

# 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 IV - Les études chez l'humain·e

## 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 IV - Les études chez l'humain·e, ONAV, 2024.

## Licence

Position de l'ONAV relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine, Partie IV - Les études chez l'humain·e © [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. La consommation de soja par les prépubères .....	5
1.1 In utero .....	5
1.2 Nourrissons.....	5
1.2.1 Allaitement.....	5
1.2.2 Préparations infantiles (PI) .....	5
1.3 Enfance .....	11
2. Puberté.....	12
3. La consommation de soja par les femmes.....	13
3.1 Enceintes.....	13
3.2 Fertilité.....	14
3.3 Hormones .....	14
3.4 SOPK.....	15
3.5 Règles .....	15
3.6 Cancer du sein.....	16
3.7 Endomètre .....	18
3.8 Fibrome .....	19
3.9 Ménopause .....	19
3.10 Ostéoporose .....	20

4. La consommation du soja chez les hommes .....	20
4.1 Fertilité .....	21
4.2 Hormones .....	21
5. Le soja et la thyroïde .....	22
6. Le soja et les facteurs de risque cardio-vasculaire .....	22
7. Le soja et les cancers .....	24
8. Le soja et le risque de démence .....	25
9. Le soja et la mortalité globale .....	25
10. Doit-on limiter la consommation de soja ? .....	26
11. Conclusion.....	26
Références.....	27

## Liste des figures et des tableaux

Figure 1 Incidence cumulative des cancers du sein dans le monde.....16

Tableau 1 Incidences de l'adrénarchie précoce, la puberté précoce et prématurée en fonction du groupe d'étude..... 9

Tableau 2 Association entre la consommation de protéine de soja et l'issue de la grossesse .....13

## 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 estrogènes)
GPGR	G Protein–Coupled Estrogen Receptor (Récepteur aux estrogènes 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. La consommation de soja par les prépubères

## 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 et al., 2021).

Une moindre consommation de 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<sup>e</sup> percentile inférieur concernant la consommation de génistéine ont 2,5 fois plus de risque [1,1-5,6] d'avoir un enfant masculin avec un hypospadias (Michikawa et al., 2019).

Le suivi de 73 522 femmes enceintes qui participent à l'étude « Japan Environment and Children's » indique une corrélation entre la consommation de soja fermenté pendant la grossesse a montré que la consommation maternelle de soupe miso et de soja fermenté était associée à un risque significativement réduit de retard dans les capacités de communication du nourrisson. La consommation maternelle de soja fermenté et de fromage était associée à un risque significativement réduit de retard de la motricité fine dans les troisième et quatrième quartiles. Pour la résolution de problèmes, des associations préventives ont été observées avec la consommation maternelle de soja fermenté dans les deuxième et troisième quartiles (Tanaka et al., 2024).

## 1.2 Nourrissons

### 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 et al., 2021).

### 1.2.2 Préparations infantiles (PI)

#### - Etudes

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, des médecins de Porto Rico ont mené une étude cas témoins 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 (Freni-Titulaer et al., 1986).

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 et al., 1998).

En 2001 une étude a été menée sur les associations entre le fait d'avoir été nourri 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 & Jenks, 2004).

Une étude longitudinale portant sur 48 enfants, n'a pas retrouvé d'effets hormonaux semblables à ceux des œstrogènes chez les enfants nourris avec des préparations infantiles à base de soja (Giampietro et al., 2004).

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  $\geq 15$  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 ( $\leq 10$  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 ( $\leq 10$  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 et al., 2013).

Une étude menée de 2002 à 2010 sur 391 enfants de la cohorte Beginnings Study 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 États-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 et al., 2012). De même à 5 ans, il n'y a aucune différence significative sur les volumes des organes reproducteurs et les caractéristiques structurelles entre les enfants allaités, nourris avec des PI à base de protéines de lait de vache ou de soja alors qu'une étude retrouve une différence entre la taille des testicules et le nombre de kyste ovarien entre les enfants ayant consommé des préparations infantiles (lait et soja) et les enfants allaités (Andres et al., 2015; Gilchrist et al., 2010). Une étude longitudinale, issue de la même cohorte, a inclus 526 nourrissons. L'analyse a porté sur l'effet de l'alimentation précoce du nourrisson sur la croissance et la composition corporelle au cours des 6 premières années et sur le développement neurologique à 72 mois selon que les nourrissons soient nourris avec du lait maternel (n = 179), une préparation infantile de lait de vache (n= 179) ou avec une préparation infantile de soja (n=169). L'âge gestationnel était similaire entre les groupes à 39 semaines, le poids de naissance, la taille ou le sexe entre les groupes étaient similaires. L'éducation maternelle et paternelle était plus élevée dans le groupe des nourrissons nourris au lait maternel. Elle retrouve certaines différences : l'IMC était significativement plus bas entre 24 et 72 mois chez les enfants nourris au lait maternel que chez les enfants nourris avec une préparation infantile à base de soja, entre 3 et 6 mois les enfants nourris au lait maternel avait une masse grasse plus élevée que les enfants nourris avec une préparation à base de soja, cette situation s'inverse entre 36 et 48 mois. L'indice de reconnaissance retardée de la CMS

était plus élevé chez les nourrissons nourris avec une PI à base de soja. L'étude conclut que l'allaitement maternel, les préparations à base de lait de vache et celles à base de soja permettent une croissance et un développement adéquats jusqu'à 6 ans (Sobik et al., 2021). Toujours dans la même cohorte, des études menées sur la maturation du système nerveux autonome et du système cardiovasculaire retrouvent une que les biomarqueurs considérés progressent plus lentement chez les nourrissons allaités que chez ceux nourris avec une préparation infantile. Cependant les résultats montrent une évolution similaire que la préparation soit à base de lait de vache ou de soja (Pivik et al., 2013, 2015).

Une étude cas-témoins retrouve que les garçons nourris principalement avec une préparation infantile plutôt qu'au lait maternel étaient plus susceptibles d'avoir une cryptochordie acquise. (OR ajustés : formule sans soja 1.8 [1.1-2.9] ; base de soja 2.7 [1.4-5.4]). Le résultat reste significatif uniquement pour les préparations infantiles à base de soja quand on ne considère que les sujets caucasiens (Barthold et al., 2012). C'est davantage le défaut d'allaitement maternel qui semble important que la formule de la préparation infantile (Gurney et al., 2017).

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 reproductive, 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 et al., 2014).

Une étude cas-témoins réalisée aux Etats-Unis d'Amérique a retrouvé davantage de maladie de Kawasaki chez les enfants qui consomment beaucoup de soja par rapport aux enfants qui en consomment moins. Cependant après ajustement ce risque persiste uniquement chez les enfants d'origine asiatiques. Il s'agit probablement d'une interaction entre la génétique et l'environnement (Holman et al., 2010; Portman et al., 2016).

Une étude longitudinale britannique Avon sur les parents et les enfants a été conçue pour comprendre comment les caractéristiques génétiques et environnementales influencent la santé et le développement des enfants. Les femmes du comté d'Avon (sud-est de l'Angleterre) dont l'accouchement était prévu entre le 1<sup>er</sup> avril 1991 et le 31 décembre 1992 étaient éligibles. 13761 femmes ont été recrutées (Fraser et al., 2013). Dans cette cohorte, l'exposition au soja et l'impact sur l'âge des premières règles a été observé. Il a été retrouvé une association entre une exposition précoce aux produits à base de soja et un risque de ménarche plus précoce par rapport à l'allaitement maternel (OR = 1.53 [1.07 – 2.18]). Cependant l'âge médian ne différait pas entre les groupes. Les auteurs et autrices de l'étude indiquent qu'il est important de considérer que leur estimation peut surestimer la véritable association entre l'alimentation précoce au soja et l'âge des ménarches en raison de la censure informative. De plus, le groupe de consommation précoce de soja ne comportait que 54 filles sur les 2920 sujets inclus dans l'étude. Il est également rappelé que les PI à base de soja ont vu leur composition évoluée dans le temps et l'espace. Ainsi ces résultats doivent être confirmés et ne peuvent pas être généralisés (Adgent et al., 2012).

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 à diminuer 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 et al., 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 et al., 2021).

Une revue narrative de la littérature couvrant la période de 1980 à 2017 a été menée pour examiner si les anomalies attribuées aux isoflavones observées chez les animaux non humains se manifestent également chez les humains consommant des préparations infantiles à base de soja. Les résultats de cette revue indiquent que la consommation de ces préparations par les nourrissons ne pose pas de problèmes de développement chez l'humain. Toutefois, les nouveau-nés présentant une hypothyroïdie congénitale peuvent nécessiter un ajustement de la posologie de leur traitement hormonal substitutif (Testa et al., 2018).

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 et al., 2019). Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

*Tableau 1 Incidences de l'adrénarchie précoce, la puberté précoce et prématurée en fonction du groupe d'étude*

Caractéristiques	Groupe soja		Groupe contrôle		p-value
	N=29 [n(%)]	F:M	N=60 [n(%)]	F:M	
Puberté très précoce <sup>1</sup>	1 (3,4)	1:0	4 (6,7)	4:0	0,54
Puberté précoce <sup>2</sup>	2 (6,9)	0:2	2 (3,3)	2:0	0,45
Adrénarchie précoce <sup>3</sup>	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

1. Stade 2 pubertaire avant l'âge de 8 ans pour les filles et 9 ans pour les garçons

2. Stade 2 pubertaire entre 8 et 8 ans et demi pour les filles et entre 9 ans et 9 ans et demi pour les garçons

3. La seule présence de poils pubiens ou axillaires et le développement d'une odeur à l'âge de 4-8 ans chez les femmes et de 7-9 ans chez les hommes.

Une revue systématique de la littérature ayant pour objectif d'évaluer l'association entre un régime alimentaire à base de soja pour les nourrissons et le début de la puberté n'a trouvé aucune association tant pour les filles que pour les garçons (Oliveira et al., 2021).

En 2021 ont été publiés les résultats d'une étude a été menée chez les 147 bébés garçons selon qu'ils soient nourris par l'allaitement maternel, une PI à base de lait de vache ou une PI à base de soja. La testostérone sérique, l'hormone lutéinisante, la longueur du pénis

étiré, la distance ano-génitale et le volume des testicules ont été évalués longitudinalement de la naissance à 28 semaines. Les concentrations d'hormones de reproduction et les réponses anatomiques ont suivi des trajectoires similaires chez les garçons nourris au lait de soja et au lait de vache. Les résultats suggèrent que le développement reproducteur masculin précoce n'est pas modifié par l'exposition aux phytoestrogènes pendant la petite enfance (Chin et al., 2021).

Une étude longitudinale portant sur l'association entre le développement du langage en fonction de la manière dont les nourrissons sont nourris. Les nourrissons ont été évalués à 3, 6, 9, 12 et 24 mois. Elle retrouve un avantage pour les enfants allaités par rapport aux enfants nourris avec des préparations infantiles. Le groupe des enfants nourris avec une PI à base de soja dans la tâche de discrimination phonologique avec des difficultés de perception des stimuli phonologiques et une maturité moindre que les groupes allaités ou nourris avec une PI à base de lait. Cependant les échantillons n'étaient pas toujours constitués des mêmes sujets. Certains ont manqué plus d'une mesure. De plus, les variables autres que la nutrition n'ont pas été considérées comme la santé de la mère, la quantité de nourriture donnée au nourrisson, l'alimentation en dehors de l'allaitement/PI ni les raisons pour lesquelles les parents optaient pour un de ces manières de nourrir leur nourrisson (Alatorre-Cruz et al., 2023).

Une étude rétrospective en Corée sur l'exposition entre préparation infantile à base de lait de vache et de soja et l'épilepsie, le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le trouble du spectre autistique et le statut de développement a porté sur 153 841 participant·es dont 7.5% ont été nourris avec une PI à base de soja. Elle n'a retrouvé aucune différence significative entre les 2 groupes. Cependant dans une analyse par sous-groupe il y a une association entre la consommation d'une préparation infantile à base de soja et le TDAH (HR : 1,29 [1,004-1661]. Les auteurs et autrices de l'étude estime que ce résultat est peut-être davantage dû à la richesse en manganèse des préparations à base de soja par rapport aux PI à base de lait de vache (Ha et al., 2021).

Une étude longitudinale a suivi 433 nourrissons de 3 mois à 6 ans afin d'étudier le développement de leur squelette en fonction de leur alimentation précoce : lait maternel, préparations infantiles à base de lait de vache ou préparation infantile à base de soja. Les résultats suggèrent que les nourrissons dans le groupe « soja » ont un métabolisme osseux amélioré par rapport aux autres. Cependant aucune différence dans le métabolisme osseux ou au niveau de la densité minérale osseuse n'a été retrouvé entre 2 et 6 ans (Chen et al., 2023).

Une revue de la littérature concernant la consommation de soja pendant les périodes prénatale et postnatale conclue à un impact potentiel dans le développement cérébral in vitro et également dans des modèles murins. Les auteurs et autrices indiquent que ces modèles ne sont pas forcément extrapolables aux humain·es. Il peut y avoir un bénéfice à consommer du soja notamment sur l'anxiété, l'agressivité, l'hyperactivité et la cognition aux doses physiologiques, sans pouvoir exclure un effet inverse à forte dose (Ariyani & Koibuchi, 2024).

- Avis d'agences

Dans son rapport l'Afssa indique qu'elle n'a pas de 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 ; p177).

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<sup>e</sup> 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 et al., 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" (K. Johnson et al., 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'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).

### 1.3 Enfance

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 et al., 2014; Radlovic et al., 2016).

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 et al., 2017). Les consommations de boisson au soja, dont la composition a été adaptée nutritionnellement pour les enfants de 1 à 2 ans sont une alternative appropriée au lait de vache pour assurer un apport alimentaire équilibré aux tout-petits (Vandenplas et al., 2021).

## 2. 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 et al., 2019). 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 aient 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<sup>e</sup> 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-Siapco et al., 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 et al., 2021). De plus, il faut noter qu'il existe des différences entre les enfants selon qu'ils aient été allaités, la durée de celui-ci, le recours aux préparations infantiles (à base de lait de vache ou de soja). Cela rajoute un facteur de confusion et explique, au moins en partie, l'hétérogénéité des études à ce sujet (Calcaterra et al., 2023).

### 3. La consommation de soja par les femmes

#### 3.1 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 (Jamilian & Asemi, 2015).

*Tableau 2 Association entre la consommation de protéine de soja et l'issue de la grossesse*

	Control Group (n = 34)	Soy Protein Group (n = 34)	P Value <sup>a</sup>
Cesarean section, n (%)	14 (41.2)	14 (41.2)	1.00 <sup>b</sup>
Need to insulin therapy after intervention, n (%)	2 (5.9)	2 (5.9)	1.00 <sup>b</sup>
Preeclampsia, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 <sup>b</sup>
Polyhydramnios, n (%)	1 (2.9)	0 (0.0)	.31 <sup>b</sup>
Maternal hospitalization, n (%)	4 (11.8)	3 (8.8)	.69 <sup>b</sup>
Preterm delivery, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 <sup>b</sup>
Macrosomia >4000 g, n (%)	5 (14.7)	3 (8.8)	.45 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
Newborn hospitalization, n (%)	7 (20.6)	1 (2.9)	.02 <sup>b</sup>
Newborn hypoglycemia, n (%)	1 (2.9)	3 (8.8)	.30 <sup>b</sup>

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 et al., 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 et al., 2018).

## 3.2 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 ( $\geq 40$  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 ( $\geq 40$  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 et al., 2014). D'autres petites études semblent plutôt indiquer un effet bénéfique de la consommation de soja sur la fertilité féminine (Gaskins & Chavarro, 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 et al., 2020).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2022 a retrouvé une étude rétrospective, deux études transversales, huit études de cohorte longitudinale, cinq études interventionnelles conçues en parallèle et six études interventionnelles longitudinales sur cette thématique. D'après les données obtenues, les isoflavones alimentaires ne semblent pas avoir d'effet direct sur la fertilité, qu'il soit positif ou négatif (Rizzo et al., 2022).

## 3.3 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 et al., 2021).

De petites études ont montré des différences hormonales, mais avec des problèmes méthodologiques importants (pas de groupe contrôle, pas de caractérisation du régime alimentaire etc.). Dans un essai sur 10 femmes, la réduction de l'estradiol dans les phases lutéale et folliculaire était positivement associée aux taux sériques et urinaires d'isoflavones, mais pas aux changements individuels de l'apport. Dans une étude qui a suivi 20 femmes, aucun changement significatif de la progestérone, de la LH ou de la SHBG n'a été trouvé dans l'ensemble de l'échantillon. L'étude de cohorte de Filiberto et ses collègues, 259 femmes américaines ont été suivies pendant au moins 2 cycles menstruels. Des niveaux légèrement accrus de SHBG étaient associés à des apports alimentaires plus élevés en isoflavones (Q4 [1,6–78,8 mg/j] vs Q1 [0,0–0,3 mg/j]) dans le modèle mixte linéaire ajusté ( $\beta$ : 0,09, IC à 95 % 0,02–0,16), mais aucune corrélation n'a été trouvée pour les taux d'œstradiol, de progestérone, de LH, de FSH ou d'événements anovulatoires. Une méta-analyse a retrouvé une réduction d'environ 22 % de la FSH et d'environ 4 % de LH. Cependant, les niveaux de progestérone,

d'estradiol, d'estradiol libre, d'estrone et de SHBG n'ont pas montré de différences significatives. Mais en retirant les études à risque élevée de biais, seule une réduction très légère et sans doute peu pertinente du taux de FSH est confirmée (DMS :  $-0.87$  UI/l, IC à 95 %  $-1.72, -0.02$ ) (Rizzo et al., 2022).

### 3.4 SOPK

Concernant les personnes atteintes de SOPK, il n'y a pas d'effet d'amélioration homogène sur le tableau hormonal, sur le cycle menstruel et donc sur la fertilité associée à la consommation de soja. Dans l'ensemble, une tendance à l'amélioration peut être appréciée, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'effet bénéfique (Rizzo et al., 2022).

### 3.5 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 et al., 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 et al., 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 et al., 2021).

En 2022, une méta-analyse a retrouvé 2 études observationnelles et 3 études d'interventions longitudinales. Ces études présentent des limites (échantillon de petites tailles, manque de groupe contrôle etc.). Dans l'attente d'une confirmation supplémentaire, le soja et ses composants ne semblent pas avoir d'influence cliniquement pertinente sur le cycle menstruel des femmes en bonne santé (Rizzo et al., 2022).

### 3.6 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. La figure 9 est issue de cet ouvrage et illustre ces propos.

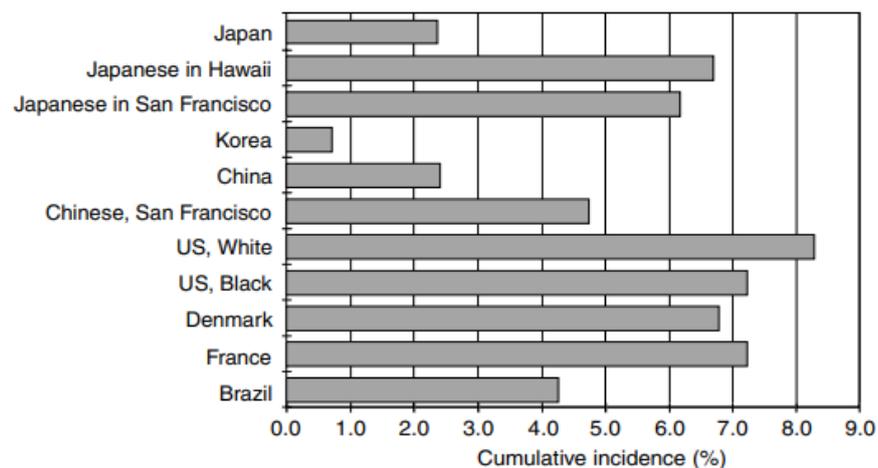


Figure 1 Incidence cumulative des cancers du sein dans le monde

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 nmol/L (2,7 ng/mL) pour les occidentaux et sont de 300 nmol/L (810 ng/mL) pour les Japonais qui consomment du soja tous les jours. Dix pourcents des sujets ont même des taux qui dépassent les 1000 nmol/l. 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, 2006).

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 et al., 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 œstrogènes 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 (Academy of nutrition and dietetics, 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 (Chi et al., 2013; Nechuta et al., 2012; Qiu & Jiang, 2019). Plus récemment une revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles retrouvent qu'une consommation de soja est associée à une réduction de 26 % du risque de récurrence (HR = 0,74, IC à 95 % = 0,60 à 0,92), en particulier chez les survivantes ménopausées (HR = 0,72, IC à 95 % = 0,55 à 0,94) et les survivantes positives aux récepteurs des œstrogènes (HR = 0,82, IC à 95 % = 0,70 à 0,97), avec la plus grande réduction de risque à 60 mg/jour d'isoflavones. En termes de mortalité, la réduction était principalement de 20 à 40 mg/jour. Les protéines et les produits de soja étaient inversement associés à la mortalité spécifique au cancer pour les maladies à récepteurs d'œstrogènes positifs (HR = 0,75, IC à 95 % = 0,60 à 0,92) (van Die et al., 2023).

En 2022, une équipe de recherche française a publié une analyse d'étude de cohorte prospective publiée entre 2009 et 2020 dont l'objectif était de déterminer si il était opportun de conseiller d'éviter le soja chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Elle a trouvé 7 études avec comme critères principales la récurrence et/ou la mortalité du cancer du sein et

l'impact du soja. Seule une étude n'a pas retrouvé de lien, toutes les autres indiquent une diminution dose-dépendante selon la consommation de soja. Cela concerne aussi bien les femmes ayant eu un cancer pré que post ménopausique. Plusieurs études ont montré de meilleurs résultats chez les femmes atteintes d'un cancer sensible aux hormones ou chez les patientes recevant un traitement hormonal. Aucune de ces études n'a trouvé d'effets indésirables statistiquement significatifs de la consommation de soja sur la récurrence du cancer du sein ou sur la mortalité. Les autrices et l'auteurs concluent ainsi : "Ces résultats coïncident avec d'autres travaux récents et suggèrent que la prise d'isoflavones de soja est sans danger pour les survivantes du cancer du sein. Ces données ne semblent plus coïncider avec les recommandations françaises, qui pourraient devoir être modifiées." (Mauny et al., 2022).

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 Fund<sup>1</sup>.

### 3.7 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; E. B. 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 (Arumugam & Templeton, 1992; Miyazawa, 1976; Sangi-Haghpeykar & Poindexter, 1995), certaines études ont suggéré un risque accru d'endométriose avec une exposition précoce au soja (Upson et al., 2016, 2019). En revanche, des études axées sur l'exposition des adultes ont semé le doute sur le lien entre le soja et l'endométriose (Yamamoto et al., 2017), ou même trouvé une association protectrice (Tsuchiya et al., 2007). Une enquête en ligne a rapporté que la consommation en quantité plus importante de certains aliments est liée à l'endométriose. Parmi ceux-ci on retrouve : la viande rouge, l'alcool et le soja. Cependant, on observe également que les femmes avec une endométriose ont plus souvent des allergies. Ainsi se pose la question de savoir si elles consomment plus de soja car allergique notamment au lait ? Ainsi la corrélation avec le soja serait une conséquence du couple endométriose/allergie et non pas la cause de l'endométriose (Nowakowska et al., 2022). 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, 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 (Murray et al., 2003; Unfer et al., 2004). Les études épidémiologiques et cliniques ne corroborent pas les rapports de cas et indiquent plutôt un effet protecteur ou nul,

---

<sup>1</sup> World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research, [Breast cancer survivors](#)

en tenant compte de facteurs essentiels comme l'exposition aux estrogènes, le moment de l'exposition au soja et l'origine ethnique.

### 3.8 Fibrome

Une méta-analyse sur les études publiées jusqu'à la date du 4 décembre 2018 ne retrouve pas d'association entre une consommation de préparation à base de soja pendant la petite enfance (OR, 1,19 ; IC à 95 %, 0,99-1,43 ;  $P = 0,06$ ). Elle retrouve une association non significative entre une consommation élevée à l'âge adulte et le risque de développer un fibrome par rapport à une consommation occasionnelle (OR 1,92 ; IC à 95 %, 0,92-4,03 ;  $P = 0,08$ ). Cependant il existe une forte hétérogénéité pour le groupe adulte. Un regroupement en consommation faibles, modérés et élevés retrouve certes un OR croissant, mais non significatif : de 1,00 (0,87-1,14), 1,08 (0,94-1,24) et 1,23 (0,99-1,53), respectivement (Qin et al., 2019).

Une étude portant sur 1 610 afro-américaines de 23 à 35 ans incluses dans l'étude Study of Environment, Lifestyle & Fibroids. Parmi les 1 121 participantes exemptes de fibromes au départ, 150 (13 %) avaient déjà reçu des préparations à base de soja pendant leur enfance et 269 (24 %) ont développé des fibromes incidents. Nous n'avons pas observé d'association entre le fait d'avoir été nourrie au soja et le risque de fibrome incident (HR=1,08 ; IC 95 % : 0,75, 1,54). Cependant, les participantes ayant reçu des préparations à base de soja dans les 2 mois suivant la naissance et pendant plus de 6 mois ( $n=53$ ) présentaient un risque plus élevé mais non-significatif d'incidence de fibrome par rapport à celles n'ayant jamais reçu de préparations à base de soja (HR=1,56 ; IC à 95 % : 0,92, 2,65). Les taux de croissance des fibromes n'étaient pas différents (Langton et al., 2023).

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.

### 3.9 Ménopause

En 2016 paraît une prise de position dans la revue "Gynecological Endocrinology" sur le traitement du syndrome climatérique 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 et al., 2016). Dans une étude 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 vaso-moteurs 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 climatère chez les femmes présentant des symptômes plus sévères au départ (Furlong et al., 2020). L'efficacité du soja sur les symptômes liés à la ménopause avait déjà montré une amélioration chez les productrices d'équol (Newton et al., 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 et al., 2021).

En 2024, une revue systématique et méta analyse d'essais contrôlés randomisés ayant pour objectif de déterminer l'effet des isoflavones de soja sur les mesures d'estrogénicité chez les femmes ménopausées. Elle a retrouvé aucun effet statistiquement significatif sur l'épaisseur de l'endomètre, l'indice de maturation vaginale, la concentration sanguine en FSH et estradiol. Les auteurs et autrices concluent que les isoflavones de soja n'ont pas d'effet estrogénique et agissent comme des modulateurs sélectifs des récepteurs d'estrogènes (Viscardi et al., 2024).

### 3.10 Ostéoporose

Une consommation régulière de soja pourrait également permettre une meilleure densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées (Alabadi et al., 2024; Kanadys et al., 2021; Ma et al., 2008; Somekawa et al., 2001).

L'apport alimentaire en natto est associé de manière significative et indirecte à une incidence plus faible de perte de dents chez les femmes ménopausées, et la densité osseuse systémique pourrait être un médiateur de cette association (Iwasaki et al., 2021).

## 4. La consommation du soja chez les hommes

## 4.1 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  $\mu\text{mol/L}$  et 0,5  $\mu\text{mol/l}$  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 et al., 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  $\mu\text{g/jour}$  chez les hommes infertiles contre 1722 +/- 714  $\mu\text{g/jour}$  chez les témoins fertiles ; daidzéine, 241 +/- 84  $\mu\text{g/jour}$  contre 788 +/- 327  $\mu\text{g/jour}$ ). 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 %,  $p=0,08$ ). 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 ( $r=0,448$ ), la motilité ( $r=0,311$ ), la motilité progressive ( $r=0,424$ ) 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 et al., 2006).

Une analyse systématique de la littérature sur les liens entre l'alimentation et la fertilité masculine indique que la consommation de soja ne retrouve aucune association avec des résultats cliniques tels que les taux de grossesse ou les taux de naissances vivantes (Tully et al., 2024).

## 4.2 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 et al., 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 total, 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 et al., 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 et al., 2021).

Une étude randomisée contrôlée sur 140 patients opérés d'un cancer de la prostate n'a pas retrouvé de modifications hormonales (testostérone, IGF-1, SHBG). Une tendance à la diminution du risque de l'élévation de la concentration sérique en estradiol a été observée chez des patients avec un génotype particulier de ER $\beta$  cependant non significative ( $p=0,058$ ) (Ahlin et al., 2023).

## 5. Le soja et la thyroïde

Plusieurs composants présents dans certaines plantes peuvent interagir avec la production d'hormones thyroïdiennes (Les glucosinolates, les polyphénols, les acides phénoliques, les alcaloïdes). Ces aliments sont dits goitrogènes, car ils peuvent favoriser la survenue d'un goitre : le chou de Bruxelles, le chou, le chou-fleur, le brocoli, le chou frisé, les feuilles de moutarde, le rutabaga, le radis, le raifort, etc.), le manioc, les patates douces, les graines de soja, les arachides et le millet. Concernant le soja, la génistéine et la daidzéine sont capables d'inhiber l'activité de la thyroperoxydase (TPO) à 1  $\mu\text{mol/L}$  (concentration proche de ce qui peut être observée chez les personnes qui mangent régulièrement du soja). La génistéine est également un inhibiteur de la iodothyronine désiodase de type 1 (D1) avec une CI 50 de 3  $\mu\text{mol/L}$  (concentration bien plus importante que ce qui est observée chez les personnes qui consomment régulièrement du soja). Il est important de noter que les effets anti-thyroïdiens des isoflavones chez les humains n'ont été observés que lorsque leur ingestion était associée à un état de carence en iode dans la population (Di Dalmazi & Giuliani, 2021).

En 2006, une revue de la littérature ne rapportait pas d'effet négatif de la consommation de soja sur la thyroïde (Même jusqu'à 1 g/j en équivalent isoflavones). Il semble encore plus important cependant d'avoir une consommation adéquate en iode quand on consomme régulièrement du soja (Messina et al., 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 et al., 2019).

## 6. 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 qui transporte le cholestérol vers le foie, 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 & Baroni, 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 & Iggman, 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 et al., 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 & Baroni, 2018).

Les femmes pré-ménopausées semblent plus bénéficier de l'impact favorable du soja, et notamment du tofu, sur le système cardio-vasculaire (Im & Park, 2021).

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). De plus, les isoflavones de soja améliorent la santé des cellules endothéliales vasculaires. Les propriétés multiples et diverses des isoflavones, telles que la daidzéine et la génistéine, exercent un effet prophylactique potentiel sur les symptômes du syndrome métabolique (Yamagata & Yamori, 2021). Une étude transversale issue de l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition retrouve une association négative entre la consommation d'isoflavones et l'incidence du syndrome métabolique. Cette association inverse est restée robuste dans la plupart des sous-groupes, tandis que des interactions non significatives ont été testées entre la consommation d'isoflavones et l'âge, le sexe, l'origine

ethnique, le statut économique, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le niveau d'activité physique (Yuan et al., 2024).

Les peptides contenus dans le soja jouent aussi des rôles de régulation dans l'organisme avec un impact significatif sur des facteurs de risques cardio-vasculaires. Ainsi, les protéines de soja ont un rôle dans la satiété qui conduisent à une diminution des apports caloriques. La régulation hormonale induit un phénomène "anti-obésité" du soja et encore plus s'il est fermenté. La consommation de soja semble lutter contre l'insulino-résistance. Ajouter à ses bienfaits sur l'équilibre du cholestérol et sur la diminution du risque d'avoir de l'hypertension artérielle, le soja apparaît comme un allié de la santé cardio-vasculaire (Hu, 2023). Pour le diabète l'effet du soja semble plus marqué chez les femmes ménopausées productrices d'équol (Hamaura et al., 2023).

La consommation de produits de soja non fermentés réduit le taux de cholestérol total et de triglycérides et augmente la concentration en HDL chez des femmes ménopausées (Qi et al., 2024).

## 7. Le soja et les cancers

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 et al., 2019). Il semblerait que l'effet positif soit plus marqué avec les aliments fermentés et chez les producteurs et productrices d'équol. Concernant les aliments type isolats de protéines, il est nécessaire d'avoir plus d'études pour avoir des données plus fiables (Belobrajdic et al., 2023).

Une étude prospective menée sur 90 185 participant-es japonais-es a retrouvé une association significative entre une forte consommation de soja (84 g/jour) par rapport à une faible consommation de soja (32 g/jour) ou une consommation moyenne (57g/jour) et le risque de développer un cancer du pancréas. Pour cela les données issues de deux cohortes (1990-1994) et (1993-1995) ont été analysées. Cette association n'est significative que pour le soja non fermenté (HR 181 [1,09 - 1,81]) et plutôt chez les personnes ayant un IMC > 25 et chez les femmes. Cependant la nature de cette étude ne permet pas d'établir la causalité. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir affiner ces données. La consommation de légumineuses (y compris le soja) est associée à une diminution du risque d'avoir un cancer du pancréas (Yamagiwa et al., 2020).

Une méta-analyse publiée en 2022 (Fan et al., 2022) conclut qu'une consommation plus élevée de soja était significativement associée à une réduction de 10 % du risque d'incidence du cancer (RR, 0,90 ; IC à 95 %, 0,83-0,96). Chaque consommation supplémentaire de 25 g/j de soja diminue le risque d'incidence de cancer de 4 %. L'apport d'isoflavones de soja était inversement associé au risque d'incidence du cancer (RR, 0,94 ; IC à 95 %, 0,89-0,99), alors qu'aucune association significative n'a été observée pour les protéines de soja. Le risque d'incidence du cancer a été réduit de 4 % avec chaque augmentation de 10 mg/j de l'apport d'isoflavones de soja. Des associations inverses similaires

ont également été trouvées pour le soja en relation avec des cancers spécifiques au site, en particulier le cancer du poumon (RR, 0,67 ; IC à 95 %, 0,52-0,86) et le cancer de la prostate (RR, 0,88 ; IC à 95 %, 0,78-0,99). Les résultats de cette méta-analyse suggèrent qu'une consommation plus élevée de soja et d'isoflavones de soja était inversement associée au risque de cancer d'une manière dose-réponse, indiquant que le rôle bénéfique du soja contre le cancer peut être principalement attribué aux isoflavones de soja. Contrairement à l'impact favorable du soja sur l'incidence du cancer, les résultats suggèrent que la consommation de soja n'est pas associée au risque de mortalité par cancer pour la population générale et les patients atteints de cancer. Les écarts semblent s'expliquer par le fait que l'incidence du cancer et la mortalité par cancer sont deux résultats très distincts, la mortalité par cancer étant largement déterminée par les approches de traitement que l'individu reçoit. Dans cette méta-analyse, le fait que les aliments individuels à base de soja soient non fermentés ou fermentés n'a pas exercé de changements significatifs dans le risque de cancer. Une revue systématique et méta-analyse sur les études observationnelles va également dans ce sens. Une consommation élevée de produit à base de soja, de tofu et de lait de soja était associée à une réduction du risque total de cancer. Aucune association n'a été retrouvée pour les produits fermentés. Une augmentation de 54 g par jour de produits à base de soja a réduit le risque de cancer de 11 %, une augmentation de 61 g par jour de tofu a réduit le risque de cancer de 12 % et une augmentation de 23 g par jour de lait de soja a réduit le risque de cancer de 28 %. Cet effet porte surtout sur les cancers gastro-intestinaux (mais pas colo-rectal) et les cancers gynécologiques (Wang et al., 2024). Une voie métabolique pouvant expliquer l'action du soja pour diminuer le risque d'avoir un cancer repose sur celle du cuivre (Farhan et al., 2023). Les consommateurs réguliers de soja (tofu) ont un risque de développer un cancer gastrique diminué de 37% dans une étude prospective issue d'une cohorte coréenne (Shin et al., 2023).

## 8. Le soja et le risque de démence

Sur cette question, on peut noter que les études sont contradictoires et ne permettent pas d'être affirmatif (Szczerba et al., 2022). Si la consommation totale de produits à base de soja ne semble pas associée à un risque de démence invalidante, la consommation de natto peut contribuer à réduire le risque de démence invalidante chez les femmes, en particulier chez les moins de 60 ans (Murai et al., 2022).

## 9. Le soja et la mortalité globale

Dans une population japonaise de 40 à 79 ans, une consommation plus importante de soja est associée avec une mortalité moindre chez les sujets de moins de 60 ans. D'autres investigations sont nécessaires pour voir la portée de ces résultats (Nakamoto et al., 2021). Une autre étude portant cette fois sur la population chinoise de Guangzhou de 50 ans et plus conclut que les participants qui consommaient 1 à 6 portions/semaine de produits à base de soja, par rapport à aucune consommation, présentaient des risques significativement plus faibles de mortalité toutes causes confondues et par maladies cardiovasculaires (HR ajusté (IC à 95 %) 0,91 (0,86 ; 0,97) et 0,87 (0,79 ; 0,96)) respectivement. Chez les participants qui consommaient  $\geq 7$  portions de produits à base de soja/semaine, l'association entre une consommation plus élevée et une mortalité plus faible par maladies cardiovasculaires était

modérément médiée par le cholestérol total (4,2 %, IC à 95 % 1,0-16,6 %). Des méta-analyses mises à jour ont montré que le niveau de consommation de produits à base de soja le plus élevé, par rapport au niveau le plus faible, était associé à des risques plus faibles de mortalité toutes causes confondues et par maladies cardiovasculaires (HR regroupé (IC à 95 %) 0,92 (0,88 ; 0,96) et 0,92 (0,87 ; 0,98)) (Lu et al., 2024).

## 10. Doit-on limiter la consommation de soja ?

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 ( $\leq 100$  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 prises en compte (Messina et al., 2021).

## 11. Conclusion

Les différentes études menées chez les humains ne rapportent pas de risque lié 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.

## Références

- Academy of nutrition and dietetics. (2013). *Soy and Breast Cancer*. <https://www.oncologynutrition.org/erfc/healthy-nutrition-now/foods/soy-and-breast-cancer>
- Adgent, M. A., Daniels, J. L., Rogan, W. J., Adair, L., Edwards, L. J., Westreich, D., Maisonet, M., & Marcus, M. (2012). Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *26*(2), 163-175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01244.x>
- Adgent, M. A., Umbach, D. M., Zemel, B. S., Kelly, A., Schall, J. I., Ford, E. G., James, K., Darge, K., Botelho, J. C., Vesper, H. W., Chandler, D. W., Nakamoto, J. M., Rogan, W. J., & Stallings, V. A. (2018). A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(5), 1899-1909. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02249>
- Ahlin, R., Nørskov, N. P., Nybacka, S., Landberg, R., Skokic, V., Stranne, J., Josefsson, A., Steineck, G., & Hedelin, M. (2023). Effects on Serum Hormone Concentrations after a Dietary Phytoestrogen Intervention in Patients with Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *15*(7), 1792. <https://doi.org/10.3390/nu15071792>
- Alabadi, B., Civera, M., Moreno-Errasquin, B., & Cruz-Jentoft, A. J. (2024). Nutrition-Based Support for Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Review of Recent Evidence. *International Journal of Women's Health*, *16*, 693-705. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S409897>
- Alatorre-Cruz, G. C., Andres, A., Gu, Y., Downs, H., Hagood, D., Sorensen, S. T., Williams, D. K., & Larson-Prior, L. J. (2023). Impact of feeding habits on the development of language-specific processing of phonemes in brain: An event-related potentials study. *Frontiers in Nutrition*, *10*, 1032413. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1032413>
- Andres, A., Cleves, M. A., Bellando, J. B., Pivik, R. T., Casey, P. H., & Badger, T. M. (2012). Developmental Status of 1-Year-Old Infants Fed Breast Milk, Cow's Milk Formula, or Soy Formula. *Pediatrics*, *129*(6), 1134-1140. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3121>
- Andres, A., Moore, M. B., Linam, L. E., Casey, P. H., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2015). Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age. *The Journal of Nutrition*, *145*(5), 871-875. <https://doi.org/10.3945/jn.114.206201>

- Ariyani, W., & Koibuchi, N. (2024). The effect of soy isoflavones in brain development : The emerging role of multiple signaling pathways and future perspectives. *Endocrine Journal*, 71(4), 317-333. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0314>
- Arumugam, K., & Templeton, A. A. (1992). Endometriosis and race. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 32(2), 164-165. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1992.tb01932.x>
- Barnard, N. D., Kahleova, H., Holtz, D. N., del Aguila, F., Neola, M., Crosby, L. M., & Holubkov, R. (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*. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001812>
- Barthold, J. S., Hossain, J., Olivant-Fisher, A., Reilly, A., Figueroa, T. E., Banihani, A., Hagerty, J., González, R., Noh, P. H., & Manson, J. M. (2012). Altered infant feeding patterns in boys with acquired nonsyndromic cryptorchidism. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 94(11), 900-907. <https://doi.org/10.1002/bdra.23075>
- Belobrajdic, D. P., James-Martin, G., Jones, D., & Tran, C. D. (2023). Soy and Gastrointestinal Health : A Review. *Nutrients*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/nu15081959>
- Bhatia, J., Greer, F., & and the Committee on Nutrition. (2008). Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding. *PEDIATRICS*, 121(5), 1062-1068. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0564>
- Calcaterra, V., Cena, H., Sottotetti, F., Rossi, V., Loperfido, F., & Zuccotti, G. (2023). Breast and Formula Milk and Early Puberty Onset. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/children10101686>
- Chandrareddy, A., Muneyyirci-Delale, O., McFarlane, S. I., & Murad, O. M. (2008). Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health : A report of three cases. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 14(2), 132-135. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2008.01.002>
- Chen, J.-R., Samuel, H. A., Shlisky, J., Sims, C. R., Lazarenko, O. P., Williams, D. K., Andres, A., & Badger, T. M. (2023). A longitudinal observational study of skeletal development between ages 3 mo and 6 y in children fed human milk, milk formula, or soy formula. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 117(6), 1211-1218. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.04.002>

- Chi, F., Wu, R., Zeng, Y.-C., Xing, R., Liu, Y., & Xu, Z.-G. (2013). Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival : A meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 14(4), 2407-2412. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.4.2407>
- Chin, H. B., Kelly, A., Adgent, M. A., Patchel, S. A., James, K., Vesper, H. W., Botelho, J. C., Chandler, D. W., Zemel, B. S., Schall, J. I., Ford, E. G., Darge, K., Stallings, V. A., Baird, D. D., Rogan, W. J., & Umbach, D. M. (2021). Reproductive Hormone Concentrations and Associated Anatomical Responses : Does Soy Formula Affect Minipuberty in Boys? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(9), 2635-2645. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab354>
- Cordle, C. T. (2004). Soy Protein Allergy : Incidence and Relative Severity. *The Journal of Nutrition*, 134(5), 1213S-1219S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1213S>
- D'Aloisio, A. A., DeRoo, L. A., Baird, D. D., Weinberg, C. R., & Sandler, D. P. (2013). Prenatal and Infant Exposures and Age at Menarche: *Epidemiology*, 24(2), 277-284. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828062b7>
- Di Dalmazi, G., & Giuliani, C. (2021). Plant constituents and thyroid : A revision of the main phytochemicals that interfere with thyroid function. *Food and Chemical Toxicology*, 152, 112158. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112158>
- EFSA. (2014). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*, 2014;12(7):3760. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760>
- 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>
- Farhan, M., El Oirdi, M., Aatif, M., Nahvi, I., Muteeb, G., & Alam, M. W. (2023). Soy Isoflavones Induce Cell Death by Copper-Mediated Mechanism : Understanding Its Anticancer Properties. *Molecules*, 28(7), 2925. <https://doi.org/10.3390/molecules28072925>
- Fraser, A., Macdonald-Wallis, C., Tilling, K., Boyd, A., Golding, J., Davey Smith, G., Henderson, J., Macleod, J., Molloy, L., Ness, A., Ring, S., Nelson, S. M., & Lawlor, D. A. (2013). Cohort Profile : The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 97-110. <https://doi.org/10.1093/ije/dys066>

- Freni-Titulaer, L. W., Cordero, J. F., Haddock, L., Lebrón, G., Martínez, R., & Mills, J. L. (1986). Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, *140*(12), 1263-1267. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140260065028>
- Gaskins, A. J., & Chavarro, J. E. (2018). Diet and fertility : A review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *218*(4), 379-389. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>
- Giampietro, P. G., Bruno, G., Furcolo, G., Casati, A., Brunetti, E., Spadoni, G. L., & Galli, E. (2004). Soy protein formulas in children : No hormonal effects in long-term feeding. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, *17*(2), 191-196. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.2.191>
- Gilchrist, J. M., Moore, M. B., Andres, A., Estroff, J. A., & Badger, T. M. (2010). Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula : Comparisons to infants fed breast milk and milk formula. *The Journal of Pediatrics*, *156*(2), 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.08.043>
- Gurney, J. K., McGlynn, K. A., Stanley, J., Merriman, T., Signal, V., Shaw, C., Edwards, R., Richiardi, L., Hutson, J., & Sarfati, D. (2017). Risk factors for cryptorchidism. *Nature reviews. Urology*, *14*(9), 534-548. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.90>
- Ha, E. K., Lee, S. W., Kim, J. H., Shim, S., Kim, Y. H., Song, J. Y., Koh, H. Y., Shin, Y. H., & Han, M. Y. (2021). Neurodevelopmental Outcomes in Infants Fed with Soy Formula : A Retrospective, National Population-Based Observational Cohort Study. *The Journal of Nutrition*, *151*(10), 3045-3052. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab229>
- Hamaura, K., Murakami, H., Tamura, A., Matsuki, K., Sato, E., Tanabe, J., Yanagimachi, M., Oishi, M., Iino, K., Okuyama, S., Mikami, T., Ueno, T., Uchiyama, S., Yokoyama, Y., & Daimon, M. (2023). Association between equol producers and type 2 diabetes mellitus among Japanese older adults. *Journal of Diabetes Investigation*, *14*(5), 707-715. <https://doi.org/10.1111/jdi.13995>
- Holman, R. C., Christensen, K. Y., Belay, E. D., Steiner, C. A., Effler, P. V., Miyamura, J., Forbes, S., Schonberger, L. B., & Melish, M. (2010). Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Medical Journal*, *69*(8), 194-197.
- Im, J., & Park, K. (2021). Association between Soy Food and Dietary Soy Isoflavone Intake and the Risk of Cardiovascular Disease in Women : A Prospective Cohort Study in Korea. *Nutrients*, *13*(5), 1407. <https://doi.org/10.3390/nu13051407>

- Iwasaki, M., Sato, M., Yoshihara, A., Saito, T., Kitamura, K., Ansai, T., & Nakamura, K. (2021). A 5-year longitudinal association between dietary fermented soya bean ( *natto* ) intake and tooth loss through bone mineral density in postmenopausal women: The Yokogoshi cohort study. *Gerodontology*, *38*(3), 267-275. <https://doi.org/10.1111/ger.12523>
- Jacobsen, B., Jaceldo-Siegl, K., Knutsen, S. F., Fan, J., Oda, K., & Fraser, G. E. (2014). Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: The Adventist Health Study-2. *International Journal of Women's Health*, *377*. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S57137>
- Jamilian, M., & 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), 4654-4661. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3454>
- Johnson, E. B., Muto, M. G., Yanushpolsky, E. H., & Mutter, G. L. (2001). Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, *98*(5 Pt 2), 947-950. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01542-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01542-3)
- Johnson, K., Loomis, G., Flake, D., & Harrison, S. (2008). Effects of soy protein-based formula in full-term infants. *American Family Physician*, *77*(1), 87-88.
- Kanadys, W., Barańska, A., Blaszczyk, A., Polz-Dacewicz, M., Drop, B., Malm, M., & Kanecki, K. (2021). Effects of Soy Isoflavones on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(10), 5346. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105346>
- Katz, Y., Gutierrez-Castrellon, P., González, M. G., Rivas, R., Lee, B. W., & Alarcon, P. (2014). A Comprehensive Review of Sensitization and Allergy to Soy-Based Products. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *46*(3), 272-281. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8404-9>
- Kim, M. K., Kim, J. H., Nam, S. J., Ryu, S., & Kong, G. (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), 568-576. <https://doi.org/10.1080/01635580801966203>
- Langton, C. R., Harmon, Q. E., Upson, K., & Baird, D. D. (2023). Soy-Based Infant Formula Feeding and Uterine Fibroid Development in a Prospective Ultrasound Study of Black/African-American Women. *Environmental Health Perspectives*, *131*(1), 17006. <https://doi.org/10.1289/EHP11089>

- Li, J., Teng, X., Wang, W., Chen, Y., Yu, X., Wang, S., Li, J., Zhu, L., Li, C., Fan, C., Wang, H., Zhang, H., Teng, W., & Shan, Z. (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), 543-550. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1078>
- Liu, J., Yuan, F., Gao, J., Shan, B., Ren, Y., Wang, H., & Gao, Y. (2016). Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget*, 7(14), 17369-17379. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7959>
- Lu, T. Y., Zhang, W. S., Jiang, C. Q., Jin, Y. L., Au Yeung, S. L., Cheng, K. K., Lam, T. H., & Xu, L. (2024). Associations of soy product intake with all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and updated meta-analyses. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03363-5>
- Ma, D.-F., Qin, L.-Q., Wang, P.-Y., & Kato, R. (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), 155-161. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602748>
- Mauny, A., Faure, S., & Derbré, S. (2022). Phytoestrogens and Breast Cancer: Should French Recommendations Evolve? *Cancers*, 14(24), 6163. <https://doi.org/10.3390/cancers14246163>
- Merritt, R. J., & Jenks, B. H. (2004). Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: The clinical evidence. *The Journal of Nutrition*, 134(5), 1220S-1224S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1220S>
- Messina, M., Mejia, S. B., Cassidy, A., Duncan, A., Kurzer, M., Nagato, C., Ronis, M., Rowland, I., Sievenpiper, J., & Barnes, S. (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*, 1-57. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1895054>
- Messina, M., Nagata, C., & Wu, A. H. (2006). Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutrition and Cancer*, 55(1), 1-12. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501\\_1](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_1)
- Messina, M., Rogero, M. M., Fisberg, M., & Waitzberg, D. (2017). Health impact of childhood and adolescent soy consumption. *Nutrition Reviews*, 75(7), 500-515. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux016>
- Michikawa, T., Yamazaki, S., Ono, M., Kuroda, T., Nakayama, S. F., Suda, E., Isobe, T., Iwai-Shimada, M., Kobayashi, Y., Yonemoto, J., Tamura, K., Kawamoto, T., & Nitta, H. (2019). Isoflavone Intake in Early

- Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study. *Urology*, 124, 229-236.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.008>
- Mitchell, J. H., Cawood, E., Kinniburgh, D., Provan, A., Collins, A. R., & Irvine, D. S. (2001). Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 100(6), 613-618.
- Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., Furukawa, S., & Arakawa, M. (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), 441-450.  
<https://doi.org/10.1007/s00394-016-1327-5>
- Miyazawa, K. (1976). Incidence of endometriosis among Japanese women. *Obstetrics and Gynecology*, 48(4), 407-409.
- Mosallanezhad, Z., Mahmoodi, M., Ranjbar, S., Hosseini, R., Clark, C. C. T., Carson-Chahhoud, K., Norouzi, Z., Abbasian, A., Sohrabi, Z., & Jalali, M. (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, 102692. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102692>
- Murai, U., Sawada, N., Charvat, H., Inoue, M., Yasuda, N., Yamagishi, K., Tsugane, S., & For the JPHC Study Group. (2022). Soy product intake and risk of incident disabling dementia : The JPHC Disabling Dementia Study. *European Journal of Nutrition*, 61(8), 4045-4057. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02937-5>
- Murray, M. J., Meyer, W. R., Lessey, B. A., Oi, R. H., DeWire, R. E., & Fritz, M. A. (2003). Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women : A pilot trial. *Menopause (New York, N.Y.)*, 10(5), 456-464.  
<https://doi.org/10.1097/01.GME.0000063567.84134.D1>
- Nakamoto, M., Otsuka, R., Tange, C., Nishita, Y., Tomida, M., Imai, T., Sakai, T., Ando, F., & Shimokata, H. (2021). Intake of isoflavones reduces the risk of all-cause mortality in middle-aged Japanese. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(12), 1781-1791. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00890-w>
- Nechuta, S. J., Caan, B. J., Chen, W. Y., Lu, W., Chen, Z., Kwan, M. L., Flatt, S. W., Zheng, Y., Zheng, W., Pierce, J. P., & Shu, X. O. (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), 123-132. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035972>
- Newton, K. M., Reed, S. D., Uchiyama, S., Qu, C., Ueno, T., Iwashita, S., Gunderson, G., Fuller, S., & Lampe, J. W. (2015). A cross-sectional study of equol producer status and self-reported vasomotor symptoms. *Menopause*, 22(5), 489-495. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000363>
- Noel, J.-C., Anaf, V., Fayt, I., & Wespes, E. (2006). Ureteral mullerian carcinosarcoma (mixed mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 274(6), 389-392. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1>
- Nowakowska, A., Kwas, K., Fornalczyk, A., Wilczyński, J., & Szubert, M. (2022). Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. *Medicina*, 58(8), 1038. <https://doi.org/10.3390/medicina58081038>
- Oliveira, F. R. K., Gustavo, A. F. S. e, Gonçalves, R. B., Bolfi, F., Mendes, A. L., & Nunes-Nogueira, V. dos S. (2021). Association between a soy-based infant diet and the onset of puberty : A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 16(5), e0251241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251241>
- Otun, J., Sahebkar, A., Östlundh, L., Atkin, S. L., & Sathyapalan, T. (2019). Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function. *Scientific Reports*, 9(1), 3964. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40647-x>
- Pivik, R. T., Andres, A., Tennal, K. B., Gu, Y., Armbya, N., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2013). Infant diet, gender and the normative development of vagal tone and heart period during the first two years of life. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 90(3), 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.001>
- Pivik, R. T., Andres, A., Tennal, K. B., Gu, Y., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2015). Infant diet, gender and the development of vagal tone stability during the first two years of life. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 96(2), 104-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.028>
- Portman, M., Navarro, S., Bruce, M., & Lampe, J. (2016). Soy isoflavone intake is associated with risk of Kawasaki disease. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 36(8). <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.002>

- Qi, J., Zhu, R., Mao, J., Wang, X., Xu, H., & Guo, L. (2024). Effect of Unfermented Soy Product Consumption on Blood Lipids in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, S2212-2672(24)00059-5. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2024.02.006>
- Qin, H., Lin, Z., Vásquez, E., Luan, X., Guo, F., & Xu, L. (2019). High soy isoflavone or soy-based food intake during infancy and in adulthood is associated with an increased risk of uterine fibroids in premenopausal women: A meta-analysis. *Nutrition Research*, 71, 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.06.002>
- Qiu, S., & 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), 3079-3090. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1853-4>
- Radlovic, N., Lekovic, Z., Radlovic, V., Simic, D., Ristic, D., & Vuletic, B. (2016). Food allergy in children. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 144(1-2), 99-103. <https://doi.org/10.2298/SARH1602099R>
- Reed, K. E., Camargo, J., Hamilton-Reeves, J., Kurzer, M., & Messina, M. (2021). Neither soy nor isoflavone intake affects male reproductive hormones: An expanded and updated meta-analysis of clinical studies. *Reproductive Toxicology*, 100, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.12.019>
- Rizzo, G., & Baroni, L. (2018). Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets. *Nutrients*, 10(1), 43. <https://doi.org/10.3390/nu10010043>
- Rizzo, G., Feraco, A., Storz, M. A., & Lombardo, M. (2022). The role of soy and soy isoflavones on women's fertility and related outcomes: An update. *Journal of Nutritional Science*, 11, e17. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.15>
- Sangi-Haghpeykar, H., & Poindexter, A. N. (1995). Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstetrics and Gynecology*, 85(6), 983-992. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00074-2](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00074-2)
- Schmidt, M., Arjomand-Wölkart, K., Birkhäuser, M. H., Genazzani, A. R., Gruber, D. M., Huber, J., Kölbl, H., Kreft, S., Leodolter, S., Linsberger, D., Metka, M., Simoncini, T., & Vrabic Dezman, L. (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), 427-430. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1152240>

- Schoeneck, M., & 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), 1325-1338. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.032>
- Segovia-Siapco, G., Pribis, P., Messina, M., Oda, K., & Sabaté, J. (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), 54. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-54>
- Setchell, K. D., Zimmer-Nechemias, L., Cai, J., & Heubi, J. E. (1998). Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(6), 1453S-1461S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1453S>
- Shah, R., Alshaikh, B., Schall, J. I., Kelly, A., Ford, E., Zemel, B. S., Umbach, D. M., Adgent, M., & Stallings, V. A. (2021). Endocrine-sensitive physical endpoints in newborns : Ranges and predictors. *Pediatric Research*, 89(3), 660-666. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0950-2>
- Shin, W.-K., Lee, H.-W., Huang, D., De La Torre, K., Min, S., Shin, A., Lee, J., Lee, J. E., & Kang, D. (2023). Soybean product consumption decreases risk of gastric cancer : Results from the Health Examinees Study. *European Journal of Nutrition*, 62(4), 1743-1753. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03115-x>
- Shu, X. O. (2009). Soy Food Intake and Breast Cancer Survival. *JAMA*, 302(22), 2437. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1783>
- Sinai, T., Ben-Avraham, S., Guelmann-Mizrahi, I., Goldberg, M. R., Naugolni, L., Askapa, G., Katz, Y., & Rachmiel, M. (2019). Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. *European Journal of Nutrition*, 58(2), 681-687. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1668-3>
- Sobik, S., Sims, C. R., McCorkle, G., Bellando, J., Sorensen, S. T., Badger, T. M., Casey, P. H., Williams, D. K., & Andres, A. (2021). Early infant feeding effect on growth and body composition during the first 6 years and neurodevelopment at age 72 months. *Pediatric Research*, 90(1), 140-147. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01157-z>
- Somekawa, Y., Chiguchi, M., Ishibashi, T., & Aso, T. (2001). Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstetrics and Gynecology*, 97(1), 109-115. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01080-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01080-2)

- Song, G., Kochman, L., Andolina, E., Herko, R. C., Brewer, K. J., & Lewis, V. (2006). Beneficial effects of dietary intake of plant phytoestrogens on semen parameters and sperm DNA integrity in infertile men. *Fertility and Sterility*, *86*(3), S49. <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), 807. <https://doi.org/10.1001/jama.286.7.807>
- Sugano, M. (2006). *Soy in health and disease prevention*. Taylor & Francis. <http://www.crcnetbase.com/isbn/9781420026566>
- Szczerba, E., Koch, M., & Schlesinger, S. (2022). Soy consumption, cognitive function, and dementia. *Current Opinion in Lipidology*, *33*(1), 68-75. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000807>
- Tanaka, T., Matsumura, K., Tsuchida, A., Hamazaki, K., Kasamatsu, H., Hirai, H., Kusabiraki, S., Hiraiwa, A., Miya, K., Adachi, Y., Inadera, H., & Japan Environment and Children's Study (JCES) Group. (2024). Maternal fermented food intake and infant neurodevelopment: The Japan Environment and Children's Study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *33*(1), 66-82. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202401\\_33\(1\).0008](https://doi.org/10.6133/apjcn.202401_33(1).0008)
- Testa, I., Salvatori, C., Di Cara, G., Latini, A., Frati, F., Troiani, S., Principi, N., & Esposito, S. (2018). Soy-Based Infant Formula: Are Phyto-Oestrogens Still in Doubt? *Frontiers in Nutrition*, *5*, 110. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00110>
- Tsuchiya, M., Miura, T., Hanaoka, T., Iwasaki, M., Sasaki, H., Tanaka, T., Nakao, H., Katoh, T., Ikenoue, T., Kabuto, M., & Tsugane, S. (2007). Effect of soy isoflavones on endometriosis: Interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *18*(3), 402-408. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000257571.01358.f9>
- Tully, C. A., Alesi, S., McPherson, N. O., Sharkey, D. J., Teong, X. T., Tay, C. T., Silva, T. R., Puglisi, C., Barsby, J. P., Moran, L. J., Grieger, J. A., & Mousa, A. (2024). Assessing the influence of preconception diet on male fertility: A systematic scoping review. *Human Reproduction Update*, *30*(3), 243-261. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad035>
- Unfer, V., Casini, M. L., Costabile, L., Mignosa, M., Gerli, S., & Di Renzo, G. C. (2004). Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility*, *82*(1), 145-148, quiz 265. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>

- Upton, K., Adgent, M. A., Wegienka, G., & Baird, D. D. (2019). Soy-based infant formula feeding and menstrual pain in a cohort of women aged 23-35 years. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(1), 148-154. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey303>
- Upton, K., Harmon, Q. E., Laughlin-Tommaso, S. K., Umbach, D. M., & Baird, D. D. (2016). Soy-based Infant Formula Feeding and Heavy Menstrual Bleeding Among Young African American Women. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(5), 716-725. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000508>
- Vandenplas, Y., Castellon, P. G., Rivas, R., Gutiérrez, C. J., Garcia, L. D., Jimenez, J. E., Anzo, A., Hegar, B., & Alarcon, P. (2014). Safety of soya-based infant formulas in children. *British Journal of Nutrition*, 111(8), 1340-1360. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003942>
- Vandenplas, Y., Hegar, B., Munasir, Z., Astawan, M., Juffrie, M., Bardosono, S., Sekartini, R., Basrowi, R. W., & Wasito, E. (2021). The role of soy plant-based formula supplemented with dietary fiber to support children's growth and development : An expert opinion. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 90, 111278. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111278>
- van Die, M. D., Bone, K. M., Visvanathan, K., Kyrø, C., Aune, D., Ee, C., & Paller, C. J. (2023). Phytonutrients and outcomes following breast cancer : A systematic review and meta-analysis of observational studies. *JNCI Cancer Spectrum*, 8(1), pkad104. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad104>
- Viggiani, M. T., Polimeno, L., Di Leo, A., & Barone, M. (2019). Phytoestrogens : Dietary Intake, Bioavailability, and Protective Mechanisms against Colorectal Neoproliferative Lesions. *Nutrients*, 11(8), 1709. <https://doi.org/10.3390/nu11081709>
- Viscardi, G., Back, S., Ahmed, A., Yang, S., Blanco Mejia, S., Zurbau, A., Khan, T. A., Selk, A., Messina, M., Kendall, C. W., Jenkins, D. J., Sievenpiper, J. L., & Chiavaroli, L. (2024). Effect of soy isoflavones on measures of estrogenicity : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 100327. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100327>
- Wang, C., Ding, K., Xie, X., Zhou, J., Liu, P., Wang, S., Fang, T., Xu, G., Tang, C., & Hong, H. (2024). Soy Product Consumption and the Risk of Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 16(7), 986. <https://doi.org/10.3390/nu16070986>
- Wesselink, A. K., Hatch, E. E., Mikkelsen, E. M., Trolle, E., Willis, S. K., McCann, S. E., Valsta, L., Lundqvist, A., Tucker, K. L., Rothman, K. J., & Wise, L. A. (2020). Dietary phytoestrogen intakes of adult women are not

- strongly related to fecundability in 2 preconception cohort studies. *The Journal of Nutrition*, 150(5), 1240-1251. <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), 201-209. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000708>
- Yamagata, K., & Yamori, Y. (2021). Potential Effects of Soy Isoflavones on the Prevention of Metabolic Syndrome. *Molecules*, 26(19), 5863. <https://doi.org/10.3390/molecules26195863>
- Yamagiwa, Y., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., Goto, A., Takachi, R., Ishihara, J., Iwasaki, M., Inoue, M., & Tsugane, S. (2020). Soy Food Intake and Pancreatic Cancer Risk : The Japan Public Health Center–based Prospective Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(6), 1214-1221. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1254>
- Yamamoto, A., Johnstone, E. B., Bloom, M. S., Huddleston, H. G., & Fujimoto, V. Y. (2017). A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(6), 765-774. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0919-1>
- Yuan, F., Zeng, Q., Hu, Y., & Liang, J. (2024). The Inverse Association Between Isoflavone Intake and Prevalence of Metabolic Syndrome : A Cross-Sectional Study from National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 22(2), 97-104. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0143>
- Zhang, G.-Q., Chen, J.-L., Liu, Q., Zhang, Y., Zeng, H., & Zhao, Y. (2015). Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, 94(50), e2281. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002281>