

# CONSOMMATION ALIMENTAIRE DE SOJA ET ACTION SUR LA SANTÉ HUMAINE



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

5<sup>e</sup> édition – Partie III Avis des différentes instances

## Organisation

L'Observatoire national des alimentations végétales (Onav) met en œuvre une expertise scientifique et médicale transparente et indépendante. Les membres de son conseil scientifique, ainsi que les collaborateurs et collaboratrices, apportent, dans leurs propres domaines de compétence, une contribution technique aux expertises.

L'Onav a pour missions d'informer, accompagner et promouvoir les consensus sur les alimentations saines et durables. Son champ d'expertise inclut toutes les personnes engagées dans une démarche de végétalisation de leur alimentation, mais aussi les professionnels de santé qui les accompagnent et les politiques publiques qui ont trait à l'alimentation.

Ses activités relèvent d'une mission d'intérêt général. Ses publications sont disponibles sur son site internet [www.lonav.fr](http://www.lonav.fr).

## 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'Onav et ne déclarent aucun lien d'intérêt financier avec le sujet de cette note scientifique. Tous les liens d'intérêt des membres actifs de l'Onav sont disponibles sur notre site internet.

### 5<sup>e</sup> version

- Auteur principal

Sébastien Demange, médecin spécialiste en médecine générale, master en santé publique.

- Relecteurs-Relectrices

Virginie Bach, diététicienne nutritionniste

Fabien Badariotti, docteur en biochimie et biologie cellulaire

Loïc Blanchet-Mazuel, médecin, spécialiste en médecine générale

Marie-Gabrielle Domizi, diététicienne nutritionniste

Hervé Dréau, médecin, spécialiste en santé publique

## Comment citer cette position

Sébastien Demange, Virginie Bach, Fabien Badariotti, Loïc Blanchet-Mazuel, Marie-Gabrielle Domizi et Hervé Dréau. Position de l'Observatoire national des alimentations végétales relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine, 5<sup>e</sup> version, Partie III – Avis de différentes instances, ONAV, 2024.

## Licence

Position de l'ONAV relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine, Partie III – Avis de différentes instances © [2024] par Sébastien Demange, Virginie

Bach, Fabien Badariotti, Loïc Blanchet-Mazuel, Marie-Gabrielle Domizi et Hervé Dréau est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Pour consulter une copie de cette licence, visitez <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Table des matières

Organisation.....	I
Groupe de travail.....	I
Comment citer cette position .....	I
Licence.....	I
Liste des figures et des tableaux .....	I
Abréviations .....	II
Lexique .....	III
1. Instances françaises.....	5
1.1 Le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa).....	5
1.1.1 Les données issues du rapport de 2005.....	5
1.1.2 Les limites du rapport de 2005.....	13
1.2 Avis de l'Anses .....	16
1.3 Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes .....	17
1.4 La seconde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2).....	17
1.5 Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) .....	18
2. Avis internationaux .....	18
2.1 États-Unis .....	18
2.1.1 Avis du National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction.....	18
2.1.2 Avis du National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) .....	18
2.1.3 Avis de la société de pédiatrie américaine .....	19
2.1.4 Avis de l'American Institute for Cancer Research .....	19
2.2 Royaume-Uni.....	19
2.2.1 Avis du National Health Service.....	19

2.2.2 Avis de la British Dietetic Association .....	19
2.3 Canada .....	20
2.3.1 Avis de la société canadienne du cancer .....	20
2.3.2 Avis de la société canadienne de pédiatrie .....	20
2.3.3 Grossesse et diversification .....	20
2.4 Australie.....	21
2.5 Belgique .....	21
2.6 Conseil nordique de nutrition.....	21
2.6.1 Danemark.....	22
2.6.2 Suède .....	23
2.6.3 Finlande .....	24
2.6.4 Islande.....	25
2.7 Allemagne.....	25
2.8 Efsa (autorité européenne de sécurité alimentaire) .....	26
2.9 Conclusion .....	27
Références.....	29

## Liste des figures et des tableaux

Tableau 1 Estimation des portions de différents aliments à base de soja pouvant être consommées afin de respecter les recommandations françaises en fonction de l'âge .....27

## Abréviations

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Ciqual	Centre d'information sur la qualité des aliments
CTIF	Contenu total en isoflavones
ER	Estrogen receptor (Récepteur aux œstrogènes)
GPER	G Protein–Coupled Estrogen Receptor (Récepteur aux œstrogènes couplé aux protéines G)
MOS	Margin Of Safety (Marge de sécurité)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
ONAV	Observatoire national des alimentations végétales
OMS	Organisation mondiale de la santé
PI	Préparation infantile
SERM	Specific Estrogen-Receptor Modulators (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes)
SHBG	Sex hormon binding globulin
USDA	United States Department of Agriculture (département de l'Agriculture des États-Unis)

## 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 (groupe botanique également appelé "légumineuses" en diététique) 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 une espèce animale non-humaine, 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* (utéroprolifération, 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 hydroxyles, 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 $\alpha$ , ER $\beta$ ), d'en moduler la réponse et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste en fonction du tissu considéré.

Nous utilisons dans cette position les appellations « homme » et « femme » tout en sachant qu'elles ne recouvrent pas la réalité biologique qui est davantage sur un continuum entre ces 2 notions. Cependant pour des raisons analytiques nous conservons ces termes.

# 1. Instances françaises

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

**Nota Bene : Cette partie est un résumé du rapport de l'Afssa, le vocabulaire utilisé, les conclusions sont celles du rapport et non un reflet de notre position à ce sujet. Une critique du rapport sera effectuée plus loin dans le document.**

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).

### 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. Lors des expériences, les modèles issus des animaux ne métabolisent pas les isoflavones de la même manière que l'homme. Ainsi, pour une consommation équivalente, les concentrations sanguines qui en résultent ne sont pas les mêmes. 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'Homme<sup>1</sup>. 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

---

<sup>1</sup> Est repris dans ce point issu du rapport de l'Afssa sa terminologie "Homme" pour les hommes et les femmes

effets possibles d'une exposition de l'Homme par voie alimentaire. 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 aspécifiques 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 (K. D. Setchell et al., 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes se présentent dans le corps humain sous plusieurs formes, notamment glucuronidée, sulfatée et non conjuguée. 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 phytoestrogènes 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  $\mu\text{M}$ . 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes entraînent des conséquences sur les caractéristiques cinétiques et métaboliques et donc sur l'activité et la toxicité potentielle de ces composés.

Les phytoestrogènes 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  $17\beta$ -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  $17\beta$ -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 phytoestrogènes 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 phytoestrogène 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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 phytoestrogènes 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'isoflavones 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 morphogenèse 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 physiopathologique présenterait des similitudes avec le modèle murin utilisé. Par ailleurs, la génistéine à des concentrations de 0,2 à 1  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{g}$  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 $\beta$ -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 phytoestrogènes 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 les primates

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 phytoestrogène 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-espèces concernant le métabolisme des phytoestrogènes et en premier de la production d'équol rendent difficile l'extrapolation à l'Homme des études faites chez le rat. Il existe cependant une variabilité chez les humains dont certains métabolisent 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<sup>er</sup> 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.

### 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, cela constitue un sujet d'interrogation et doit conduire à pondérer l'extrapolation des données animales sur l'humain-e.

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 de l'action du microbiote, ni de la matrice alimentaire ni du 1<sup>er</sup> 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 l'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 sur-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 complémentations ont été préparées 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 humain-es. 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 humain-es (Société canadienne de pédiatrie, 2009). Le développement *in utero* et pubertaire des rats et des humain-es sont différents notamment au niveau des hormones qui sont mises en jeu, cela est connu de longue date (Ojeda et al., 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 humain-es 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 sont pas très informatifs pour prédire la réponse humaine (Chen et al., 2024; Shanks et al., 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 et al., 2011).

Dans les différences notables entre les animaux et les êtres humain-es, 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 et al., 2015). Heureusement cette limite ne concerne pas les humain-es 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 noir<sup>2</sup>.

Nous pouvons aussi prendre l'exemple de la vitamine D. La vitamine D2 s'est montrée plus efficace pour fournir les besoins chez les rats que la vitamine D3. Pour les singes c'est l'inverse (Trang et al., 1998). Pour les humain-es c'est plutôt la vitamine D3 en cas de doses

---

<sup>2</sup> Nebbieblog, [Theobromine Toxicity in Humans](#), 10 avril 2017

espacées, sinon les deux formes apparaissent équivalentes en prise quotidienne. Par ailleurs, la vitamine D est reconnue comme perturbateur endocrinien, mais devant la proportion de personnes en France qui sont déficitaires en cette vitamine, l'Agence encourage à ne pas mettre cette notion en avant (Anses, 2022).

Le rapport de l'Afssa a été publié en 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 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.

## 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. Si cette démarche est fréquente dans l'évaluation toxicologique, elle est surprenante pour une pratique clinique.

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 Jonees, 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 fixe 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 déconseille de proposer des produits à base de soja avant 3 ans. Elle conclut que des travaux sont nécessaires pour pouvoir mieux traiter les risques liés aux substances alimentaires ayant un potentiel hormonal (Anses, 2016).

### 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 phytoestrogènes 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 (Rozman et al., 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)".

### 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"<sup>3</sup>. Les isoflavones du soja ne sont donc pas classées

---

<sup>3</sup> Anses, Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens, 2021

comme des perturbateurs endocriniens. De plus, considérer des composés du soja ne suffit pas à se positionner sur le soja entier comme aliment.

## 1.5 Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

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<sup>4</sup>, 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 phytoestrogènes ayant été défini sur la base de données anciennes, le HCSP recommande la mise à jour par l'Anses du rapport de l'AFSSA.

## 2. Avis internationaux

### 2.1 États-Unis

#### 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 minime<sup>5</sup> (McCarver et al., 2011).

#### 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 2020<sup>6</sup>. 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 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

---

<sup>4</sup> Haut Conseil de la santé publique (HCSP), [Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes](#), 18 janvier 2022

<sup>5</sup> Echelle de préoccupation de l'agence : Préoccupation sérieuse > Préoccupante > Préoccupation mineure > préoccupation minime > préoccupation négligeable

<sup>6</sup> U.S. Department of Health and Human Services, National center for complementary and integrative health, [Soy](#)

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.

### 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.

### 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 général<sup>7</sup> (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 soja<sup>8</sup> (avis du 19 février 2019).

## 2.2 Royaume-Uni

### 2.2.1 Avis du National Health Service<sup>9</sup>

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 phytoestrogènes 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.

### 2.2.2 Avis de la British Dietetic Association<sup>10</sup>

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

<sup>7</sup> American Institute for Cancer Research, [Soy: Intake Does Not Increase Risk for Breast Cancer Survivors](#), avril 2021

<sup>8</sup> American Institute for Cancer Research, [Soy and Cancer: Myths and Misconceptions](#), 19 février 2019

<sup>9</sup> National Health Service (NHS), [Breastfeeding and bottle feeding advice](#), Types of formula, octobre 2019

<sup>10</sup> British Dietetic Association, [Soya foods: Food Fact Sheet](#)

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.

## 2.3 Canada

### 2.3.1 Avis de la société canadienne du cancer<sup>11</sup>

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.

### 2.3.2 Avis de la société canadienne de pédiatrie<sup>12</sup>

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 humain-es 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 aux nourrissons atteints de galactosémie ou à ceux qui ne veulent pas de produits laitiers pour des raisons philosophiques ou religieuses.

### 2.3.3 Grossesse et diversification

L'agence de santé publique du Canada a édité un guide pour une grossesse en santé<sup>13</sup>. La consommation de tofu est conseillée comme étant une bonne source de fer. Aucune mise en garde concernant le soja. Il est également conseillé comme source de fer pour les enfants de plus de 6 mois. Là encore aucune restriction sur le soja n'est retrouvée<sup>14</sup>.

L'association Allergies Québec, organisme sans but lucratif, a pour mission de promouvoir la sécurité et améliorer la qualité des personnes qui ont une allergie alimentaire. Elle préconise d'introduire le soja dès la diversification pour diminuer le risque de développer une allergie<sup>15</sup>.

---

<sup>11</sup> Société canadienne du cancer, *Bien manger après un cancer du sein*

<sup>12</sup> "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.

<sup>13</sup> <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/health-promotion/healthy-pregnancy/guide-grossesse-sante.pdf>

<sup>14</sup> <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/guide-alimentaire-canadien/ressources/nutrition-nourrisson/nutrition-nourrisson-terme-sante-recommandations-naissance-six-mois/6-24-mois.html>

<sup>15</sup> <https://allergies-alimentaires.org/wp-content/uploads/2024/04/Alleries-quebec-guide-d-introduction-des-allergenes-chez-les-nourrissons-avril-2024-3.pdf>

## 2.4 Australie

Le ministère de la santé et du vieillissement établit les directives diététiques australiennes. La dernière version date de 2013<sup>16</sup>. 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 à intégrer en premier dans la diversification alimentaire<sup>17</sup>. Il encourage la consommation de légumineuses dont le soja<sup>18</sup>.

## 2.5 Belgique<sup>19 20</sup>

La fondation contre le cancer en Belgique a fait le point sur la consommation du soja cancer du sein. Elle indique : “il semble par contre que la consommation de soja dans l'alimentation durant le traitement ne pose pas de problèmes, même en cas de cancer hormono-dépendant. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein après la ménopause, ou d'un cancer du sein non hormono-dépendant, le risque de mortalité ou d'apparition d'un nouveau cancer du sein serait plus faible. Pour celles atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et traitées par hormonothérapie, la consommation de soja via l'alimentation ne présente pas d'inconvénient. Cette consommation pourrait même diminuer le risque de mortalité générale.” [...] “Il n'y a pas d'effets secondaires connus liés à la consommation de soja en tant qu'aliment, excepté bien entendu pour les personnes qui y sont allergiques” [...] La consommation de soja dans le cadre de l'alimentation n'interfère pas avec les médicaments et les compléments alimentaires.”

## 2.6 Conseil nordique de nutrition

Le Nordic nutrition a publié une mise à jour de ses recommandations en 2023<sup>21</sup>. Quelles sont les informations concernant le soja ?

- p 214 : Certaines études antérieures ont suggéré que les produits à base de soja avaient des effets hormonaux. Toutefois, un examen approfondi des perturbations endocriniennes potentielles ne confirme pas ces craintes (Nordic Council of Ministers, 2020; Torheim & Fadnes, 2023).

Conformément aux données de la littérature, le guide nordique de nutrition indique, en s'appuyant sur la publication précédente, que le soja n'induit pas de perturbations endocriniennes.

---

<sup>16</sup> Australian Government, [Australian Dietary Guidelines](#), 2013

<sup>17</sup> Australian Government, [Healthy eating for infants, children and teenagers](#)

<sup>18</sup> Australian Government, [About the Australian Dietary Guidelines](#)

<sup>19</sup> <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/soja/isoflavones/phyto-oestrogenes>

<sup>20</sup> <https://www.cancer.be/le-cancer/risque-non-d-montr/alimentation-et-cancer/alimentation-et-pr-vention-du-cancer-mythes-et-r>

<sup>21</sup> <https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf>

Le guide de la nutrition fait également état que la consommation de soja peut diminuer des facteurs de risque cardiovasculaire et qu'il est également meilleur pour l'environnement (que la consommation de viande).

Lors de la mise à jour des recommandations nutritionnelles nordiques (NNR), il était essentiel de résumer les meilleures données disponibles sur les principaux effets sur la santé considérés comme pertinents pour les pays nordiques et baltes liés à la consommation de légumineuses. Il est notamment indiqué que la consommation de légumineuses et de légumes secs, et de soja en particulier, a été associée à un risque plus faible de cancer et de mortalité totale, mais la certitude des preuves est limitée (Torheim & Fadnes, 2024).

Voyons si les différents pays qui composent le *Nordic Council of ministers* indiquent des positions différentes concernant la consommation de soja en ciblant les populations d'intérêt : femmes enceintes, nouveau-nés et enfants.

### 2.6.1 Danemark

Le site de la Danish Veterinary and Food Administration indique<sup>22</sup> :

- Position soja Danemark avant 3 ans<sup>23</sup> :
- Boisson au soja
  - La boisson au soja a à peu près la même teneur en protéines que le lait de vache, mais une teneur naturelle plus faible en vitamines et minéraux. Le soja est riche en isoflavones, qui sont des substances ayant de faibles effets semblables à ceux des estrogènes. Il existe une incertitude quant aux effets à court et à long terme d'une consommation élevée de ces substances pendant la petite enfance, tant chez les garçons que chez les filles.
  - La boisson au soja peut être consommée au plus tôt à partir de 2 ans, à condition que l'enfant ait une alimentation variée et grandisse normalement. On peut cependant l'inclure en petite quantité dans la cuisine dès l'âge de 1 an.
  - Certains types de boissons au soja contiennent du calcium et contiennent autant de calcium que le lait de vache – cela peut être lu sur la déclaration du produit.

Donc la Danish Veterinary and Food Administration indique bien une incertitude concernant le soja pendant la petite enfance si la consommation est élevée. Cependant, elle considère que les enfants peuvent en consommer au sein d'une alimentation équilibrée.

---

<sup>22</sup> <https://en.foedevarestyrelsen.dk/food>

<sup>23</sup> <https://foedevarestyrelsen.dk/kost-og-foedevarer/alt-om-mad/de-officielle-kostraad/kostraad-til-dig/0-2-aar/saerlige-raad-om-mad-og-tilskud-til-spaed-og-smaaboern>

On retrouve également :

- “Préparation pour nourrissons à base de soja<sup>24</sup>
  - Si l’enfant ne reçoit pas de lait maternel, il doit recevoir un substitut du lait maternel. Le substitut du lait maternel contient tous les nutriments dont le bébé a besoin et les produits sont composés de manière à être nutritionnellement optimaux pour le bébé et à ressembler le plus possible au lait maternel.
  - Les parents qui ne souhaitent pas donner à leur enfant une préparation à base de protéines d’origine animale peuvent choisir d’utiliser une préparation à base de protéines de soja (isolats de protéines de soja). Ce produit est la seule alternative adéquate aux préparations pour nourrissons à base de protéines de lait. Vous ne pouvez pas utiliser de boissons à base de plantes telles que la boisson au soja, la boisson au riz, la boisson à l’avoine ou la boisson aux amandes (également appelées « lait d’avoine, lait de soja, lait d’amande ou lait de riz ») comme alternative au substitut du lait maternel.
  - Les préparations pour nourrissons à base de soja peuvent également constituer une alternative au lait pour les jeunes enfants de plus d’un an.”

## 2.6.2 Suède

La Swedish food agency a édité plusieurs guides alimentaires qui incluent le soja<sup>25</sup>.

Guide pour les enfants entre 1 et 2 ans<sup>26</sup> :

- “Le lait, le lait caillé, le yaourt et les boissons végétales comme les boissons enrichies à l’avoine et au soja sont des sources importantes de calcium et de nombreuses autres vitamines et minéraux.
- Si votre enfant mange principalement des aliments végétariens, il devrait consommer quotidiennement les aliments suivants : – des légumineuses comme les haricots, les pois, les lentilles, le tofu ou d’autres produits à base de soja.
- Les boissons enrichies à base de blé et de soja ont un impact climatique plus faible que les produits laitiers.”

---

<sup>24</sup> <https://foedevarestyrelsen.dk/kost-og-foedevarer/alt-om-mad/de-officielle-kostraad/kostraad-til-dig/vegetarer-og-veganere/vegetarisk-og-vegansk-kost-til-boern-under-2-aar>

<sup>25</sup> <https://www.livsmedelsverket.se/en/food-habits-health-and-environment/dietary-guidelines/babies-and-children/good-food-for-children—1-and-2-years>

<sup>26</sup> <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/bra-mat-for-barn/good-food-for-children-1-2-years.pdf>

Nous n'avons pas trouvé de recommandations spécifiques concernant le soja pour les femmes enceintes<sup>27</sup> ni pour les enfants avant 1 an<sup>28</sup>.

### 2.6.3 Finlande

Le *National Institute for Health and Welfare in Finland* (THL) établit les recommandations finlandaises à travers différents supports.

- Eating together - food recommendations for families with children<sup>29</sup>

p26 : “La viande peut être remplacée par divers produits à base de haricots, de pois, de fèves, de graines et de soja, tels que les gruaux, les cubes, le tofu et le tempeh, ainsi que les lentilles.”

p 45. : “Niveau adéquat de nutriments pour le bien-être de la mère et la croissance et le développement du fœtus

Les produits à base de céréales complètes, en particulier le pain de seigle, sont de bonnes sources de fer, et les bonnes sources végétales de fer sont le soja, les haricots, les lentilles, les pois et les légumes vert foncé.”

p 101 : Régime végétalien pour les nourrissons

“Après l'âge d'un an, les enfants devraient recevoir comme boisson principale une boisson céréalière à base de soja, d'avoine, de quinoa ou d'autres céréales, enrichie en calcium et en vitamine D et spécialement conçue pour les enfants en bas âge.”

et :

“Il faut veiller à ce que l'alimentation du bébé contienne une quantité suffisante de bonnes sources de protéines végétales, telles que les produits céréaliers complets, les légumineuses cuites, c'est-à-dire les haricots, les pois, les lentilles, le soja et les fruits à coque moulus.”

---

<sup>27</sup> <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/rad-om-mat-till-dig-som-ar-gravid/advice-about-food-for-you-who-are-pregnant.pdf>

<sup>28</sup> <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/bra-mat-for-spadbarn/good-food-for-infants-under-one-year-livsmedelsverket.pdf>

<sup>29</sup> [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137770/URN\\_ISBN\\_978-952-343-264-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137770/URN_ISBN_978-952-343-264-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- Health and joy from food – meal recommendations for early childhood education and care<sup>30</sup>

p 47. “Les sources de protéines équilibrées sur le plan nutritionnel comprennent les céréales complètes, les légumineuses, ou les haricots, les pois, les lentilles et le soja sous différentes formes (moulu, écrasé, tranché, tofu, tempeh, etc.), ainsi que les noix, les amandes et les graines.”

#### 2.6.4 Islande

- Diet and pregnancy Information for women of child-bearing age<sup>31</sup>
  - Le soja est conseillé aux femmes enceintes pour sa richesse en folate
  - Il est aussi indiqué que les boissons à base de soja peuvent être riches en calcium
  - Aucune recommandation de se limiter
- Nutrition – recommendations from the Directorate of Health
  - Nutrition of infants (0-12 months)<sup>32</sup>
    - Advice on infant nutrition<sup>33</sup> => aucune mention du soja.

Nous n’avons pas trouvé de spécificités pour les recommandations norvégiennes. Les recommandations islandaises n’étant pas toutes traduites en anglais, nous n’avons pas pu être exhaustif. Mais notons que ces deux pays s’appuient sur les recommandations du conseil nordique.

## 2.7 Allemagne

Le Département allemand de la sécurité alimentaire (BfR) critique les compléments alimentaires contenant des isoflavones isolées de soja. En ce qui concerne les aliments à base de soja, il indique qu’il existe des préoccupations et que l’Allemagne ne dispose pas de suffisamment de données pour pouvoir procéder à une évaluation finale des effets d’une

<sup>30</sup> [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135969/URN\\_ISBN\\_978-952-343-033-4.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135969/URN_ISBN_978-952-343-033-4.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

<sup>31</sup>

[https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5Tv32FoyUJKNsguAB6CI6o/eb804230182f5ea8cda0795cd34b16a7/ba\\_klingur\\_-\\_Matur\\_og\\_medganga-\\_enska.pdf](https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5Tv32FoyUJKNsguAB6CI6o/eb804230182f5ea8cda0795cd34b16a7/ba_klingur_-_Matur_og_medganga-_enska.pdf)

<sup>32</sup> [https://island.is/en/nutrition-recommendations/naering-ungbarna-\(0-12-manada\)](https://island.is/en/nutrition-recommendations/naering-ungbarna-(0-12-manada))

<sup>33</sup>

[https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5H7fJ7b3UxIkFqCTXslAik/f5f03528dfc983570eb6640286f9c0d1/Dagfor\\_eldrar\\_Enska\\_allt\\_net.pdf](https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5H7fJ7b3UxIkFqCTXslAik/f5f03528dfc983570eb6640286f9c0d1/Dagfor_eldrar_Enska_allt_net.pdf)

alimentation plus végétale à base d'aliments à base de soja<sup>34</sup>. On peut noter que leur rapport sur le soja date de 2007. Sur d'autres pages de leur site, comme celle sur les légumineuses mise à jour en 2023, le soja est bien représenté et aucune précaution particulière n'est indiquée<sup>35</sup>.

La Société allemande de nutrition, qui est responsable des recommandations diététiques officielles en Allemagne, recommande le soja comme bonne source de protéines. "Les bonnes sources de protéines sont la viande, le poisson, les produits laitiers et les œufs, ainsi que les légumineuses telles que le soja, les lentilles et les pois, et les produits céréaliers."<sup>36</sup>

Le Centre fédéral de nutrition, qui assure l'éducation nutritionnelle générale en Allemagne, mentionne les légumineuses, y compris le soja, comme des aliments sains et durables<sup>37</sup>.

## 2.8 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 Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 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 (« Scientific Opinion on the Essential Composition of Infant and Follow-on Formulae », s. d.).

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 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

---

<sup>34</sup> <https://www.bzfe.de/service/news/aktuelle-meldungen/news-archiv/meldungen-2023/juli/wie-gesund-sind-soja-lebensmittel/>

<sup>35</sup> <https://www.bzfe.de/lebensmittel/trendlebensmittel/huelsenfruechte/>

<sup>36</sup> <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/>

<sup>37</sup> <https://www.bzfe.de/service/news/aktuelle-meldungen/news-archiv/meldungen-2023/juli/wie-gesund-sind-soja-lebensmittel/>

d'hormones thyroïdiennes n'ont pas été modifiés après la prise d'isoflavones provenant de compléments alimentaires (EFSA, 2015).

## 2.9 Conclusion

On observe que les avis sur la consommation de soja sont plutôt positifs au niveau international. La position de la France apparaît isolée avec une recommandation d'éviter le soja avant 3 ans et ensuite limiter à une portion de soja par jour (soit des apports inférieurs à 1 mg/kg pc/jour d'isoflavones). Il n'y a pas de limitation de fréquence par semaine. Ces limitations ont pour origine des modèles animaux non humain-es et *in vitro*. Les autres avis au niveau international sont 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 les correspondances regroupées dans le tableau 9.

*Tableau 1 Estimation des portions de différents aliments à base de soja pouvant être consommées afin de respecter les recommandations françaises en fonction de l'âge*

	3 ans	6 ans	11 ans	16 ans	18 ans
Poids moyen <sup>38</sup> (kg)	14	20,5	36	54	56
Limite de précaution d'isoflavone correspondante (mg/jour)	14	20,5	36	54	56
Tofu <sup>51</sup> (g)	47	69	122	183	190
Steak/galette/burger au soja <sup>39</sup> (g)	38	56	98	146	152
Yaourt de soja (g)	42	62	109	163	169
Lait de soja <sup>51</sup> (mL)	102	150	263	394	409
Crème fraîche au soja <sup>51</sup> (mL)	110	161	283	425	441
Dessert au soja <sup>51</sup> (g)	108	158	277	415	431

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.

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

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> Données issues des mesures faites par Sojaxe. <https://www.sojaxe.com/wp-content/uploads/2024/02/8PAGESsojaxadoublepagesBD-6.pdf>

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 humain-es.

## Références

- Afssa. (2005). *Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation*.  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
- Anses. (2016, septembre). *Étude de l'alimentation totale infantile*.  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>
- ANSES. (2019). *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*.
- Anses. (2022). *NOTE d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'application au cholécalciférol (vitamine D3) des dispositions relatives aux substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne au titre de la loi n° 2020-105 du 10 février 2020 dite « loi AGECE »* (Appui scientifique et technique de l'Anses Nos. 2022-AST-0099; p. 20). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2022AST0099.pdf>
- Bates, N., Rawson-Harris, P., & Edwards, N. (2015). Common questions in veterinary toxicology. *Journal of Small Animal Practice*, 56(5), 298-306. <https://doi.org/10.1111/jsap.12343>
- Chen, C., Lavezzi, S. M., & McDougall, D. (2024). The estimation and translation uncertainties in applying NOAEL to clinical dose escalation. *Clinical and Translational Science*, 17(6), e13831. <https://doi.org/10.1111/cts.13831>
- EFSA. (2015). Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal*, 2015;13(10):4246. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4246>
- 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). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2264>

- McCarver, G., Bhatia, J., Chambers, C., Clarke, R., Etzel, R., Foster, W., Hoyer, P., Leeder, J. S., Peters, J. M., Rissman, E., Rybak, M., Sherman, C., Toppari, J., & Turner, K. (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), 421-468. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20314>
- Nordic Council of Ministers. (2020). *Soy intake and possible adverse health effects in Nordic children and pregnant women (unborn children)*. Nordic Council of Ministers. <https://www.norden.org/en/publication/soy-intake-and-possible-adverse-health-effects-nordic-children-and-pregnant-women>
- Ojeda, S. R., Andrews, W. W., Advis, J. P., & White, S. S. (1980). Recent Advances in the Endocrinology of Puberty. *Endocrine Reviews*, 1(3), 228-257. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-3-228>
- Rozman, K. K., Bhatia, J., Calafat, A. M., Chambers, C., Culty, M., Etzel, R. A., Flaws, J. A., Hansen, D. K., Hoyer, P. B., Jeffery, E. H., Kesner, J. S., Marty, S., Thomas, J. A., & Umbach, D. (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), 485-638. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20087>
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., Zhao, X., Lindley, S. L., Heubi, J. E., King, E. C., & Messina, M. J. (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), 1284-1294. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.019638>
- Shanks, N., Greek, R., & Greek, J. (2009). Are animal models predictive for humans? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine: PEHM*, 4, 2. <https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2>
- Société canadienne de pédiatrie. (2009). *Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons*.
- Tan, K. A. L., Walker, M., Morris, K., Greig, I., Mason, J. I., & Sharpe, R. M. (2006). Infant feeding with soy formula milk : Effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 21(4), 896-904. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei421>
- Torheim, L. E., & Fadnes, L. T. (2023). *Legumes/pulses*.

Torheim, L. E., & Fadnes, L. T. (2024). Legumes and pulses—A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*, 68, 10.29219/fnr.v68.10484. <https://doi.org/10.29219/fnr.v68.10484>

Trang, H. M., Cole, D. E., Rubin, L. A., Andreas, P., Shirley, S., & Reinhold, V. (1998). Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 854-858. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.854>