qualité est faible (Miyake, 2016).

4.2.2 Fertilité

Dans the Adventist study health-2 les auteurs ont trouvé une relation inverse entre la consommation d'isoflavones et la probabilité d'être déjà devenue mère. Chez les femmes ayant un apport élevé (≥ 40 mg/jour) en isoflavones (12 % de ce groupe de femmes), la probabilité à vie ajustée de donner naissance à un enfant vivant était réduite d'environ 3 % (IC 95 % : 0-7) par rapport aux femmes ayant un apport faible (< 10 mg/jour). Aucune relation n'a été trouvée entre l'apport en isoflavones et la parité ou l'âge au premier accouchement chez les femmes mères. Une relation inverse a été trouvée entre l'apport en isoflavones et le risque de nulliparité avec un risque plus élevé de 13 % (IC 95 % : 2-26) de ne jamais avoir été enceinte chez les femmes ayant un apport élevé (≥ 40 mg/jour) en isoflavones. Cependant les intervalles de confiance ne permettent pas de conclure. De plus, les auteurs n'ont pas pu établir si les femmes qui n'ont pas eu d'enfant en désiraient (Jacobsen, 2014). D'autres petites études semblent plutôt indiquer un effet bénéfique de la consommation de soja sur la fertilité féminine (Gaskins, 2018). Cependant deux études de cohorte, nord-américaine et danoise, n'ont pas retrouvé d'association entre la fertilité et la consommation de phytoestrogènes (Wesselink, 2020).

4.2.3 Hormones

Malgré l'identification *in vitro* de mécanismes par lesquels les isoflavones peuvent potentiellement avoir un impact sur les niveaux d'hormones et certains rapports de perturbations hormonales induites par les isoflavones notées dans des études animales, une revue critique de la littérature clinique montre que ni la consommation de soja, ni l'exposition aux isoflavones n'affectent significativement les niveaux d'hormones reproductives chez les femmes (Messina, 2021).

4.2.4 Règles

Dans une étude observationnelle, les femmes qui ont reçu une préparation à base de soja dans leur enfance ont signalé une durée des saignements menstruels plus longue de 0,37 jour [0,06-0,68], sans différence quant à l'abondance du flux menstruel. Elles ont également signalé une plus grande gêne lors des menstruations 1,77 [1,04-3,00] (Strom, 2001). Il existe probablement une variabilité individuelle qui peut s'expliquer par des microbiotes différents. Il y a une interaction entre les micro-organismes présents dans nos intestins et ce que nous mangeons. En fonction de nos habitudes alimentaires, de notre mode de vie, celui-ci se comporte différemment avec les différentes molécules contenues dans le soja. Ce phénomène peut expliquer une différence d'effets et de sensations, entre les personnes consommant du soja. Dans une étude menée par le National Institute of Environmental Health Sciences, les femmes ayant reçu des préparations à base de soja dans leur enfance étaient plus susceptibles que les femmes non exposées de déclarer avoir déjà eu recours à une contraception hormonale en cas de douleurs menstruelles (RR 1,4, IC : 1,1-1,9) et de gêne/douleur menstruelle modérée/sévère pendant "la plupart des règles", mais pas "toutes les règles", au début de l'âge adulte (18-22 ans si elles n'utilisent pas de contraception hormonale) (RR 1,5, IC : 1,1-2,0). Les auteurs rappellent qu'ils se sont appuyés sur un rappel rétrospectif pour vérifier l'exposition des nourrissons aux préparations à base de soja et les données sur les indicateurs de douleurs menstruelles. Les facteurs de confusion comme les antécédents familiaux ou d'autres expositions n'ont pas été pris en compte (Upson, 2019). Concernant la quantité des pertes menstruelles, une étude a été menée sur la cohorte Study of Environment, Lifestyle, & Fibroids (2010-2012) en considérant cette relation dans une cohorte de 1 696 jeunes femmes afro-américaines. Les auteurs ont observé, chez des afro-américaines, des associations entre l'alimentation avec des préparations à base de soja et des variables indiquant un impact sur le flux menstruel : avoir déjà eu des saignements abondants et brutaux (RR : 1,2, IC 95 % : 1,0-1,4), avoir déjà utilisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des saignements abondants (RR : 1,3, IC 95 % : 1,0-1,6) et avoir déjà utilisé une méthode contraceptive pour des saignements abondants (RR : 1,2, IC 95 % : 0,9-1,6). Cependant les intervalles de confiance ne permettent pas de conclure (Upson, 2016).

Les données disponibles provenant d'études limitées basées sur la population fournissent peu de preuves d'une association entre la consommation habituelle de soja et la longueur du cycle menstruel, bien que les niveaux de consommation de soja et d'isoflavones aient été faibles dans trois des quatre études. D'après la méta-analyse la plus récente des essais cliniques, l'intervention sur le soja/les isoflavones entraîne une augmentation faible mais significative de la longueur du cycle menstruel (Messina, 2021).

4.2.5 Cancer du sein

En 2005 est paru un ouvrage de référence concernant l'impact de la consommation de soja sur la santé humaine. Le chapitre sur les liens entre la consommation de soja et les cancers du sein indique que les femmes vivant en Asie ont moins de cancer du sein que les femmes asiatiques ayant émigré dans un pays avec une alimentation occidentale.

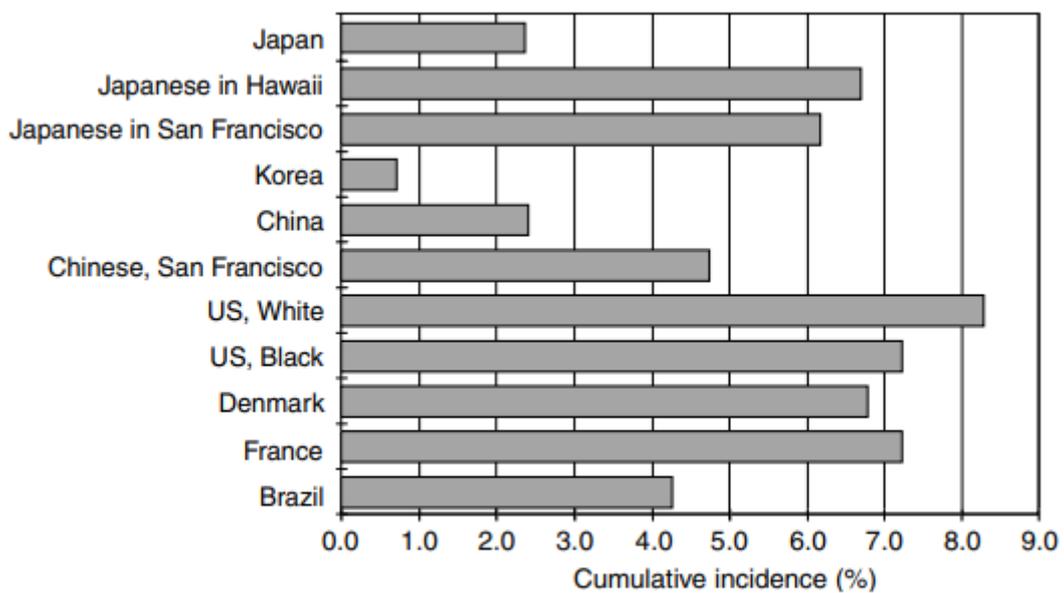


FIGURE 3.1 Cumulative incidence of breast cancer in the world.

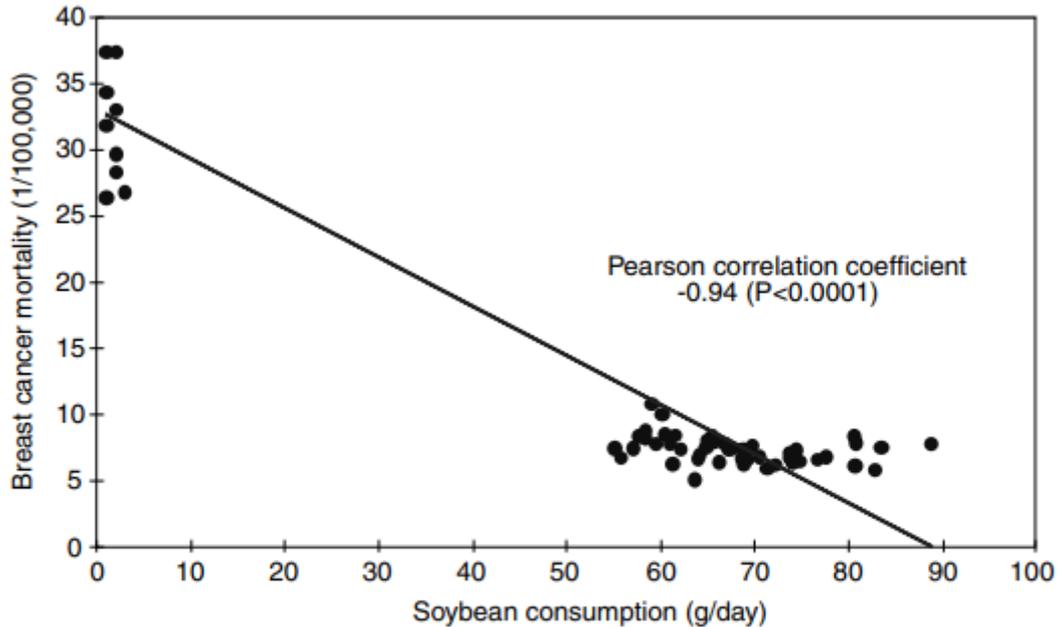


FIGURE 3.6 Soy bean consumption and breast cancer mortality by prefectures in Japan and selected Western countries. (Soy intake for Westerns is assumed to be close to 0.).

La différence entre la consommation de soja a rapidement été évoquée pour expliquer ce phénomène devant un ratio de consommation 10 à 100 fois supérieur pour les Japonais par rapport aux occidentaux. Ainsi, les taux de génistéine dans le sang sont inférieurs à 10 nM (2,7 ng/mL) pour les occidentaux et sont de 300 nM (810 ng/mL) pour les Japonais qui consomment du soja tous les jours. 10 % des sujets ont même des taux qui dépassent les 1000 nM. Il est également à noter que les taux d'estrogène sont moins importants dans la population asiatique que chez les euro-américains et les afro-américains. Il est possible que les isoflavones diminuent le risque de cancer du sein en diminuant le taux d'estrogène et en ayant un effet inhibiteur sur la croissance des cellules cancéreuses. Les études épidémiologiques indiquent une diminution de l'incidence des cancers du sein avec l'augmentation de la consommation de soja. Cependant d'autres études apparaissent nécessaires pour pouvoir affirmer la causalité (Sugano, 2005).

Une consommation régulière de protéines de soja est associée à une réduction de risque de développer un cancer du sein. Cette réduction du risque se retrouve avant la ménopause (OR = 0,38 [0,22-0,93]) et après (OR = 0,22 [0,06-0,88]). Il faut cependant noter que les intervalles de confiance sont larges indiquant que cet effet est probablement plus marqué chez certaines femmes et plus neutre chez d'autres. Il est retrouvé une association également entre la consommation de tofu et la réduction du risque de développer un cancer du sein pour les plus grandes consommatrices avant la ménopause (OR 0,23 [0,11-0,48]) et si au moins une consommation de tofu comme ingrédient principal par jour on observe une réduction du risque également (OR = 0,26 [0,13-0,55]) (Kim, 2008).

Chez les femmes avec un cancer du sein, la consommation de soja est associée avec un risque diminué de récurrence et de mortalité. Le rapport de risque chez les plus grandes consommatrices de soja (qu'il soit pris en compte la consommation en protéines de soja (> 15,31 g/jour) ou en isoflavones (> 62,68 mg/j) est de 0.71 [0,54-0,92] pour la mortalité et 0,68 [0,54-0,87] pour la récurrence indépendamment que le cancer soit positif ou négatif pour les récepteurs aux estrogènes ou un traitement par tamoxifène (Shu, 2009).

L'académie de nutrition et de diététique américaine indique que les femmes japonaises, chinoises ou taïwanaises, qui consomment bien plus de soja que les occidentales, ont les taux les plus faibles de cancer du sein. D'autres études indiquent un impact bénéfique du soja dans les populations occidentales. Il apparaît tout de même que le bénéfice est plus important quand la consommation de soja a commencé dans l'enfance. Les récurrences de cancer apparaissent également moins fréquentes chez les consommatrices régulières de soja. Le soja apparaît sûr à la consommation, voire limiter les récurrences. Dans le cas le plus défavorable, il n'y a pas de bénéfice mais pas d'effet négatif (AND, 2013).

Des preuves plus directes, mais non causales, issues d'études d'observation indiquent que la consommation de soja après le diagnostic est sans danger pour les survivantes du cancer du sein, et que cette consommation est associée à une diminution du risque de récurrence du cancer du sein et de mortalité (Nechuta et al., 2012 ; Chi et al., 2013 ; Qiu et Jiang, 2019).

De nombreuses organisations nationales et internationales indiquent que les survivantes du cancer du sein peuvent consommer du soja en toute sécurité, dont la World Cancer Research Fund³¹.

4.2.6 Endomètre

Les isoflavones de soja ont été étudiées en relation avec la santé de l'endomètre à travers leurs effets sur l'endométriose et le risque de cancer de l'endomètre. Ces préoccupations sont justifiées par le rôle des estrogènes dans l'étiologie de ces maladies et par les effets néfastes d'une consommation excessive d'isoflavones de soja signalée dans des rapports de cas individuels (Chandrareddy et al., 2008 ; Johnson et al., 2001 ; Noel et al., 2006). S'appuyant sur les taux plus élevés d'endométriose chez les femmes asiatiques par rapport aux femmes occidentales (Miyazawa, 1976 ; Arumugam et Templeton, 1992 ; Sangi-Haghpeykar et Poindexter, 1995), certaines études ont suggéré un risque accru d'endométriose avec une exposition précoce au soja (Upson et al., 2015 ; Upson et al., 2019).

³¹ World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research, [Breast cancer survivors](#)

En revanche, des études axées sur l'exposition des adultes ont semé le doute sur le lien entre le soja et l'endométriose (Yamamoto, 2017), ou même trouvé une association protectrice (Tsuchiya et al., 2007). En ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre, les résultats semblent plus cohérents pour un rôle protecteur ou nul des isoflavones de soja avec une méta-analyse trouvant une association inverse entre les isoflavones de soja et le risque de cancer de l'endomètre (Zhang et al., 2015) et une revue des études cliniques ne montre aucun effet négatif des isoflavones de soja sur l'épaisseur ou l'histopathologie de l'endomètre (Efsa ANS Panel (Efsa Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2015), bien que ces effets puissent être spécifiques à une ethnie (Liu et al., 2016). En plus des effets individuels sur l'endomètre, il existe des preuves que les isoflavones de soja peuvent atténuer les effets prolifératifs des estrogènes sur l'endomètre (Unfer et al., 2004 ; Murray et al., 2003). Les études épidémiologiques et cliniques ne corroborent pas les rapports de cas et indiquent plutôt un effet protecteur ou nul, en tenant compte de facteurs essentiels comme l'exposition aux estrogènes, le moment de l'exposition au soja et l'origine ethnique.

Compte tenu des données limitées et des limites des études existantes, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur l'impact de l'exposition aux isoflavones sur le risque de développer un fibrome utérin.

4.2.7 Ménopause

En 2016 paraît une prise de position dans la revue "Gynecological Endocrinology" sur le traitement du climatérisme ménopausique. Ainsi, une consommation importante de soja diminuerait la fréquence des bouffées de chaleur. L'effet sur la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur est supérieur de 25 % à celui du placebo. Une évaluation approfondie des risques (Efsa, 2015) conclut que les données humaines largement disponibles n'indiquent pas d'effets nocifs présumés résultant d'une interaction potentielle des isoflavones avec les tissus sensibles aux hormones dans la glande mammaire, l'utérus et la glande thyroïde. L'innocuité a été confirmée par la prise à long terme de jusqu'à 150 mg d'isoflavones par jour pendant au moins 3 ans. En outre, il a été constaté qu'un apport élevé en isoflavones avait des effets préventifs sur le cancer du sein. Les résultats cliniques indiquent les avantages potentiels de l'exposition aux isoflavones même pendant le traitement du cancer du sein par tamoxifène ou anastrozole (Schmidt, 2016). Dans une étude récente portant sur 101 femmes ménopausées auxquelles on apporte une dose d'isoflavones à travers une boisson à base de soja, 3 groupes sont constitués : groupe contrôle (apport de 10 mg/jour d'isoflavones), groupe moyen (35 mg/jour) et le groupe haut (60 mg/jour). L'expérimentation a duré 12 semaines à l'issue desquelles sont évaluées les fonctions cognitives et la fréquence des manifestations vasomoteurs liées à la ménopause. En accord avec la littérature, 28,7% de la cohorte considérée étaient des producteurs d'équol. Il n'a pas été observé de différences significatives dans les performances cognitives après l'intervention entre les producteurs et les non-producteurs d'équol. Cependant dans le groupe à forte dose, les améliorations de la mémoire de travail

spatiale chez les producteurs par rapport aux non-producteurs étaient proches de la signification. Le manque de significativité est sans doute lié à la petite taille de l'échantillon. Cependant les productrices d'équol ont moins de symptômes vasomoteurs que les non productrices. Ainsi une boisson au soja disponible dans le commerce n'a eu aucun effet sur la fonction cognitive des femmes ménopausées. La consommation d'environ 350 ml/jour (apportant 35 mg d'isoflavones) pendant 12 semaines a réduit de manière significative le climatérisme chez les femmes présentant des symptômes plus sévères au départ (Furlong, 2019). L'efficacité du soja sur les symptômes liés à la ménopause avait déjà montré une amélioration chez les productrices d'équol (Newton, 2015).

Dans une étude interventionnelle sur un échantillon de 48 femmes ménopausées ayant 2 ou plus épisodes de bouffées de chaleur, l'association d'un régime végétalien pauvre en graisses et de graines de soja entières cuites a été associée à une réduction de la fréquence et de la gravité des bouffées de chaleur et à une amélioration de la qualité de vie dans les domaines vasomoteurs, psychosociaux, physiques et sexuels chez les femmes ménopausées. Au cours des 12 semaines de l'étude, 59 % des participantes du groupe d'intervention n'ont plus eu de bouffées de chaleur modérées à sévères (Barnard, 2021).

Une consommation régulière de soja pourrait également permettre une meilleure santé osseuse chez les femmes ménopausées (Somekaxa, 2001 ; Ma, 2008).

4.3 La consommation du soja chez les hommes

4.3.1 Fertilité

Des volontaires sains ont pris un supplément contenant 40 mg d'isoflavones par jour pendant deux mois et ont donné des échantillons de sang et de sperme tous les mois pendant deux mois avant et quatre mois après la supplémentation. Les échantillons de sperme ont été analysés pour déterminer le volume de l'éjaculat, la concentration des spermatozoïdes, le nombre total de spermatozoïdes, leur motilité et leur morphologie. Des échantillons de sang ont été analysés pour déterminer les niveaux d'hormones sexuelles et de gonadotrophines ainsi que les concentrations de phytoestrogènes, et le volume testiculaire a été mesuré à l'aide d'un orchidomètre. Le supplément de phytoestrogènes a augmenté les concentrations plasmatiques de génistéine et de daidzéine à environ 1 µmol/L et 0,5 µmol/l respectivement ; cependant, il n'y a pas eu d'effet observable sur les mesures endocriniennes, le volume testiculaire ou les paramètres du sperme pendant la période d'étude. Il s'agit de la première étude à examiner les effets d'un supplément de phytoestrogènes sur la santé reproductive des hommes. Nous concluons que la dose de phytoestrogènes consommée n'a eu aucun effet sur la qualité du sperme (Mitchell, 2001).

Une étude indique que la consommation d'isoflavones pourrait être intéressante chez les hommes infertiles. Des niveaux moyens plus élevés de génistéine et de daidzéine ont été observés chez les hommes fertiles témoins par rapport aux hommes infertiles (génistéine, 527 +/-183 µg/jour chez les hommes infertiles contre 1722 +/- 714 µg/jour chez les témoins fertiles ; daidzéine, 241 +/- 84 µg/jour contre 788 +/- 327 µg/jour). Il est intéressant de noter que les niveaux de daidzéine et de génistéine étaient plus élevés chez les hommes présentant une bonne intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (indice de fragmentation de l'ADN, IFD 30 %) par rapport aux hommes présentant une mauvaise intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (IFD 30 %, p0,08). L'analyse de régression a montré une corrélation significative (p 0,05) entre l'apport alimentaire de génistéine et les paramètres du sperme, notamment le nombre de spermatozoïdes (r0,448), la motilité (r0,311), la motilité progressive (r0,424) et l'indice de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (r - 0,325). Des corrélations similaires ont été trouvées entre la daidzéine et les paramètres du sperme. Cependant, nous n'avons pas observé la corrélation entre l'apport alimentaire en isoflavones et la capacité antioxydante totale du sperme (Song, 2006).

4.3.2 Hormones

D'après une méta-analyse, les isoflavones contenues dans le soja n'ont pas d'impact sur les taux des hormones masculines (Hamilton-Reeves, 2010). Les résultats de cette méta-analyse ont été confirmés et étendus par une autre incluant 38 études cliniques. Elle conclut en indiquant que ni les protéines de soja ni l'exposition aux isoflavones affectent les taux sanguins en testostérone totale, testostérone libre, estradiol et estrone des hommes. Pour 8 études la consommation d'isoflavones est supérieure à 100 mg / jour, 4 études durent plus de 12 mois (Reed, 2021).

Il existe une quantité importante de preuves cliniques indiquant que ni les aliments à base de soja ni la consommation d'isoflavones n'affectent les niveaux de testostérone totale ou libre ou les niveaux d'estrogène ou d'œstradiol chez les hommes (Messina, 2021).

4.4 Le soja et la thyroïde

En 2006 une revue de la littérature ne rapportait pas d'effet négatif de la consommation de soja sur la thyroïde. Il semble encore plus important cependant d'avoir une consommation adéquate en iode quand on consomme régulièrement du soja (Messina, 2006). Cela est confirmé dans une revue systématique de la littérature et méta-analyse. L'analyse n'a montré aucun changement significatif de la T3L, de la T4L. Une faible élévation des niveaux de TSH a été observée de 0,248 mIU/L [0,001-0,494], p=0,049 avec la supplémentation en soja. La supplémentation en soja n'a aucun effet sur les hormones thyroïdiennes et n'augmente que très modestement les niveaux de TSH sans pertinence clinique (Otun, 2019).

4.5 Le soja et les facteurs de risque cardio-vasculaire

L'intérêt du soja dans l'amélioration du profil lipidique est étudié depuis les années 1990. Dans 38 essais cliniques contrôlés, la consommation d'une moyenne de 47 g par jour de protéines de soja a montré une réduction de 9,3 % du cholestérol total, de 12,9 % du LDL (lipoprotéines de faible densité dit "mauvais cholestérol") et de 10,5 % des triglycérides. En 2006, une méta-analyse a confirmé l'augmentation du HDL (lipoprotéines de haute densité dit "bon cholestérol) avec la réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL chez les adultes ayant un taux de cholestérol plasmatique normal ou élevé. Ces résultats ont été confirmés en 2015 avec un effet plus marqué pour les aliments à base de soja par rapport aux extraits de soja et aucun effet n'est apparu pour la supplémentation en isoflavones (Rizzo, 2018). Un effet plus faible a été observé en Amérique du Nord et du Sud par rapport à l'Europe, à l'Asie et à l'Australie, lorsqu'il a été stratifié en fonction du lieu. L'efficacité de la consommation de soja sur le bilan lipidique est significative avec un impact de faible à modérée et un niveau de preuve élevée (Schoeneck, 2021).

Une méta-analyse portant sur des RCT réalisée en 2021 retrouve une baisse significative la pression artérielle systolique de -1,64 [-3,35--0,04] et de la pression artérielle diastolique -1,21 [-2,29--0,12] entre le groupe consommateurs de soja et le placebo (Mosallanezhad, 2021).

Dans une méta-analyse de 2017 d'études d'observation sur la consommation de soja et le risque de maladies cardio-vasculaires (MCV), une association négative significative a été montrée, en particulier dans les études cas-témoins et pour les Asiatiques, mais les résultats n'étaient pas significatifs dans l'analyse de stratification géographique pour les études occidentales (Pays-Bas, Italie et États-Unis) ou dans l'analyse de stratification par sexe pour les hommes. Aucun lien n'a été observé entre la consommation d'isoflavones et le risque de MCV hormis un petit effet protecteur avec la consommation de tofu. Dans une population asiatique, la consommation de 6 g ou plus de protéines de soja a montré une réduction des événements ischémiques et cérébrovasculaires, ainsi qu'une réduction du cholestérol total et du LDL, comme l'ont montré des études d'observation prospectives. Les populations asiatiques sont plus souvent des "producteurs d'équol", certaines études ont montré que le taux d'équol urinaire est inversement proportionnel au risque de maladie coronarienne chez les femmes (Rizzo, 2018).

Les effets des isoflavones au niveau vasculaire et sur le microbiote intestinal pourraient avoir un effet positif au niveau cardio-vasculaire. D'autres études sont attendues pour plus de certitudes (Yamagata, 2019).

4.6 Le soja et cancer du côlon

Des études in vivo et in vitro tendent à indiquer un effet protecteur du soja sur le cancer du côlon, mais les études cliniques peinent à retrouver cet effet qui doit être davantage exploré (Viggiani, 2019).

4.7 Soja et consommation maximale

En 2021 est parue une revue de la littérature pour essayer de comprendre s'il est nécessaire de limiter la consommation de soja. Cette revue conclut que la grande majorité des données n'indiquent pas d'effet négatif pour des consommations ne dépassant pas les apports asiatiques (≤ 100 mg/j d'isoflavones) chez les adultes. Cette limitation ne signifie pas qu'il existe un risque au-delà, mais seulement qu'on manque de données une fois ce seuil dépassé. Cela dit, dépasser 100 mg/jour d'isoflavones reviendrait à consommer plus de 4 portions par jour de soja, ce qui ne correspond pas à une alimentation variée.

Pour les enfants, il n'y a pas lieu de penser qu'une consommation inférieure à 50 mg/jour d'isoflavones soit problématique. Là encore cela ne signifie pas qu'au-delà il y a risque, mais qu'il n'y a pas de données.

Les auteurs encouragent les recherches futures explorant les effets biologiques du soja et des isoflavones qui le composent sans se limiter au seul risque mais également aux bénéfices d'une consommation régulière de soja. Les différences ethniques et de régime alimentaire devraient également être pris en compte (Messina, 2021).

4.8 Conclusion

Les différentes études menées chez les êtres humains ne rapportent pas de risque à la consommation de soja quel que soit le contexte (santé, cancer du sein, fertilité, etc.). Certains individus semblent même tirer un bénéfice de cette consommation. Les différents effets du soja ne semblent pas relever de la définition de phytoestrogènes mais plutôt de celle d'un modulateur de l'effet estrogénique : phyto-SERM.

L'innocuité de la consommation du soja à tous les stades de la vie constatée par une consommation ancienne est confirmée par les études, tant observationnelles qu'interventionnelles.

Les effets positifs d'une consommation de soja semblent plutôt porter sur les cancers hormono-dépendants. Les effets positifs au niveau cardio-vasculaire peuvent s'expliquer à la

fois par la nature antioxydante des isoflavones et par le remplacement de la viande par le soja. Comme souvent dans les études nutritionnelles, il est difficile d'établir un lien de causalité sur un seul aliment.

5. La culture du soja et l'environnement

5.1 Quelques rappels sur l'utilisation du soja

Le soja est utilisé sous trois formes : graines entières, huile (80 % pour usage alimentaire, le reste pour le biodiesel) et le tourteau (résidu de la graine obtenue après en avoir extrait une partie de l'huile et contenant des taux élevés de protéines). Une tonne de graines de soja permet d'obtenir environ 180 kg d'huile et 800 kg de tourteaux. 83 % de la production de graines de soja est utilisée pour obtenir de l'huile et des tourteaux après trituration. Parmi les 13 % de graines entières, 6 % seront destinées à l'alimentation humaine et elles seront consommées sous forme d'edamame, tofu, tempeh, lait, etc. Le tourteau est la partie la plus intéressante économiquement. En effet, la qualité protéique du soja en fait un produit de choix pour fournir et alimenter les élevages. L'huile coproduite est revendue à un prix plus bas ce qui lui a permis de devenir la deuxième huile la plus utilisée par l'industrie (Fraanje, 2020).

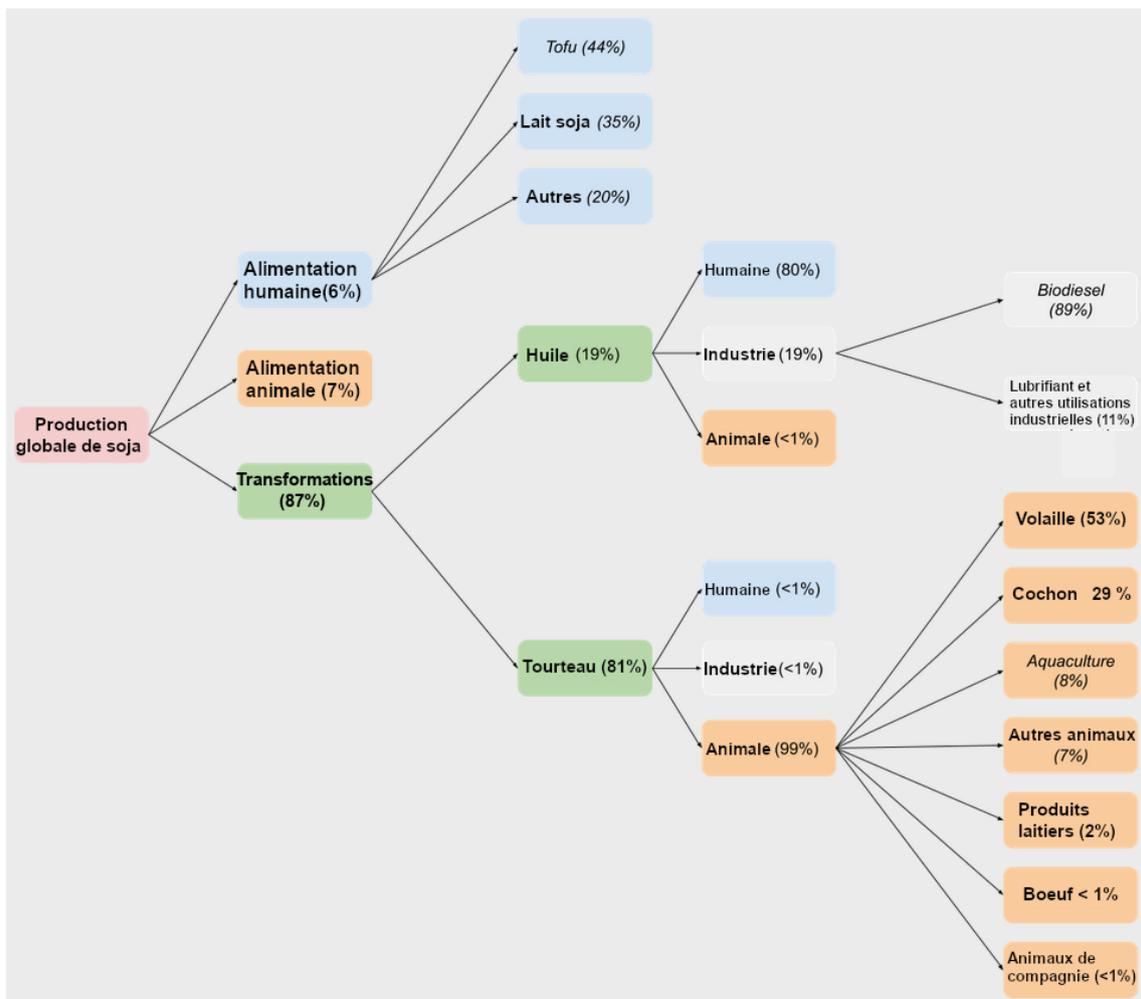


Fig. 1 : Utilisation et répartition de la production de soja

Le soja a d'abord été produit majoritairement en Chine avant qu'elle ne devienne la principale importatrice. L'alimentation des animaux d'élevage avec des tourteaux a entraîné une hausse des besoins en cette légumineuse et donc une hausse importante de production dominée par le Brésil, les États-Unis et l'Argentine. Depuis 2006, il existe un moratoire sur le soja brésilien pour que celui-ci ne soit plus produit sur des terres déforestées (De Maria and al., 2020).

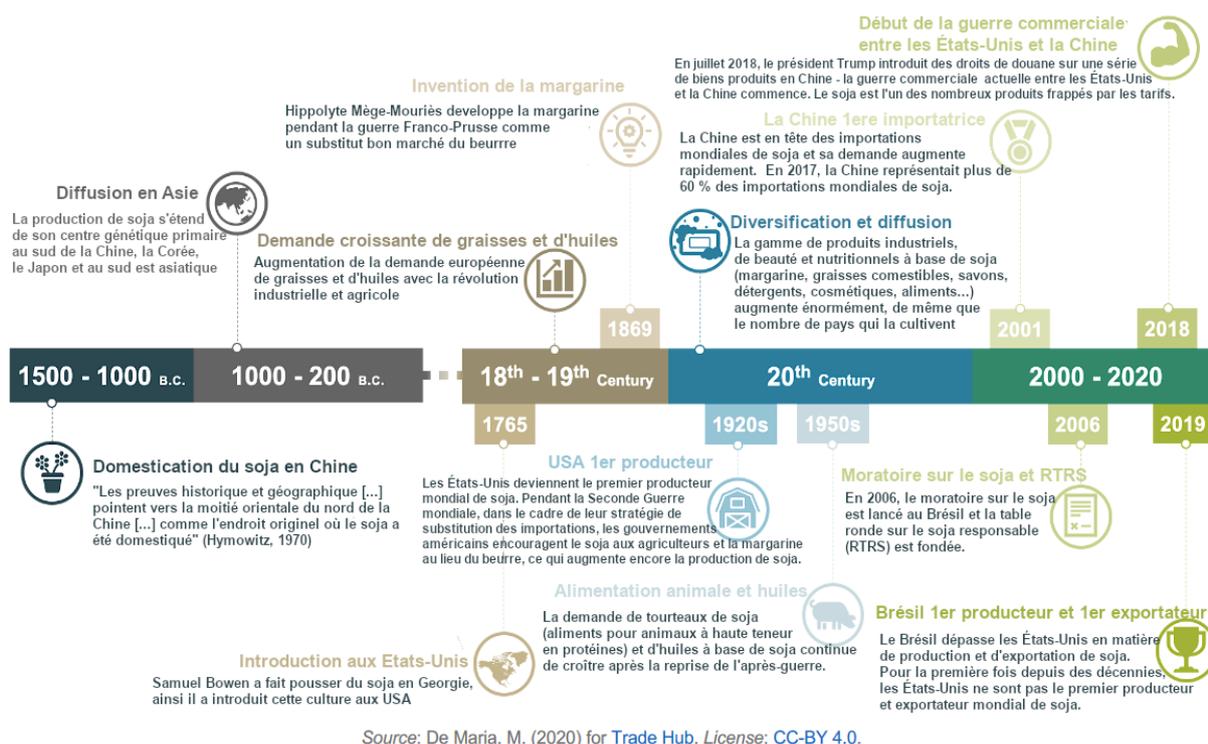


Fig 2. Évolution historique autour de la production du soja

Force est de constater que ce moratoire n'est pas suffisant pour lutter contre la déforestation. Depuis 1988, le gouvernement brésilien demande à l'Institut national de recherches spatiales (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais ou INPE ou INPE) de mesurer chaque année le taux de déforestation par le Projet de contrôle par satellite de la déforestation en Amazonie légale (Prodes). L'exploitation forestière s'est étendue sur 13 235 km² au cours de la période 2020-2021, la valeur la plus élevée depuis 2005-2006 (14 286 km²)³². Les importations européennes y ont largement contribué. La Commission européenne a publié le 17 novembre 2021 une proposition de loi pour renforcer la lutte contre de la déforestation³³. La déforestation en Amérique du Sud est bien la conséquence de la consommation européenne. Mais quel est son moteur ?

³² INPE, Observação da Terra, PRODES Amazônia, Monitoramento do Desmatamento da Floresta Amazônica Brasileira por Satélite

³³ Canopée, Loi européenne anti-déforestation : un premier pas à consolider

5.2 Qui consomme du soja ?

La plupart des humains consommant du soja résident en Asie où il s'agit d'un aliment traditionnel. En occident, ce sont principalement les végétariens et les végétaliens qui en consomment le plus, à hauteur de ce qui est observé dans les populations asiatiques.

Au niveau mondial, la production du soja est utilisée pour l'alimentation des humains, des animaux d'élevage et pour l'industrie (biocarburant). Les plus importants consommateurs de soja sont les animaux d'élevage qui utilisent 77% de la production (Fraanje, 2020). Les plus importants consommateurs et consommatrices de soja (1 consommateur de soja sur 5, soit moins de 5 % des foyers français) consomment 32 kg d'aliments au soja par an, ce qui représente environ 615 g par semaine et moins de 90 g par jour³⁴. En Europe, en moyenne, les consommateurs et consommatrices de viande en consomment 61 kg / an soit 1173 g / semaine et 167,6 g/jour à travers l'alimentation des animaux d'élevage consommés³⁵.

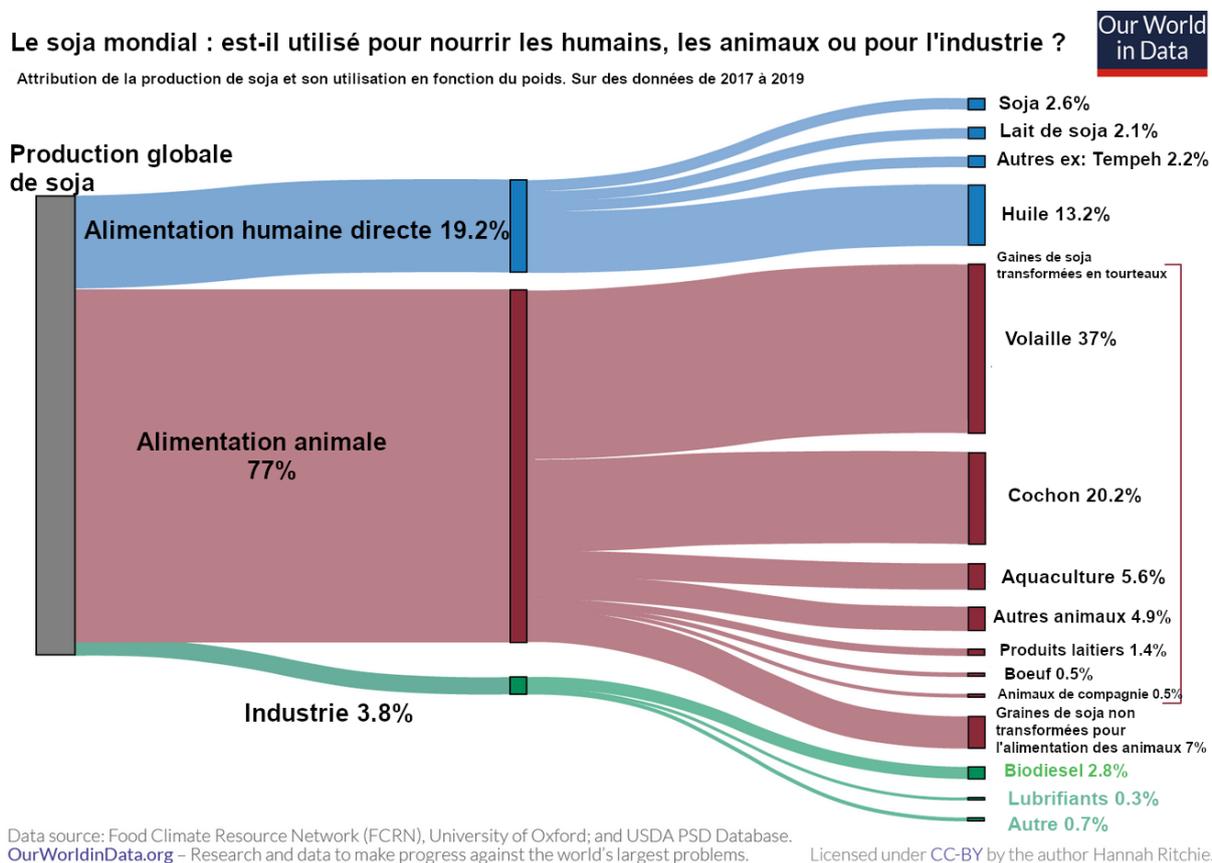


Fig 3. Attribution de la production du soja

³⁴ OCL, Les aliments au soja : consommation en France, qualités nutritionnelles et données scientifiques récentes sur la santé, 2016

³⁵ WWF, Hidden soy

La grande augmentation de la demande en soja est due à l'augmentation de la consommation de viande. La demande de l'élevage pour les protéines de soja est d'autant plus marquée au fur et à mesure du temps. Cela est notamment dû à l'augmentation de l'élevage de porc et de volaille ³⁶.

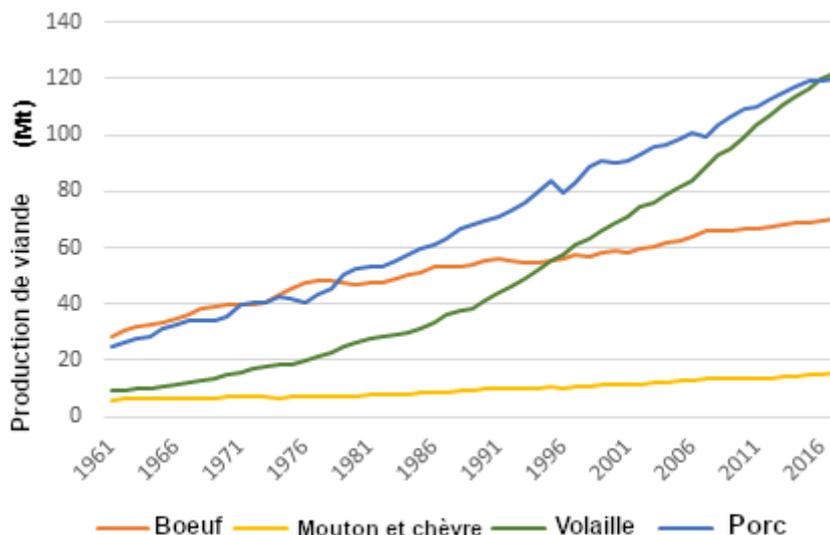


Fig 4. Évolution dans le temps de la production de viande en fonction de l'espèce

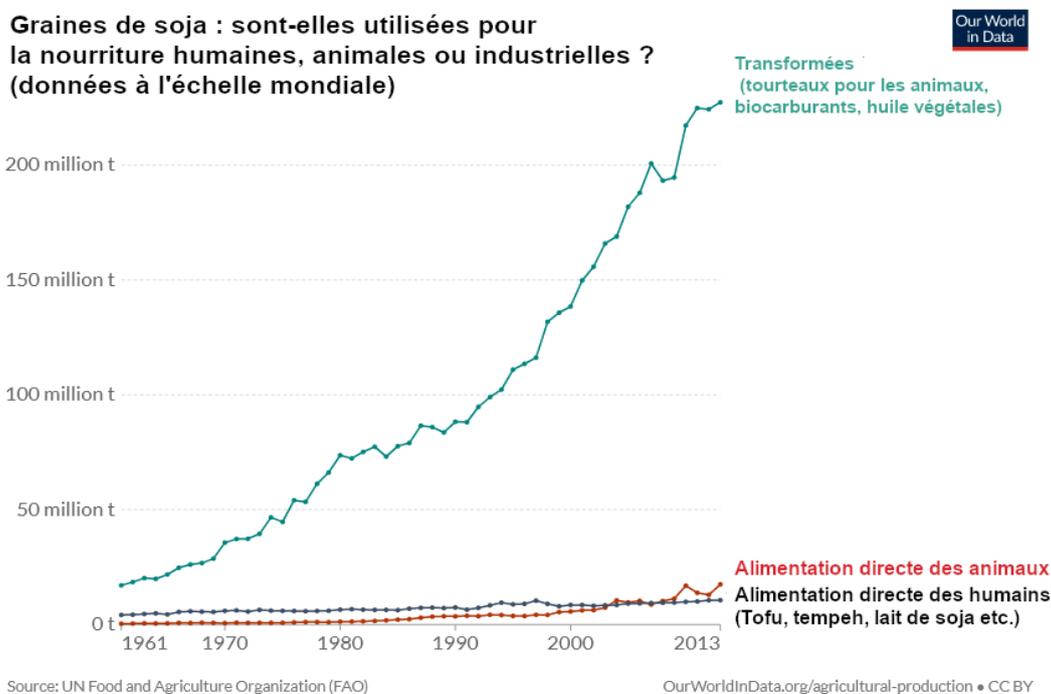


Fig 5. Attributions de la production mondiale de soja

³⁶ Table debates, Soy: food, feed, and land use change, 30 janvier 2020

Pour répondre à cette demande, l'Union européenne importe chaque année 26 millions de tonnes de graines de soja (chiffre 2018) ³⁷, ce qui en fait le deuxième importateur mondial derrière la Chine (environ 100 millions de tonnes par an). Au total, 87 % de ce soja importé sert à nourrir les animaux : la volaille (50 %), les porcs (24 %), les vaches laitières (16 %), les bovins allaitants (7 %) et les poissons (4 %). L'essentiel de cette production vient des États-Unis, du Brésil et d'Argentine, elle est génétiquement modifiée par transgénèse pour résister aux herbicides ou pour produire des toxines ³⁸. Une étude menée en 2013 rapporte des différences notables en fonction du mode de culture aux États-Unis. Ainsi le soja génétiquement modifié comporte plus de résidus de glyphosate et apparaît moins riche en nutriments (Bøhn, 2014). Cependant, notons que la consommation de soja OGM ne comporte pas de risque connu sur la santé.

En France, les tourteaux de soja représentent une part importante de l'alimentation animale. Ainsi, ils fournissent 36% de l'alimentation des bovins laitiers et 29% de l'alimentation des volailles de chair ³⁹. Les vaches laitières et allaitantes étaient plus de 18 millions en 2020 ⁴⁰ et les volailles plus de 800 millions en 2018 ⁴¹. Cela explique que malgré un pourcentage de la ration plus important pour les bovins laitiers que pour les volailles, ce sont ces dernières qui utilisent le plus de soja.

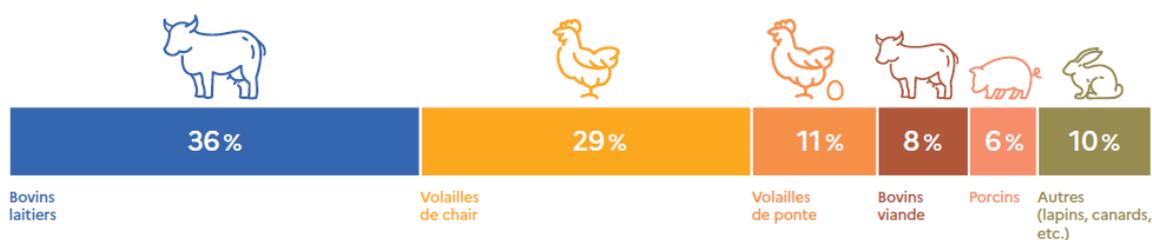


Fig 6. Part de la consommation de tourteaux de soja dans l'alimentation animale en France

5.3 D'où provient le soja ?

5.3.1 Amérique du Nord et Amérique du Sud

Les trois plus grands producteurs de soja (en poids et en superficie de production) sont les États-Unis, le Brésil et l'Argentine. Ainsi en 2018-2019, ces pays étaient conjointement responsables d'environ 82 % de la production mondiale de soja. La surface de terres utilisées

³⁷ European Commission, [Oilseeds and protein crops statistics](#)

³⁸ Le Figaro, [Pourquoi la France est-elle si dépendante du soja brésilien?](#), 20 septembre 2019

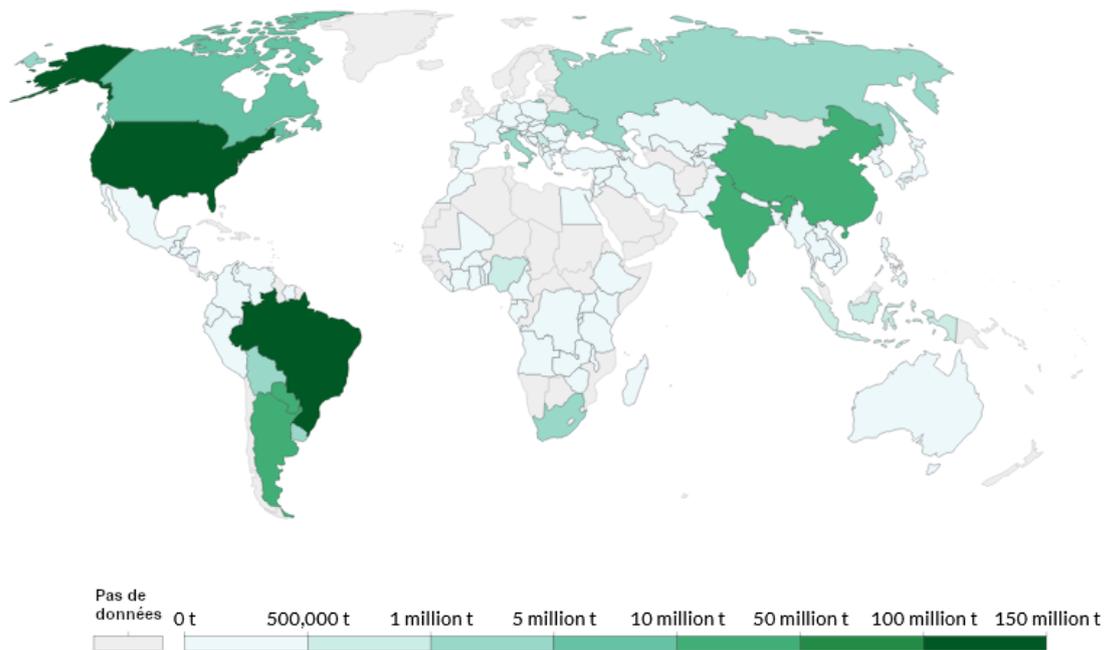
³⁹ Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, [Dossier de presse - La stratégie nationale protéines végétales](#), 1er décembre 2020

⁴⁰ Institut de l'élevage (IDELE), [Chiffres clés bovins 2020](#)

⁴¹ Volaille française, [Rapport 2018 - chiffres clés](#)

pour la culture du soja en Amérique du Sud a été multipliée par plus de 200, passant de 0,26 Mha en 1961 à 57,08 Mha en 2017. Cela a été, et continue d'être, une cause importante de la perte de végétation indigène. Historiquement, la plus grande attention a été accordée à la déforestation en Amazonie brésilienne mais le changement d'utilisation des terres est de plus en plus préoccupant dans d'autres régions comme le Cerrado brésilien et la région du Gran Chaco en Argentine et au Paraguay (Fraanje, 2020).

Production de graines de soja (en tonnes)



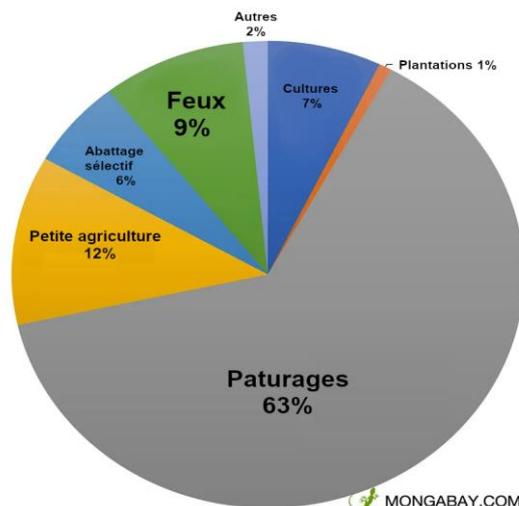
Source: UN Food and Agriculture Organization (FAO)

OurWorldInData.org/agricultural-production • CC BY

Fig 7. Quantité de soja produit par pays.

La plus grande utilisation des terres, prises au détriment de la forêt amazonienne au Brésil, est pour le pâturage des bœufs (Tyukavina, 2017). Une tendance courante, cependant, est que les terres sont d'abord défrichées pour l'élevage du bétail et, peu de temps après, vendues ou louées à un prix plus élevé pour une production de soja plus lucrative. Il est estimé que 40 % (1,8 Mha) et 20 % (3,5 Mha) des superficies de l'Amazonie et du Cerrado, respectivement, sur lesquelles le soja a été cultivé en 2015, étaient encore sous végétation indigène en 2000. En d'autres termes, en 15 ans, ces zones sont passées de la végétation indigène à la production de soja, qu'elles aient été ou non utilisées à d'autres fins entre-temps. Ce chiffre ne donne pas une estimation précise du rôle du soja en tant que moteur du changement d'utilisation des terres, mais il indique que la transformation des terres de la végétation indigène à la production de soja est un processus relativement rapide qui se produit à grande échelle (Fraanje, 2020).

Moteurs de la déforestation de l'amazone brésilienne 2001-2013



Data source: World Resources Institute using Hansen et al (2019)

"Autres" : exploitation minière, urbanisation, construction de routes, perturbations naturelles

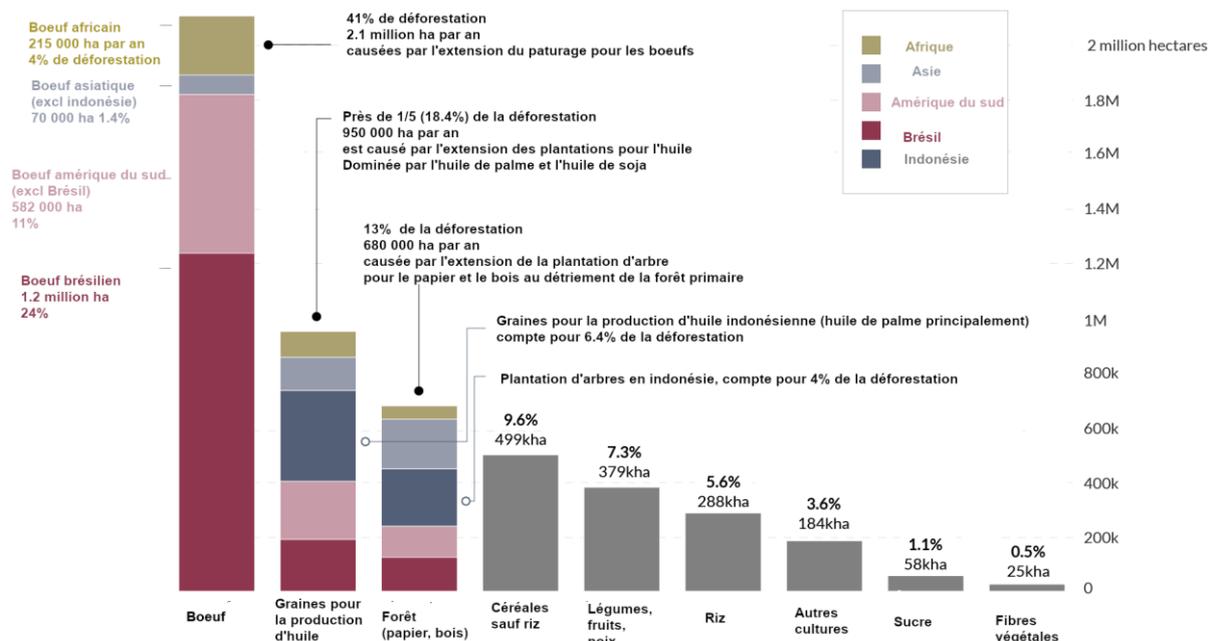
Fig 8. Moteurs de la déforestation de l'Amazonie brésilienne (2001-2013)

Le pâturage est également le vecteur de déforestation le plus important dans différentes régions du monde.

Quels sont les moteurs de la déforestation de la forêt tropicale ?



Presque toute la déforestation a lieu dans les pays tropicaux ou sub-tropicaux. 70 à 80% est causée par la conversion de forêt primaire pour l'agriculture ou la plantation d'arbres. Les données représentées sont celles des années 2005 à 2013. Les observations depuis 2013 suggèrent que les causes n'ont pas changé depuis cette période.



Data source: Florence Pendrill et al. (2019). Deforestation displaced: trade in forest-risk commodities and the prospects for a global forest transition.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Hannah Ritchie.

Fig 9. Moteurs de la déforestation de la forêt tropicale

5.3.2 France

La France est le deuxième pays producteur de soja dans l'Union européenne après l'Italie. Les 13 000 agriculteurs et agricultrices français-es en ont produit 490 000 tonnes en 2020. Il s'agit d'une hausse de 14,3 % comparée à 2019. Le quart de la production est en agriculture biologique, la France est leader sur ce marché ⁴². Le soja occupe 186 000 hectares. La filière prévoit 250 000 hectares (soit 650 000 tonnes) de cultures de soja en France en 2025.

Forte augmentation des surfaces ces dernières années (quadruplement entre 2012 et 2019)

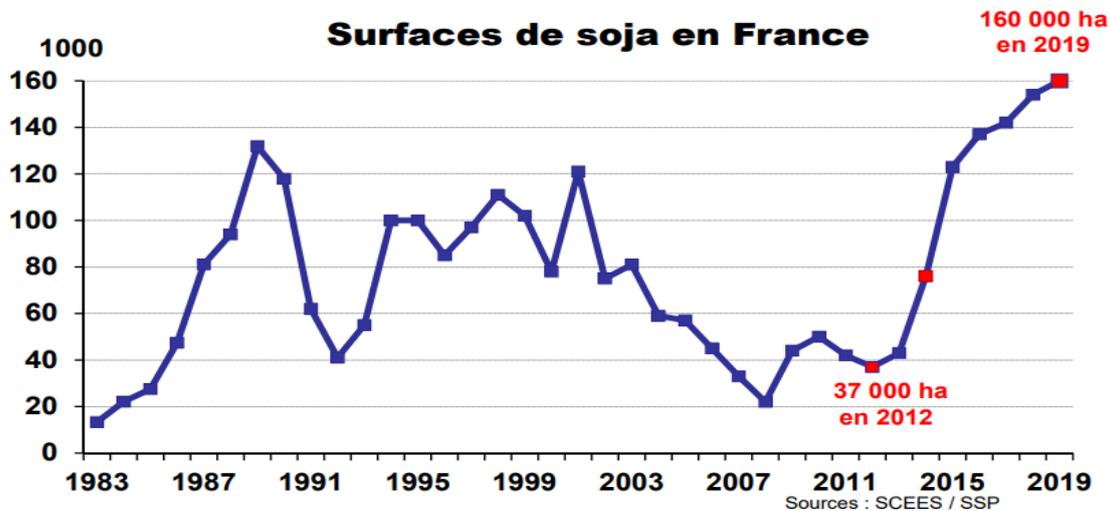


Fig 10. Surface agricole française pour la culture du soja

Depuis 2014, les surfaces cultivées ont déjà été multipliées par 2,5. Près de 20 % de la production française est destinée à l'alimentation humaine, le reste est pour le bétail. La production se trouve majoritairement dans le Sud-ouest et l'Est de la France, mais elle se développe également dans l'Ouest, et dans le Nord ⁴³.

⁴² Terre-net, [La culture du soja bio emménage dans les Hauts-de-France](#), 15 mai 2020

⁴³ Sojaxa, [Récolte du soja français 2020, hausse des surfaces cultivées pour un modèle de transition agricole durable](#), octobre 2020

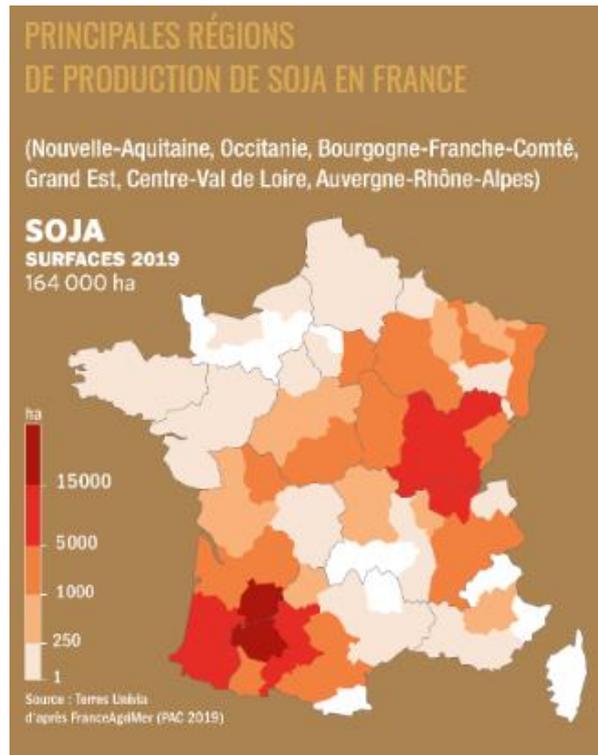


Fig 11. Répartition sur le territoire français de la culture du soja

Cette augmentation de production est encore loin de permettre une autonomie de la France. Les importations françaises de soja ont cependant chuté de près de 40 % en 10 ans, à 2,4 Mt en 2018, sous forme d'huile ou de tourteaux ⁴⁴. Concernant l'origine des importations, 61% venaient du Brésil, 3% d'Argentine et 4% des États-Unis. Depuis 2008, la France a interdit la culture d'OGM à des fins commerciales ⁴⁵. Ainsi la consommation de soja par les Français et les Françaises est issue du sol français. Le soja français est donc sans OGM, ainsi que tous les sojas issus de l'agriculture biologique ⁴⁶. Les produits contenant plus de 0,9 % d'OGM doivent l'indiquer. En revanche, le fait que des animaux d'élevage aient été nourris au soja OGM n'a pas à être indiqué. Pour être indépendante et répondre à la demande de l'élevage, la France devrait cultiver une surface supplémentaire d'environ 800 000 ha ⁴⁷.

5.4 Particularités de la culture du soja

Les cultures de soja consomment peu d'eau et ont l'avantage de fixer l'azote de l'air dans le sol. Ce phénomène est possible grâce à la relation symbiotique de son système racinaire avec les bactéries du sol fixatrices d'azote. Cela permet de réduire considérablement l'utilisation

⁴⁴ Terre-net, [La culture du soja a tout pour plaire](#), 10 janvier 2020

⁴⁵ Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, [La situation des OGM en France](#), 8 août 2018

⁴⁶ [Règlement \(ce\) n° 834/2007 du conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques](#)

⁴⁷ Chiffre obtenu au regard des importations de soja et du rendement à l'hectare sur le territoire.

d'engrais azotés, qui sont source de pollution et d'émission de gaz à effet de serre. La culture du soja ne nécessite pas d'apports azotés supplémentaires et peut même permettre de réduire la quantité d'azote pour une culture du maïs qui suivrait celle du soja de 30 à 50 kg N/ha (soit environ $\frac{1}{3}$ des besoins du maïs). Le soja peut pousser sur des sols relativement pauvres et dépend moins des engrais que de nombreuses autres cultures : le taux d'application moyen mondial d'engrais azotés pour le soja est de 4 kg/t de rendement, contre 26 kg/t pour le blé et 18 kg/t pour le maïs.

Le soja est peu sujet aux maladies et permet de limiter l'emploi de produits à cet effet. Même pour un rendement élevé, le soja nécessite moins d'eau que le maïs et l'on peut diminuer momentanément les apports hydriques sans perdre en production ⁴⁸.

5.5 Conclusion

Le soja est très largement cultivé pour nourrir les animaux d'élevage, principalement les volailles. La consommation humaine de soja représente moins de 20 % de la production mondiale. Pour pouvoir répondre à cette demande de plus en plus importante, il faut de plus en plus de terres, notamment au Brésil. Le soja destiné à la consommation humaine française est issu principalement des sols français. Le soja a la particularité de fixer l'azote et donc de nécessiter moins d'intrants, et de s'adapter aux apports fluctuants en eau. Par conséquent, une consommation humaine de soja est plutôt favorable pour l'environnement, tandis qu'une consommation élevée de soja, à travers la consommation d'animaux, représente plutôt un effet négatif sur celui-ci.

⁴⁸ Terres Inovia, Guide de culture du soja

Références

- Adgent, M.A. *et al.* (2018) 'A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), pp. 1899–1909. doi:[10.1210/jc.2017-02249](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02249).
- Adlercreutz, H. *et al.* (1986) 'Urinary estrogen profile determination in young finnish vegetarian and omnivorous women', *Journal of Steroid Biochemistry*, 24(1), pp. 289–296. doi:[10.1016/0022-4731\(86\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0022-4731(86)90067-1).
- Afssa : Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. 2005. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
- Academy of Nutrition and Dietetics (AND), Soy and Breast Cancer, April 2013 <https://www.oncologynutrition.org/erfc/healthy-nutrition-now/foods/soy-and-breast-cancer>
- Andres, A. *et al.* (2012) 'Developmental Status of 1-Year-Old Infants Fed Breast Milk, Cow's Milk Formula, or Soy Formula', *PEDIATRICS*, 129(6), pp. 1134–1140. doi:[10.1542/peds.2011-3121](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3121).
- Anses. Étude de l'alimentation totale infantile Tome 2 – Partie 3 Composés organiques Rapport d'expertise collective. Septembre 2016 <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>
- Anses. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes. Décembre 2019. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>
- Bai, W., Wang, C. and Ren, C. (2014) 'Intakes of total and individual flavonoids by US adults', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(1), pp. 9–20. doi:[10.3109/09637486.2013.832170](https://doi.org/10.3109/09637486.2013.832170).
- Barnard, N.D. *et al.* (2021) 'The Women's Study for the Alleviation of Vasomotor Symptoms (WAVS): a randomized, controlled trial of a plant-based diet and whole soybeans for postmenopausal women', *Menopause*, Publish Ahead of Print. doi:[10.1097/GME.0000000000001812](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001812).
- Bates, N., Rawson-Harris, P. and Edwards, N. (2015) 'Common questions in veterinary toxicology', *Journal of Small Animal Practice*, 56(5), pp. 298–306. doi:[10.1111/jsap.12343](https://doi.org/10.1111/jsap.12343).
- Bhatia, J., Greer, F., and the Committee on Nutrition (2008) 'Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding', *PEDIATRICS*, 121(5), pp. 1062–1068. doi:[10.1542/peds.2008-0564](https://doi.org/10.1542/peds.2008-0564).

- Bøhn T, Cuhra M, Traavik T, Sanden M, Fagan J, Primicerio R. Compositional differences in on the market: glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food Chem.* 2014 Jun 15;153:207-15. doi: [10.1016/j.foodchem.2013.12.054](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.054). Epub 2013 Dec 18. PMID: 24491722.
- Brown, N.M. *et al.* (2014) 'S(-)-equol production is developmentally regulated and related to early diet composition', *Nutrition Research*, 34(5), pp. 401–409. doi:[10.1016/j.nutres.2014.03.005](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.03.005).
- Cassidy, A. and Minihane, A.-M. (2017) 'The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(1), pp. 10–22. doi:[10.3945/ajcn.116.136051](https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136051).
- Cipolletti, M. *et al.* (2018) 'Beyond the Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols in Cancer: the Modulation of Estrogen Receptors (ERs) Signaling', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), p. 2624. doi:[10.3390/ijms19092624](https://doi.org/10.3390/ijms19092624).
- Cordle, C.T. (2004) 'Soy Protein Allergy: Incidence and Relative Severity', *The Journal of Nutrition*, 134(5), pp. 1213S-1219S. doi:[10.1093/jn/134.5.1213S](https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1213S).
- D'Aloisio, A.A. *et al.* (2013) 'Prenatal and Infant Exposures and Age at Menarche', *Epidemiology*, 24(2), pp. 277–284. doi:[10.1097/EDE.0b013e31828062b7](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828062b7).
- Day, A.J. *et al.* (1998) 'Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver β -glucosidase activity', *FEBS Letters*, 436(1), pp. 71–75. doi:[10.1016/S0014-5793\(98\)01101-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01101-6).
- De Maria, M., Robinson, E. J. Z., Kangile, J. R., Kadigi, R., Dreoni, I., Couto, M., Howai, N., Peci, J., Fiennes, S. (2020): Global Soybean Trade. The Geopolitics of a Bean. UK Research and Innovation Global Challenges Research Fund (UKRI GCRF) Trade, Development and the Environment Hub. DOI: <https://doi.org/10.34892/7yn1-k494>.
- Deorukhkar, A. and Ananthanarayan, L. (2021) 'Effect of thermal processing methods on flavonoid and isoflavone content of decorticated and whole pulses', *Journal of Food Science and Technology*, 58(2), pp. 465–473. doi:[10.1007/s13197-020-04555-7](https://doi.org/10.1007/s13197-020-04555-7).
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011) 'Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1286, 4245), maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1135, 1704a, 3093a), reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704b, 2140, 3093b, 3154, 3590), maintenance of normal skin tonicity (ID 1704a), contribution to normal hair growth (ID 1704a, 4254), "cardiovascular health" (ID 3587), treatment of prostate cancer (ID 3588) and "upper respiratory tract" (ID 3589) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006', *EFSA Journal*, 9(7). doi:[10.2903/j.efsa.2011.2264](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2264).

- Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae: Essential composition of infant and follow-on formulae. *Efsa J.* 2014;12:3760. doi: [10.2903/j.efsa.2014.3760](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760).
- Efsa Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *Efsa J* 2015;13: 4246.
- Furlong, O.N. *et al.* (2020) 'Consumption of a soy drink has no effect on cognitive function but may alleviate vasomotor symptoms in post-menopausal women; a randomised trial', *European Journal of Nutrition*, 59(2), pp. 755–766. doi:[10.1007/s00394-019-01942-5](https://doi.org/10.1007/s00394-019-01942-5).
- Fraanje, W. & Garnett, T. (2020). Soy: food, feed, and land use change. (Foodsource: Building Blocks). Food Climate Research Network, University of Oxford.
- Gaskins, A.J. and Chavarro, J.E. (2018) 'Diet and fertility: a review', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(4), pp. 379–389. doi:[10.1016/j.ajog.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010).
- Gaya, P. *et al.* (2016) 'Phytoestrogen Metabolism by Adult Human Gut Microbiota', *Molecules*, 21(8), p. 1034. doi:[10.3390/molecules21081034](https://doi.org/10.3390/molecules21081034).
- Gregorio, K.C.R., Laurindo, C.P. and Machado, U.F. (2021) 'Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation', *Cells*, 10(1), p. 99. doi:[10.3390/cells10010099](https://doi.org/10.3390/cells10010099).
- Guercio, G. *et al.* (2020) 'Estrogens in Human Male Gonadotropin Secretion and Testicular Physiology From Infancy to Late Puberty', *Frontiers in Endocrinology*, 11, p. 72. doi:[10.3389/fendo.2020.00072](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00072).
- Hamilton-Reeves, J.M. *et al.* (2010) 'Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analysis', *Fertility and Sterility*, 94(3), pp. 997–1007. doi:[10.1016/j.fertnstert.2009.04.038](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.038).
- Hammes, S.R. and Levin, E.R. (2019) 'Impact of estrogens in males and androgens in females', *Journal of Clinical Investigation*, 129(5), pp. 1818–1826. doi:[10.1172/JCI125755](https://doi.org/10.1172/JCI125755).
- Ho, S.C. *et al.* (2000) 'Intake of Soy Products Is Associated with Better Plasma Lipid Profiles in the Hong Kong Chinese Population', *The Journal of Nutrition*, 130(10), pp. 2590–2593. doi:[10.1093/jn/130.10.2590](https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2590).
- Hsiao and Lyons-Wall (2004) 'Soy Consumption of Taiwanese Children in Taipei.', 134(5), p. 1248S.
- Hu, X.J. *et al.* (2014) 'Assessment of dietary phytoestrogen intake via plant-derived foods in China', *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(8), pp. 1325–1335. doi:[10.1080/19440049.2014.930562](https://doi.org/10.1080/19440049.2014.930562).

- Hughes, G.J. *et al.* (2011) 'Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Scores (PDCAAS) for Soy Protein Isolates and Concentrate: Criteria for Evaluation', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(23), pp. 12707–12712. doi:[10.1021/jf203220v](https://doi.org/10.1021/jf203220v).
- Inoguchi, S. *et al.* (2012) 'Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(4), pp. 402–410. doi:[10.3109/09637486.2011.630992](https://doi.org/10.3109/09637486.2011.630992).
- Jacobsen, B. *et al.* (2014) 'Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2', *International Journal of Women's Health*, p. 377. doi:[10.2147/IJWH.S57137](https://doi.org/10.2147/IJWH.S57137).
- Jamilian, M. and Asemi, Z. (2015) 'The Effect of Soy Intake on Metabolic Profiles of Women With Gestational Diabetes Mellitus', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), pp. 4654–4661. doi:[10.1210/jc.2015-3454](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3454).
- Johnson, K. *et al.* (2008) 'Effects of soy protein-based formula in full-term infants', *American Family Physician*, 77(1), pp. 87–88.
- Katz, Y. *et al.* (2014) 'A Comprehensive Review of Sensitization and Allergy to Soy-Based Products', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 46(3), pp. 272–281. doi:[10.1007/s12016-013-8404-9](https://doi.org/10.1007/s12016-013-8404-9).
- Kim, M.K. *et al.* (2008) 'Dietary Intake of Soy Protein and Tofu in Association With Breast Cancer Risk Based on a Case-Control Study', *Nutrition and Cancer*, 60(5), pp. 568–576. doi:[10.1080/01635580801966203](https://doi.org/10.1080/01635580801966203).
- Kuiper, G.G.J.M. *et al.* (1998) 'Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β ', *Endocrinology*, 139(10), pp. 4252–4263. doi:[10.1210/endo.139.10.6216](https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216).
- Lee MJ, Kim MJ, Min SH *et al.* . [A study on the attitude of soy food and estimated dietary isoflavone intake among Korean adolescents]. *Korean J Community Nutr.* 2004;9:606–614.
- Lee, H.-S. *et al.* (2013) 'Dietary intake of phytonutrients in relation to fruit and vegetable consumption in Korea', *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(9), pp. 1194–1199. doi:[10.1016/j.jand.2013.04.022](https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.04.022).
- Leung, S.S. *et al.* (2001) 'Growth and nutrition of Chinese vegetarian children in Hong Kong', *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37(3), pp. 247–253. doi:[10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x).
- Li, Jing *et al.* (2011) 'Effects of Dietary Soy Intake on Maternal Thyroid Functions and Serum Anti-Thyroperoxidase Antibody Level During Early Pregnancy', *Journal of Medicinal Food*, 14(5), pp. 543–550. doi:[10.1089/jmf.2010.1078](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1078).
- Ma, D.-F. *et al.* (2008) 'Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials',

- European Journal of Clinical Nutrition*, 62(2), pp. 155–161.
doi:[10.1038/sj.ejcn.1602748](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602748).
- McCarver, G. *et al.* (2011) 'NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula', *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 92(5), pp. 421–468. doi:[10.1002/bdrb.20314](https://doi.org/10.1002/bdrb.20314).
- Merritt, R.J. and Jenks, B.H. (2004) 'Safety of Soy-Based Infant Formulas Containing Isoflavones: The Clinical Evidence', *The Journal of Nutrition*, 134(5), pp. 1220S-1224S. doi:[10.1093/jn/134.5.1220S](https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1220S).
- Messina, M. (2016) 'Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature', *Nutrients*, 8(12), p. 754. doi:[10.3390/nu8120754](https://doi.org/10.3390/nu8120754).
- Messina, M. *et al.* (2017) 'Health impact of childhood and adolescent soy consumption', *Nutrition Reviews*, 75(7), pp. 500–515. doi:[10.1093/nutrit/nux016](https://doi.org/10.1093/nutrit/nux016).
- Messina, M. *et al.* (2021) 'Neither soyfoods nor isoflavones warrant classification as endocrine disruptors: a technical review of the observational and clinical data', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, pp. 1–57. doi:[10.1080/10408398.2021.1895054](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1895054).
- Messina, M. and Messina, V. (2010) 'The Role of Soy in Vegetarian Diets', *Nutrients*, 2(8), pp. 855–888. doi:[10.3390/nu2080855](https://doi.org/10.3390/nu2080855).
- Messina, M., Nagata, C. and Wu, A.H. (2006) 'Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes', *Nutrition and Cancer*, 55(1), pp. 1–12. doi:[10.1207/s15327914nc5501_1](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_1).
- Messina, M. and Redmond, G. (2006) 'Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature', *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 16(3), pp. 249–258. doi:[10.1089/thy.2006.16.249](https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.249).
- Michikawa, T. *et al.* (2019) 'Isoflavone Intake in Early Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study', *Urology*, 124, pp. 229–236. doi:[10.1016/j.urology.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.008).
- Milligan, S.R., Khan, O. and Nash, M. (1998) 'Competitive Binding of Xenobiotic Oestrogens to Rat Alpha-Fetoprotein and to Sex Steroid Binding Proteins in Human and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Plasma', *General and Comparative Endocrinology*, 112(1), pp. 89–95. doi:[10.1006/gcen.1998.7146](https://doi.org/10.1006/gcen.1998.7146).
- Miyake, Y. *et al.* (2018) 'Soy isoflavone intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study', *European Journal of Nutrition*, 57(2), pp. 441–450. doi:[10.1007/s00394-016-1327-5](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1327-5).
- Mosallanezhad, Z. *et al.* (2021) 'Soy intake is associated with lowering blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-

- controlled trials', *Complementary Therapies in Medicine*, 59, p. 102692.
doi:[10.1016/j.ctim.2021.102692](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102692).
- Murphy, P.A., Barua, K. and Hauck, C.C. (2002) 'Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods', *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 777(1–2), pp. 129–138.
doi:[10.1016/s1570-0232\(02\)00342-2](https://doi.org/10.1016/s1570-0232(02)00342-2).
- Nagata, C. (2010) 'Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk', *Journal of Epidemiology*, 20(2), pp. 83–89.
doi:[10.2188/jea.ie20090181](https://doi.org/10.2188/jea.ie20090181).
- Nechuta, S.J. *et al.* (2012) 'Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), pp. 123–132.
doi:[10.3945/ajcn.112.035972](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035972).
- Nemeth, K. *et al.* (2003) 'Deglycosylation by small intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans', *European Journal of Nutrition*, 42(1), pp. 29–42. doi:[10.1007/s00394-003-0397-3](https://doi.org/10.1007/s00394-003-0397-3).
- Newton, K.M. *et al.* (2015) 'A cross-sectional study of equol producer status and self-reported vasomotor symptoms', *Menopause*, 22(5), pp. 489–495.
doi:[10.1097/GME.0000000000000363](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000363).
- Niyibituronsa, M. *et al.* (2019) 'The effect of different processing methods on nutrient and isoflavone content of soymilk obtained from six varieties of soybean grown in Rwanda', *Food Science & Nutrition*, 7(2), pp. 457–464. doi:[10.1002/fsn3.812](https://doi.org/10.1002/fsn3.812).
- Noirrit-Esclassan, E. *et al.* (2021) 'Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), p. 1568. doi:[10.3390/ijms22041568](https://doi.org/10.3390/ijms22041568).
- Ojeda, S.R. *et al.* (1980) 'Recent Advances in the Endocrinology of Puberty', *Endocrine Reviews*, 1(3), pp. 228–257. doi:[10.1210/edrv-1-3-228](https://doi.org/10.1210/edrv-1-3-228).
- Otun, J. *et al.* (2019) 'Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function', *Scientific Reports*, 9(1), p. 3964. doi:[10.1038/s41598-019-40647-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40647-x).
- Prossnitz, E.R. and Arterburn, J.B. (2015) 'International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G Protein–Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators', *Pharmacological Reviews*. Edited by E.H. Ohlstein, 67(3), pp. 505–540.
doi:[10.1124/pr.114.009712](https://doi.org/10.1124/pr.114.009712).
- Qiu, S. and Jiang, C. (2019) 'Soy and isoflavones consumption and breast cancer survival and recurrence: a systematic review and meta-analysis', *European Journal of Nutrition*, 58(8), pp. 3079–3090. doi:[10.1007/s00394-018-1853-4](https://doi.org/10.1007/s00394-018-1853-4).

- Quak, S.H. and Tan, S.P. (1998) 'Use of soy-protein formulas and soyfood for feeding infants and children in Asia', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(6 Suppl), pp. 1444S-1446S. doi:[10.1093/ajcn/68.6.1444S](https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1444S).
- Radlović, N. *et al.* (2016) 'Food allergy in children', *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 144(1-2), pp. 99-103. doi:[10.2298/sarh1602099r](https://doi.org/10.2298/sarh1602099r).
- Reed, K.E. *et al.* (2021) 'Neither soy nor isoflavone intake affects male reproductive hormones: An expanded and updated meta-analysis of clinical studies', *Reproductive Toxicology*, 100, pp. 60-67. doi:[10.1016/j.reprotox.2020.12.019](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.12.019).
- Revankar, C.M. (2005) 'A Transmembrane Intracellular Estrogen Receptor Mediates Rapid Cell Signaling', *Science*, 307(5715), pp. 1625-1630. doi:[10.1126/science.1106943](https://doi.org/10.1126/science.1106943).
- Rizzo, G. and Baroni, L. (2018) 'Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets', *Nutrients*, 10(1), p. 43. doi:[10.3390/nu10010043](https://doi.org/10.3390/nu10010043).
- Rozman, K.K. *et al.* (2006) 'NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein', *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 77(6), pp. 485-638. doi:[10.1002/bdrb.20087](https://doi.org/10.1002/bdrb.20087).
- Schmidt, M. *et al.* (2016) 'Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints', *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(6), pp. 427-430. doi:[10.3109/09513590.2016.1152240](https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1152240).
- Schoeneck, M. and Iggman, D. (2021) 'The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(5), pp. 1325-1338. doi:[10.1016/j.numecd.2020.12.032](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.032).
- Segovia-Siapco, G. *et al.* (2014) 'Is soy intake related to age at onset of menarche? A cross-sectional study among adolescents with a wide range of soy food consumption', *Nutrition Journal*, 13(1), p. 54. doi:[10.1186/1475-2891-13-54](https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-54).
- Sekikawa, A. *et al.* (2019) 'Effect of S-equol and Soy Isoflavones on Heart and Brain', *Current Cardiology Reviews*, 15(2), pp. 114-135. doi:[10.2174/1573403X15666181205104717](https://doi.org/10.2174/1573403X15666181205104717).
- Seow, A. *et al.* (1998) 'Isoflavonoid levels in spot urine are associated with frequency of dietary soy intake in a population-based sample of middle-aged and older Chinese in Singapore', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 7(2), pp. 135-140.
- Setchell, K.D. *et al.* (1998) 'Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(6), pp. 1453S-1461S. doi:[10.1093/ajcn/68.6.1453S](https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1453S).

- Setchell, K.D.R. *et al.* (2011) 'Soy isoflavone phase II metabolism differs between rodents and humans: implications for the effect on breast cancer risk', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(5), pp. 1284–1294. doi:[10.3945/ajcn.111.019638](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.019638).
- Setchell, K.D.R., Brown, N.M. and Lydeking-Olsen, E. (2002) 'The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones', *The Journal of Nutrition*, 132(12), pp. 3577–3584. doi:[10.1093/jn/132.12.3577](https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3577).
- Shah, R. *et al.* (2021) 'Endocrine-sensitive physical endpoints in newborns: ranges and predictors', *Pediatric Research*, 89(3), pp. 660–666. doi:[10.1038/s41390-020-0950-2](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0950-2).
- Shanks, N., Greek, R. and Greek, J. (2009) 'Are animal models predictive for humans?', *Philosophy, ethics, and humanities in medicine: PEHM*, 4, p. 2. doi:[10.1186/1747-5341-4-2](https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2).
- Shor, D. *et al.* (2012) 'Does equol production determine soy endocrine effects?', *European Journal of Nutrition*, 51(4), pp. 389–398. doi:[10.1007/s00394-012-0331-7](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0331-7).
- Shu, X.O. (2009) 'Soy Food Intake and Breast Cancer Survival', *JAMA*, 302(22), p. 2437. doi:[10.1001/jama.2009.1783](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1783).
- Sinai, T. *et al.* (2019) 'Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty', *European Journal of Nutrition*, 58(2), pp. 681–687. doi:[10.1007/s00394-018-1668-3](https://doi.org/10.1007/s00394-018-1668-3).
- Slavin, M., Kenworthy, W. and Yu, L.L. (2009) 'Antioxidant properties, phytochemical composition, and antiproliferative activity of Maryland-grown soybeans with colored seed coats', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(23), pp. 11174–11185. doi:[10.1021/jf902609n](https://doi.org/10.1021/jf902609n).
- Société canadienne de pédiatrie. Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons. *Paediatr Child Health*. 2009 Feb;14(2):114–8. French. PMID: PMC2661348.
- Somekawa, Y. *et al.* (2001) 'Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women', *Obstetrics and Gynecology*, 97(1), pp. 109–115. doi:[10.1016/s0029-7844\(00\)01080-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01080-2).
- Song, G. *et al.* (2006) 'Beneficial effects of dietary intake of plant phytoestrogens on semen parameters and sperm DNA integrity in infertile men', *Fertility and Sterility*, 86(3), p. S49. doi:[10.1016/j.fertnstert.2006.07.134](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.134).
- Strom, B.L. (2001) 'Exposure to Soy-Based Formula in Infancy and Endocrinological and Reproductive Outcomes in Young Adulthood', *JAMA*, 286(7), p. 807. doi:[10.1001/jama.286.7.807](https://doi.org/10.1001/jama.286.7.807).
- Sugano, M. (2006) *Soy in health and disease prevention*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis. Available at: <http://www.crcnetbase.com/isbn/9781420026566> (Accessed: 3 September 2021).

- Tang, A.L. *et al.* (2010) 'Calcium absorption in Australian osteopenic post-menopausal women: an acute comparative study of fortified soymilk to cows' milk', *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 19(2), pp. 243–249.
- Tyukavina, A *et al.* Types and rates of forest disturbance in Brazilian Legal Amazon, 2000–2013. *Science Advances* 12 Apr 2017: Vol. 3, no. 4, e1601047 DOI: [10.1126/sciadv.1601047](https://doi.org/10.1126/sciadv.1601047)
- Upton, K. *et al.* (2016) 'Soy-based Infant Formula Feeding and Heavy Menstrual Bleeding Among Young African American Women', *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(5), pp. 716–725. doi:[10.1097/EDE.0000000000000508](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000508).
- Upton, K. *et al.* (2019) 'Soy-based infant formula feeding and menstrual pain in a cohort of women aged 23-35 years', *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(1), pp. 148–154. doi:[10.1093/humrep/dev303](https://doi.org/10.1093/humrep/dev303).
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2015. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.1. Nutrient Data Laboratory Home Page: https://data.nal.usda.gov/system/files/Isoflav_R2-1.pdf
- Vandenplas, Y. *et al.* (2014) 'Safety of soya-based infant formulas in children', *British Journal of Nutrition*, 111(8), pp. 1340–1360. doi:[10.1017/S0007114513003942](https://doi.org/10.1017/S0007114513003942).
- Viggiani, M.T. *et al.* (2019) 'Phytoestrogens: Dietary Intake, Bioavailability, and Protective Mechanisms against Colorectal Neoproliferative Lesions', *Nutrients*, 11(8), p. 1709. doi:[10.3390/nu11081709](https://doi.org/10.3390/nu11081709).
- Wada, K. *et al.* (2011) 'Soy intake and urinary sex hormone levels in preschool Japanese children', *American Journal of Epidemiology*, 173(9), pp. 998–1003. doi:[10.1093/aje/kwr006](https://doi.org/10.1093/aje/kwr006).
- Wada, K. *et al.* (2017) 'Relationship of equol production between children aged 5–7 years and their mothers', *European Journal of Nutrition*, 56(5), pp. 1911–1917. doi:[10.1007/s00394-016-1233-x](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1233-x).
- Wakai, K. *et al.* (1999) 'Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese', *Nutrition and Cancer*, 33(2), pp. 139–145. doi:[10.1207/S15327914NC330204](https://doi.org/10.1207/S15327914NC330204).
- Wang, H.-J. and Murphy, P.A. (1996) 'Mass Balance Study of Isoflavones during Soybean Processing', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(8), pp. 2377–2383. doi:[10.1021/jf950535p](https://doi.org/10.1021/jf950535p).
- Wesselink, A.K. *et al.* (2020) 'Dietary phytoestrogen intakes of adult women are not strongly related to fecundability in 2 preconception cohort studies', *The Journal of Nutrition*, 150(5), pp. 1240–1251. doi:[10.1093/jn/nxz335](https://doi.org/10.1093/jn/nxz335).
- Yamagata, K. (2019) 'Soy Isoflavones Inhibit Endothelial Cell Dysfunction and Prevent Cardiovascular Disease', *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 74(3), pp. 201–209. doi:[10.1097/FJC.0000000000000708](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000708).

- Zamora-Ros, R. *et al.* (2012) 'Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort', *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), pp. 932–941.
doi:[10.1038/ejcn.2012.36](https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.36).
- Zhang, X. *et al.* (2003) 'Soy Food Consumption Is Associated with Lower Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Women', *The Journal of Nutrition*, 133(9), pp. 2874–2878.
doi:[10.1093/jn/133.9.2874](https://doi.org/10.1093/jn/133.9.2874).

Groupe de travail

Les membres du groupe de travail sur ce document sont nommés à titre personnel et ne représentent pas leur organisme d'appartenance. Ils sont membres du conseil scientifique de l'Observatoire national de l'alimentation végétale (ONAV) et ne déclarent aucun lien d'intérêt financier avec l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire.

Responsable

Sébastien Demange, *médecin spécialiste en médecine générale*

Membres

Virginie Bach, *diététicienne nutritionniste*

Fabien Badariotti, *docteur en biochimie et biologie cellulaire*

Perrine Bellanger, *diététicienne nutritionniste*

Loïc Blanchet-Mazuel, *médecin spécialiste en médecine générale*

Marie-Gabrielle Domizi, *diététicienne nutritionniste*

Hervé Dréau, *médecin spécialiste en médecine générale, spécialiste en santé publique*

Léa Lebrun, *diététicienne nutritionniste, psychologue*

Paco Maginot, *médecin spécialiste en médecine générale*

Sophie Sun, *médecin spécialiste en médecine générale*

Marie Vincey, *pharmacienne, diplômée en toxicologie*