

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^e édition

Les différentes études menées chez les humain-es ne rapportent pas de risque à la consommation de soja quel que soit le contexte (âge, 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 que interventionnelles.

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

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.

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^e 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

1^{ère} 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

Perrine Bellanger, diététicienne nutritionniste

Loïc Blanchet-Mazuel, médecin, spécialiste en médecine générale

Marie-Gabrielle Domizi, diététicienne nutritionniste

Hervé Dréau, médecin, spécialiste en santé publique

Léa Lebrun, diététicienne nutritionniste, psychologue
Paco Maginot, médecin, spécialiste en médecine générale
Sophie Sun, médecin, spécialiste en médecine générale
Marie Vincey, pharmacienne, diplômée en toxicologie

Contexte et objet

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

Comment citer cette position

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^e version, ONAV, 2024.

Licence

Position de l'ONAV relative à la consommation alimentaire de soja et à son action sur la santé humaine © [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
Contexte et objet.....	III
Comment citer cette position.....	III
Licence.....	III
Liste des figures et des tableaux.....	I
Abréviations.....	III
Lexique.....	IV
Synthèse.....	VI
1. Une brève histoire du soja.....	1
1.1 Introduction du soja en Europe.....	1
1.2 Le soja sous toutes ses formes.....	1
1.3 Apports nutritionnels.....	3
1.4 Teneur en isoflavones du soja.....	7
1.5 Consommation de soja.....	9
1.6 Conclusion.....	11
2. Points sur les estrogènes et les isoflavones.....	12
2.1 Estradiol.....	12
2.2 Actions principales des estrogènes.....	13
2.2.1 Sur les organes génitaux.....	13
2.2.2 Sur la sécrétion et les actions des différentes hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	14
2.2.3 Sur les autres organes.....	14
2.3 Les isoflavones contenues dans le soja.....	15
2.4 Métabolisme des isoflavones contenus dans le soja.....	16

2.5 Conclusion.....	21
3. Avis de différentes instances.....	22
3.1 Instances françaises.....	22
3.1.1 Le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa).....	22
3.1.2 Avis de l'Anses.....	33
3.1.3 Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes.....	34
3.1.4 La seconde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2).....	34
3.1.5 Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP).....	35
3.2 Avis internationaux.....	35
3.2.1 États-Unis.....	35
3.2.2 Royaume-Uni.....	36
3.2.3 Canada.....	37
3.2.4 Australie.....	37
3.2.5 Belgique.....	38
3.2.6 Conseil nordique de nutrition.....	38
3.3 Conclusion.....	44
4. Les études chez l'humain·e.....	46
4.1 La consommation de soja par les prépubères.....	46
4.1.1 In utero.....	46
4.1.2 Nourrissons.....	46
4.1.3 Enfance.....	53
4.2 Puberté.....	53
4.3 La consommation de soja par les femmes.....	54
4.3.1 Enceintes.....	54
4.3.2 Fertilité.....	55

4.3.3 Hormones.....	55
4.3.4 SOPK.....	56
4.3.5 Règles.....	56
4.3.6 Cancer du sein.....	57
4.3.7 Endomètre.....	59
4.3.8 Fibrome.....	60
4.3.9 Ménopause.....	61
4.3.10 Ostéoporose.....	62
4.4 La consommation du soja chez les hommes.....	62
4.4.1 Fertilité.....	62
4.4.2 Hormones.....	63
4.5 Le soja et la thyroïde.....	63
4.6 Le soja et les facteurs de risque cardio-vasculaire.....	64
4.7 Le soja et les cancers.....	65
4.8 Le soja et le risque de démence.....	66
4.9 Le soja et la mortalité globale.....	67
4.10 Doit-on limiter la consommation de soja ?.....	67
4.11 Conclusion.....	67
5. La culture du soja, l'environnement et l'impact sur les populations.....	69
5.1 Quelques rappels sur l'utilisation du soja.....	69
5.2 Qui consomme du soja ?.....	71
5.3 D'où provient le soja ?.....	73
5.3.1 Amérique du Nord et Amérique du Sud.....	73
5.3.2 France.....	76
5.4 Particularités de la culture du soja.....	79
5.5 Conclusion.....	80

Références	81
------------------	----

Liste des figures et des tableaux

Figure 1 Représentation moléculaire schématique des 3 principaux estrogènes humains....	12
Figure 2 Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol	13
Figure 3 Les estrogènes agissent par les récepteurs ER α et ER β de la membrane plasmique et de la membrane nucléaire chez l'homme au niveau de nombreux organes	15
Figure 4 Représentation de la structure moléculaire des principaux estrogènes humains et des principales isoflavones du soja	15
Figure 5 Structures des différentes formes d'isoflavones	17
Figure 6 Voies métaboliques suite à l'action des enzymes intestinales des 2 principales isoflavones contenues dans le soja notamment sous l'action des réductases de la flore bactérienne aboutissant à des formes dites actives (équol) ou inactives (pueranine)	18
Figure 7 Représentation schématique de l'absorption et du métabolisme des polyphénols. Les points verts représentent les formes aglycones et les blancs leurs métabolites (Cipolletti et al., 2018).....	19
Figure 8 Représentation schématique des voies métaboliques des isoflavones du soja après ingestion.....	19
Figure 9 Incidence cumulative des cancers du sein dans le monde.....	57
Figure 10 Les différentes orientations de la production de soja	69
Figure 11 Évolution historique autour de la production du soja.....	70
Figure 12 Utilisation de la production de soja : alimentation humaine directe, industrielle ou alimentation animale directe	71
Figure 13 Évolution dans le temps de la production de viande en fonction de l'espèce	72
Figure 14 Utilisations de la production mondiale de graines de soja (Our world in data).....	72
Figure 15 Part de la consommation de tourteaux de soja dans l'alimentation animale en France	73
Figure 16 Quantité de soja produit par pays	74
Figure 17 Moteurs de la déforestation de l'Amazonie brésilienne (2001-2013).....	75
Figure 18 Moteurs de la déforestation de la forêt tropicale	76
Figure 19 Surface agricole française en hectares pour la culture du soja 1983-2021 (source : SCEES).....	77
Figure 20 Répartition sur le territoire français de la culture du soja.....	78

Figure 21 Utilisations du soja en France (production du soja moins les exportations, plus les importations)	79
Tableau 1 Le soja sous toutes ses formes.....	2
Tableau 2 Apports en nutriments de produits à base de soja (graines, lait, farine, tofu, natto) et de produits animaux (lait de vache, steak haché de bœuf).....	4
Tableau 3 Indice chimique de différents aliments à base de soja ainsi que leur densité protéique	6
Tableau 4 Digestibilité iléale des protéines du soja	7
Tableau 5 Contenance en isoflavones en fonction du type de préparation contenant du soja (U.S. Department of Agriculture, 2015).....	9
Tableau 6 Variation de la teneur en isoflavones (en mg) de 100 g de haricot de soja en fonction du pays cultivateur	9
Tableau 7 Consommation quotidienne moyenne de soja par jour par zone géographique (Rizzo & Baroni, 2018)	10
Tableau 8 Exemple d'apport en isoflavones par la consommation de produits contenant du soja dans une journée.	11
Tableau 9 Estimation des portions de différents aliments à base de soja pouvant être consommées afin de respecter les recommandations françaises en fonction de l'âge	44
Tableau 10 Incidences de l'adrénarchie précoce, la puberté précoce et prématurée en fonction du groupe d'étude.....	50
Tableau 11 Association entre la consommation de protéine de soja et l'issue de la grossesse	54

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)
GPER	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 α , ER β), 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.

Synthèse

- Le soja est un aliment consommé depuis des millénaires en Asie et depuis des siècles en Occident. En France, ce sont les végétariens et les végétaliens qui en consomment le plus, c'est-à-dire autant que les populations asiatiques.
- Le soja n'est pas un substitut à la viande. C'est un aliment avec un profil nutritionnel qui lui est propre et variable en fonction de sa préparation.
- Le soja peut être consommé sous différentes formes, fermentées ou non. C'est un aliment riche en protéines, vitamines et minéraux.
- C'est l'aliment consommé par les humains qui est le plus riche en isoflavones. Celles-ci ont fait l'objet d'une attention particulière à cause de leur ressemblance structurelle avec une hormone dite féminisante : l'estradiol.
- La teneur en isoflavones du soja est très variable en fonction du lieu et du mode de culture, de la préparation et des transformations engendrées par la digestion. Cela rend difficile la prévision de l'effet de la consommation de soja sur l'organisme.
- En France, en se basant sur des données principalement *in vitro* et d'expériences sur des animaux non-humains, un rapport de 2005 établit une valeur à ne pas dépasser de 1 mg/kg de poids corporels (pc) d'isoflavones par jour. De la même manière, l'Anses déconseille le soja avant 3 ans.
- Les études chez les animaux non-humains ne semblent pas pertinentes pour évaluer l'action des isoflavones du soja chez les humains.
- Au niveau international, les avis sont en faveur de l'innocuité du soja et indiquent plutôt des bénéfices pour la santé liés à sa consommation voire l'encouragement pendant la grossesse ou dès le début de la diversification.
- La limite fixée dans le rapport de l'AFSSA à 1 mg/kg de pc/jour correspond à au moins une portion de soja par jour (la taille de la portion considérée étant adaptée à l'âge).
- Il n'y a pas de données pour des consommations supérieures à 4 portions de soja par jour. Cependant, de tels niveaux de consommation iraient à l'encontre d'une alimentation diversifiée.
- Les études chez les humains soutiennent l'innocuité du soja. Certaines études indiquent plutôt des bénéfices. Ils sont variables en fonction des individus (producteurs d'équol ou non) et de l'âge d'introduction du soja dans l'alimentation.
 - La consommation de soja ne présente pas de risque quand il est consommé par les nourrissons dans les préparations infantiles, dans l'enfance ou dans l'adolescence. Les nombreux paramètres étudiés comprennent notamment le

développement psychomoteur et morphologique, dont celui des organes génitaux. Il pourrait y avoir un bénéfice à une consommation précoce de soja.

- La consommation de soja ne présente pas d'effet indésirable quand il est consommé par les femmes enceintes et allaitantes. Il y aurait peut-être un effet bénéfique réduisant le risque d'avoir un enfant avec un hypospadias.
 - La consommation de soja ne présente pas d'effet indésirable quand il est consommé à l'âge adulte. Sa consommation est plutôt en faveur d'une diminution du nombre de cancers du sein et des récidives. Il n'a pas d'impact sur les concentrations hormonales des hommes. Certaines études ont retrouvé des variations hormonales chez des femmes. Cependant ce sont des études comportant de nombreux biais (peu d'effectifs, pas de groupe contrôle etc.) et surtout aucun impact clinique n'a été observé.
 - La consommation régulière de soja pourrait atténuer les effets vasomoteurs de la ménopause.
 - La consommation de soja ne nuit pas au bon fonctionnement de la thyroïde. Il est surtout important d'avoir des apports en iode satisfaisants.
 - La consommation de soja pourrait diminuer les risques cardio-vasculaires.
 - La consommation de soja semble diminuer le risque de certains cancers comme gastro-intestinal et pulmonaire.
- Concernant l'impact environnemental du soja, il convient de rappeler que le premier moteur de la déforestation amazonienne est le pâturage et non la culture de soja. S'il est vrai que la culture du soja participe à la déforestation en Amérique du sud, précisons que cette production est très majoritairement destinée à l'élevage. Ainsi, les personnes qui consomment du soja en France, et pas de viande, en consomment presque 2 fois moins que les personnes qui ont une alimentation carnée. De plus, le soja à destination des humains en France est très largement produit sur le territoire français ou en Europe. Notre alimentation a aussi un impact sur la vie des populations autochtones d'Amérique du Sud.

1. Une brève histoire du soja

1.1 Introduction du soja en Europe

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

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

Dès 1939, l'industrie laitière fait pression pour interdire l'usage du mot « lait » aux boissons qui ne sont pas d'origine animale³. Le 14 juin 2017, la Cour de justice européenne a publié un arrêt interdisant ces dénominations à usage commercial. Cependant, dans l'usage courant, il est tout à fait possible de parler de lait de soja.

Les laits de soja se popularisent pendant les années 70. La culture du soja, comme celle de la plupart des plantes oléagineuses, n'a cessé de se développer dans le monde depuis les années 90. En 2017, la production mondiale de soja est de 351 millions de tonnes annuelles dont environ 70 % est à destination de l'élevage. Les Européens sont les principaux clients pour le soja non transgénique. En 2020, la production française de soja a atteint 490 000 tonnes dont 25 % issus de l'agriculture biologique⁴.

1.2 Le soja sous toutes ses formes

Les aliments asiatiques traditionnels à base de soja comprennent les versions fermentées telles que le miso, le natto, le tempeh et les versions non fermentées telles que

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

² Soyinfo Center, A comprehensive history of soy

³ William Shurtleff & Akiko Aoyagi History of soymilk and other non-dairy milks (1226 to 2013): extensively annotated bibliography and sourcebook <https://www.soyinfocenter.com/pdf/166/Milk.pdf>

⁴ <https://www.semencemag.fr/soja-francais.html>

l'edamame, le tofu et le lait de soja. Différents aliments à base de soja sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Le soja sous toutes ses formes

Tofu	Procédures de trempage et de chauffage avec ajout de coagulants protéiques tels que le sulfate de calcium au jus de soja. Le tofu peut subir des processus de fumage ou de marinage.
Lait végétal (Tonyu)	Extraction de l'eau des fèves de soja décortiquées et concassées. Bouillie après la filtration du jus cru, ce qui supprime la saveur de haricot.
Tempeh	Haricots de soja décortiqués fermentés avec un champignon (<i>Rhizopus oligosporus</i>).
Natto	Haricots de soja cuits puis fermentés avec des bactéries (<i>Bacillus natto</i>).
Sufu	Tofu fermenté avec un champignon (<i>Actinomucor elegans</i>) ou lactofermenté.
Miso	Haricots de soja fermentés avec des champignons (<i>Aspergillus oryzae</i> ou <i>Aspergillus soyae</i>).
Yuba	Séchage de la peau (film) formé dans la production de jus de soja pendant l'ébullition.
Sauces soja *Shoyu *Tamari	Parmi les nombreuses variétés, les plus courantes sont les sauces japonaises shoyu, à base de soja, de blé et de sel, et tamari, sans blé et plus forte en goût ; deux préparations longuement fermentées et affinées.
Protéines Texturées	Protéine alimentaire fabriquée à partir de farine de soja déshuilée.
Edamame	Fèves de soja immatures et vertes. Peuvent aussi être servies germées.
E222	Additif alimentaire (lécithine).
Farine	Qui peut être déshuilée ou non.
Huile	Extraite des graines de soja par trituration. Les graines contiennent 18 à 22 % d'huile en moyenne.
Okara	Pulpe insoluble du soja. Pour fabriquer le tofu ou le lait de soja, les graines sont écrasées puis filtrées. L'okara est le résidu du filtrage.
Crème	Fabriquée à partir de jus de soja, d'une huile végétale (souvent de tournesol), et d'un liant d'origine naturelle comme le Xanthane ou la gomme de Guar.
Galettes Saucisses	Fabriquées à partir d'une pâte de soja obtenue après trempage et malaxage des graines de soja.
Flocons	Constitués de graines de légumineuses entières nettoyées puis cuites à la vapeur.

1.3 Apports nutritionnels

Les apports nutritionnels sont variables en fonction de la préparation du soja (coagulation, fermentation, etc.). Ces apports sont aussi variables en fonction de l'origine géographique de sa culture. Nous avons regroupé dans le tableau 2 les données moyennes des apports nutritionnels issues des données de l'Anses (2021)⁵. Le soja est souvent perçu comme pouvant remplacer la viande, nous avons donc indiqué également les valeurs pour le steak haché de bœuf ainsi que pour le lait de vache.

⁵ Anses, [Ciqua](#) 2020, Table de composition nutritionnelle des aliments

Tableau 2 Apports en nutriments de produits à base de soja (graines, lait, farine, tofu, natto) et de produits animaux (lait de vache, steak haché de bœuf)

Pour 100g d'aliment	Recommandations journalières	Graines de soja bouillies ⁶	Lait de soja	Farine de soja	Tofu	Natto ⁵	Lait de vache demi-écrémé	Steak haché de bœuf
Energie (kcal)		177	37,1	460	148	211	46,4	231
Protéines (g)		18,2	3,63	35,8	13,4	19	3,19	23,8
Glucides (g)		8,97	0,7	22,9	2,87	13	4,9	0,0018
Lipides (g)		19,2	2,07	21,4	8,5	11	1,54	15,1
Prot/Lipides		0,95	1,75	1,7	1,58	1,7	2,07	1,6
acide α -linoléique/acide linoléique			0,01/0,12	0/1,51	0,55/4,26		0	0,053/0,29
Fibres (g)	30	6	0,6	10	<0,5	5,4	0	0
AG saturés (g)	<12% des AET	1,3	0,26	3,06	1,35	1,6	1,06	6,65
Calcium (mg)	950	102	12	178	100	217	119	14,3
Cuivre (mg)	1,25	0,41	0,11	2,26	0,24	0,66	0	0,08

⁶Pour des raisons pratiques, la graine cuite (USDA) a été choisie au lieu de la graine sèche (Ciqal). Le natto ne figure pas dans la table ciqal.

Fer (mg)	11-16	5,14	0,41	5,19	2,4	8,6	0,03	2,62 (dont 1,7 héminique)
Magnésium (mg)	420	86	16	335	100	115	11.1	28,6
Manganèse (mg)			0,19	2,29	0,93	1,5	0	0,05
Sélénium (µg)	70	7,3	<50	11	<20	8,8	<3,35	2,74
Zinc (mg)	14	1,15	0,29	4,46	1,3	3,03	0.41	5,05
Beta carotène (µg)	750	5	2	72	<5	0	8.33 + 13.2 (vit A)	3 (vit A)
Vitamine E (mg)		0,35	0,11	11,5	0,71	0,01	0,04	0,12
Vitamine K (µg)		19,2	3,81	135	12,7	23,1 (K2)	0	1,21
Vitamine B1 (mg)	1,16	0,16	0,03	0,67	0,02	0,16	0,05	0,05
Vitamine B2 (mg)	1,42	0,29	0,01	0,74	<0,01	0,19	0,18	0,18
Vitamine B5 (mg)		0,18	0,06	1,7	0,14	0,22	0,34	0,66
Vitamine B6 (mg)	1,8	0,23	0,03	0,52	0,03	0,13	0,05	0,31
Vitamine B9 (µg)	330	54	26,1	573	25,1	8	11,5	9,03
Vitamine B12 (µg)	4	0	0	0	0	0	0,49	2,33

Le soja est riche en protéines, en fibres et contient d'autres vitamines et minéraux dans des teneurs intéressantes. Par ailleurs, il est pauvre en graisses saturées. Les différents nutriments contenus dans le soja sont présents en quantités variables selon la forme sous laquelle il est consommé et en fonction de sa préparation. A noter que le lait de soja est parfois enrichi en calcium avec une algue (la lithothamne) ou avec du carbonate ou du citrate de calcium. Sa quantité de calcium est alors de 120 mg pour 100 mL et sa biodisponibilité est semblable au calcium contenu dans le lait de vache (Tang et al., 2010). Ces enrichissements sont interdits dans les labels "bio"⁷. Bien que souvent restreint à un rôle de substitut, le soja est un aliment à part entière.

Il est riche en acides aminés hautement biodisponibles, dont les essentiels (Hughes et al., 2011). L'indice chimique d'une protéine correspond à l'acide aminé essentiel le moins représenté dans une protéine. Un score supérieur à 1 indique une possible utilisation optimale des acides aminés contenus dans un aliment. Ce score, assez théorique, permet d'indiquer la qualité protéique d'un aliment. Les acides aminés les moins représentés et qui déterminent l'indice chimique du soja sont les acides aminés soufrés. Nous indiquons dans le tableau 3 les différents indices chimiques en fonction de l'aliment contenant du soja, nous indiquons son évolution en fonction des besoins estimés, du pourcentage de protéines, du nombre de calories pour 100g ainsi que la densité protéique.

Tableau 3 Indice chimique de différents aliments à base de soja ainsi que leur densité protéique

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

Les données sont extraites de la banque de données américaine (USDA database release 28). La densité protéique correspond au g de protéine pour 100 calories d'aliment.

La digestibilité iléale apparente (mesurée) doit être corrigée par la prise en compte des pertes endogènes. Deux corrections sont appliquées : soit on soustrait les pertes endogènes dont la quantité est estimée à un niveau basal indépendamment de l'alimentation (appelée digestibilité iléale « vraie »), soit on soustrait les pertes endogènes réellement mesurées dans le cas précis de l'alimentation étudiée (appelée digestibilité iléale « réelle »).

⁷ <https://lonav.fr/pourquoi-les-laits-vegetaux-bio-ne-sont-plus-enrichis-en-calcium/>

Cette dernière correction est préférable, car les pertes endogènes varient fortement en fonction de l'alimentation, même si les données sont encore très peu nombreuses, car difficiles à obtenir chez l'humain·e. Nous représentons les différentes valeurs pour les protéines du soja dans le tableau 4. Pour plus d'information, voir la position de l'Onav sur les protéines (Badariotti & Demange, 2022).

Tableau 4 Digestibilité iléale des protéines du soja

Digestibilité iléales (%)			
	Vraies		Réelles
	Rat	Humain	
Mesures Directes			
Protéines de Soja	95 ⁸	91,5-98 ⁹	94+/-3 ¹⁰

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

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

1.4 Teneur en isoflavones du soja

Quand toutes les formes individuelles d'isoflavones sont considérées, génistéine, daidzéine et glycitéine comptent pour 50 %, 40 % et 10 % respectivement du contenu total en isoflavones du soja (Murphy et al., 2002). Les aliments traditionnels contiennent environ 3,5 mg d'isoflavones par gramme de protéines (Messina et al., 2006), tandis que les produits à base de soja raffiné peuvent perdre jusqu'à 80 % de leur teneur en isoflavones pendant le traitement (Murphy et al., 2002). En moyenne, les aliments traditionnels contiennent de 20 à 30 mg d'isoflavones par portion (par exemple, 250 mL de lait de soja à base de soja entier ou 100 g de tofu) (Messina et al., 2006). La variabilité des teneurs de la graine de soja en isoflavones peut également expliquer la variabilité des teneurs en isoflavones dans les laits de soja. Cette teneur des graines de soja en isoflavones totales peut varier du simple au double

⁸ FAO subcommittee report, 2011 ; Rutherford et al., 2015

⁹ Digestibilités iléales mesurées chez l'humain·e au niveau des protéines entières (FAO subcommittee report, 2011 ; Tomé et al., 2013)

¹⁰ Digestibilités iléales moyennes calculées à partir de mesures réalisées chez l'humain·e au niveau des différents AA (Gaudichon et al., 2002)

selon l'origine des graines, la méthode de conservation et selon la date à laquelle les graines sont semées (Aussenac et al., 1998; Bennett et al., 2004; S.-Y. Wang et al., 2022). Cela peut expliquer les différences importantes mesurées quant au teneur en isoflavones dans les aliments à base de soja (tableau 5).

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

La dégradation des isoflavones par les méthodes de préparation a été montré dans d'autres légumineuses. Le pois chiche décortiqué cuit sous pression a montré une diminution de 63 % du contenu total en isoflavones (CTIF), tandis que la cuisson à l'air libre a réduit ce contenu jusqu'à 92 %. Le CTIF des lentilles décortiquées cuites sous pression et à la poêle a été réduit de 56 à 82 %. Le CTIF des légumineuses entières a été affecté de manière variable. Le pois aux yeux noirs et le pois chiche ont montré une réduction de 40 % de la teneur en isoflavones, tandis que la diminution de cette teneur était de 70 % pour le haricot rouge. La germination du *Vigna Radiata* a augmenté de manière significative le CTIF. Cependant, lors de sa cuisson sous pression, le CTIF a montré une diminution de 44 % (Deorukhkar & Ananthanarayan, 2021). Selon la méthode de préparation des laits de soja, cela peut faire varier la concentration en isoflavones de manière significative avec une diminution de la teneur en isoflavones s'il y a une exposition à la chaleur avant l'extraction (Niyibituronsa et al., 2019).

Tableau 5 Contenance en isoflavones en fonction du type de préparation contenant du soja (U.S. Department of Agriculture, 2015).

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

La fertilisation des sols en potassium est considérée comme un facteur conduisant à l'augmentation de la teneur des graines de soja en isoflavones (Vyn et al., 2002). Les graines ont des teneurs variables en fonction du pays producteur (tableau 6). Ces facteurs (et peut-être d'autres non cités ici) expliquent la forte variabilité des teneurs en isoflavones des aliments à base de graines de soja. Ainsi, il a été observé des variations du contenu total en isoflavones allant jusqu'à un facteur cinq sur des laits de soja commerciaux de marques différentes. Pour une même marque, achetée à plusieurs reprises sur une période de 6 mois, la variation des teneurs en isoflavones totales varie jusqu'à 60 % (K. D. R. Setchell & Cole, 2003).

Tableau 6 Variation de la teneur en isoflavones (en mg) de 100 g de haricot de soja en fonction du pays cultivateur¹¹

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

1.5 Consommation de soja

Les apports en isoflavones alimentaires sont largement corrélés à la consommation d'aliments à base de soja, les autres sources y contribuant de manière négligeable. Au Japon,

¹¹ Source USDA database

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

En Chine le soja est consommé principalement sous forme non fermentée (Ho et al., 2000; Seow et al., 1998). Une étude sur les apports alimentaires dans la population a rapporté que, pour les enfants âgés de 1 à 14 ans, la prise moyenne d'isoflavone était un peu plus élevée que 0,5 mg/kg de poids corporel (Hu et al., 2014). Une étude menée à Hong-Kong rapporte la consommation moyenne de 10 repas avec du soja par semaine chez les jeunes garçons (Leung et al., 2001). Au Japon, le soja est consommé en quantité à peu près égale entre aliments non fermentés (principalement le tofu) et fermentés (principalement le miso et le natto) (Somekawa et al., 2001; Wakai et al., 1999). Au Japon, les nourrissons commencent à consommer des produits à base de soja, tels que le tofu et la soupe miso, dès la diversification alimentaire. Ce sont des aliments courants pour les bébés âgés de 6 à 12 mois et on observe un apport en isoflavones de 3,1 mg/jour chez les nourrissons de 6 mois (Nagata, 2010; Wada et al., 2011). L'apport moyen est d'environ 12 mg/j pour les garçons et les filles japonais de 5 ans, ce qui est similaire à l'estimation de 14 mg/j pour les enfants âgés de 1 à 6 ans, selon les données de l'Enquête nationale japonaise sur la nutrition (Messina et al., 2006; Wada et al., 2011). A Taïwan les produits à base de soja sont introduits à un âge moyen de 1,9 ans, principalement sous forme de lait de soja (40 %), de tofu (40 %), de gelée de soja (9 %) et d'autres produits (11 %). Cela correspond à une prise quotidienne moyenne de 36,6 mg d'isoflavones pour les enfants de 8-9 ans (Hsiao & Lyons-Wall, 2004). Une étude menée à Singapour rapporte que 70 % des enfants de 10 ans avaient déjà consommé du soja et, pour plus de 95 % d'entre eux, avant 18 mois (Quak & Tan, 1998). En Corée, les lycéens consomment en moyenne 28,1 mg / jour d'isoflavones, ce qui est proche d'une étude menée chez les 2-18 ans qui rapporte une consommation de 30,3 mg / jour (H.-S. Lee et al., 2013; M.-J. Lee & Kim, 2004).

Il y a une grande variabilité d'apport de soja au sein des populations. En Europe et aux États-Unis la consommation de soja est soit négligeable (pour la grande majorité) soit similaire à la consommation asiatique. En moyenne les végétariennes consomment 10 à 12 g de protéines de soja par jour et les végétariennes 5 à 6 g/jour (Messina & Messina, 2010) (tableau 7).

Tableau 7 Consommation quotidienne moyenne de soja par jour par zone géographique (Rizzo & Baroni, 2018)

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

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

Celles-ci consomment surtout des steaks, galettes et nuggets (82 %), des boissons au soja (39 %), des desserts aux fruits (38 %), des desserts au soja type crème (35 %) et du tofu (32 %). Les teneurs rapportées en isoflavones dans les produits des consommateurs et consommatrices amènent une consommation journalière en isoflavones aglycones mesurée ainsi que l'on peut retrouver dans le tableau 8.

Tableau 8 Exemple d'apport en isoflavones par la consommation de produits contenant du soja dans une journée¹³.

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

1.6 Conclusion

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

¹² Sojaxa, 3e édition du baromètre "Les Français et les aliments au soja", février 2020

¹³ Oilseeds and fats, Crops and Lipids (OCL), Les aliments au soja : consommation en France, qualités nutritionnelles et données scientifiques récentes sur la santé, OCL 2016, 23(4) D405

2. Points sur les œstrogènes et les isoflavones

2.1 Estradiol

Parmi les hormones sexuelles, nous retrouvons les œstrogènes (ou œstrogènes). Il s'agit de stéroïdes composées de 18 atomes de carbone (figure 1.). Les œstrogènes sont composés de l'estrone (E1), principale œstrogène circulant chez la femme ménopausée et chez l'homme, de l'estriol (E3), son taux augmente principalement lors des grossesses et de l'estradiol (E2) aussi appelé 17 β -œstradiol qui est le principal œstrogène naturel. Il existe un quatrième œstrogène qui est uniquement synthétisé par le foie fœtal : l'estetrol (E4). Il se retrouve dans le sang maternel après la 9^e semaine de grossesse.

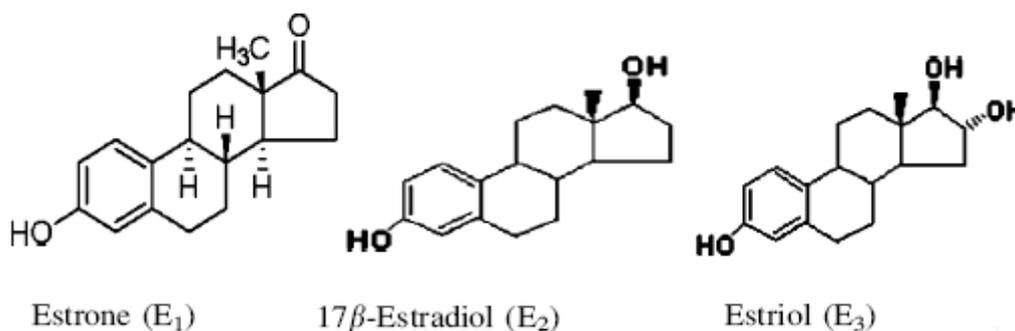


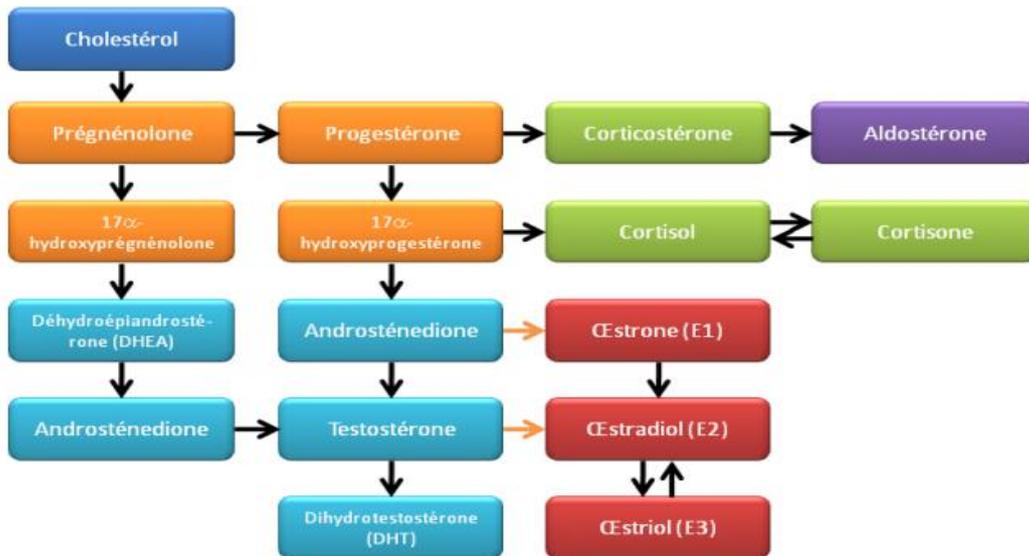
Figure 1 Représentation moléculaire schématique des 3 principaux œstrogènes humains

L'estradiol est 12 fois plus actif que l'estrone et 80 fois plus actif que l'estriol. L'estradiol est formé à partir du cholestérol, d'abord transformé en testostérone sous l'action de la LH (Hormone lutéinisante) puis transformée en estradiol par l'aromatase dont l'action dépend de la FSH (Hormone folliculostimulante) (Figure 2.).

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

L'estradiol est métabolisé par le foie par sulfatation ou glucuronidation et ensuite éliminé dans les urines.

La structure lipidique de l'estradiol ainsi que sa faible masse moléculaire (environ 272 Da) lui permettent de passer la membrane plasmique des cellules pour se lier à des récepteurs situés sur le noyau de la cellule.



Les rectangles oranges indiquent les hormones appartenant à la famille des progestagènes, les verts, celle des glucocorticoïdes, la violette, celle des minéralocorticoïdes, les bleus, celle des androgènes et les rouges, celle des œstrogènes. Les flèches oranges correspondent aux réactions catalysées par une aromatasé.

Figure 2 Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol¹⁴

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes (ER) α et β appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Si tous les tissus possèdent ces récepteurs, la représentation de ceux-ci et les actions sont différentes en fonction des tissus. Il existe également un autre type de récepteur situé sur la membrane cytoplasmique des cellules : GPER (G Protein–Coupled Estrogen Receptor) présent sur la plupart des cellules (Prossnitz & Arterburn, 2015; Revankar, 2005). Les ER α prédominent sur l'endomètre, le sein, le stroma ovarien. Les ER β sont présents dans les cellules de la granulosa, les spermatides et plusieurs autres tissus tels que l'os ou ceux présents dans le cerveau. Les récepteurs α ont plutôt un effet prolifératif sur les tissus et les récepteurs β plutôt un effet anti-prolifératif. Après absorption par le noyau du complexe Estrogène-Récepteur, cela déclenche des actions spécifiques sur la transcription de certains gènes qui sont observées après quelques minutes ou quelques heures (effets génomiques). Les œstrogènes peuvent aussi avoir des actions rapides au niveau membranaire qui sont encore mal connus, que ce soit à travers une liaison aux récepteurs α et β ou aux récepteurs membranaires. Ces actions non-génomiques concernent par exemple le système vasculaire ou l'activation de facteurs de croissance.

2.2 Actions principales des œstrogènes

2.2.1 Sur les organes génitaux

Les œstrogènes participent à stimuler la prolifération et le développement des cellules musculaire du myomètre, stimulent la contractilité utérine, modifient l'endomètre lors du cycle

¹⁴ Adélaïde Le Grand. Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein. Biochimie [q-bio.BM]. Université de Bretagne Sud, 2009. Français.

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

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

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

2.2.3 Sur les autres organes

Les estrogènes participent à l'augmentation de la vitesse de croissance en longueur des os puis à la soudure des cartilages de croissance et à l'arrêt de celle-ci. Ils permettent de stabiliser la masse osseuse et la minéralisation aussi bien chez les femelles que chez les mâles (Noirrit-Esclassan et al., 2021), facilitent la relaxation du muscle lisse artérielle, modifient la répartition des tissus adipeux et augmentent le HDL cholestérol. Ils ont aussi un effet trophique sur les tissus de la peau, des cheveux et de la muqueuse vésicale et, enfin, participent à l'équilibre glycémique chez les mâles et chez les femelles (Gregorio et al., 2021) (figure 3).

Ainsi la notion d'hormone "femelle" pour désigner l'estradiol est une simplification qui ne reflète pas la complexité de la réalité biologique. En effet, cette hormone joue aussi un rôle essentiel chez l'homme (Hammes & Levin, 2019) (Figure 3).

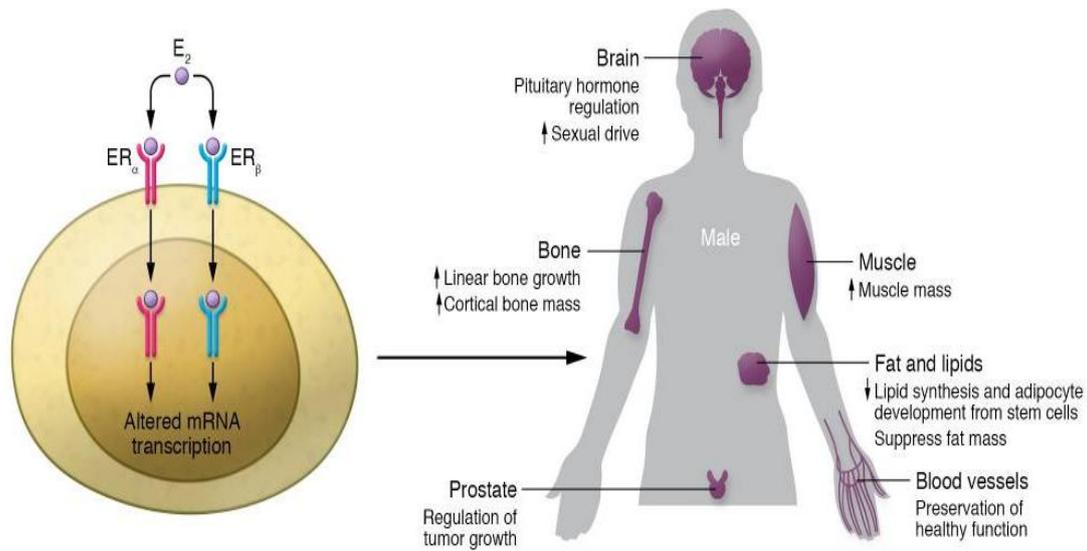


Figure 3 Les estrogènes agissent par les récepteurs $ER\alpha$ et $ER\beta$ de la membrane plasmique et de la membrane nucléaire chez l'homme au niveau de nombreux organes

2.3 Les isoflavones contenues dans le soja

Il existe une similarité de structure moléculaire entre les phyto-SERM et l'estradiol, ils ont la capacité de se lier aux récepteurs α et β comme on peut le visualiser sur la figure 4.

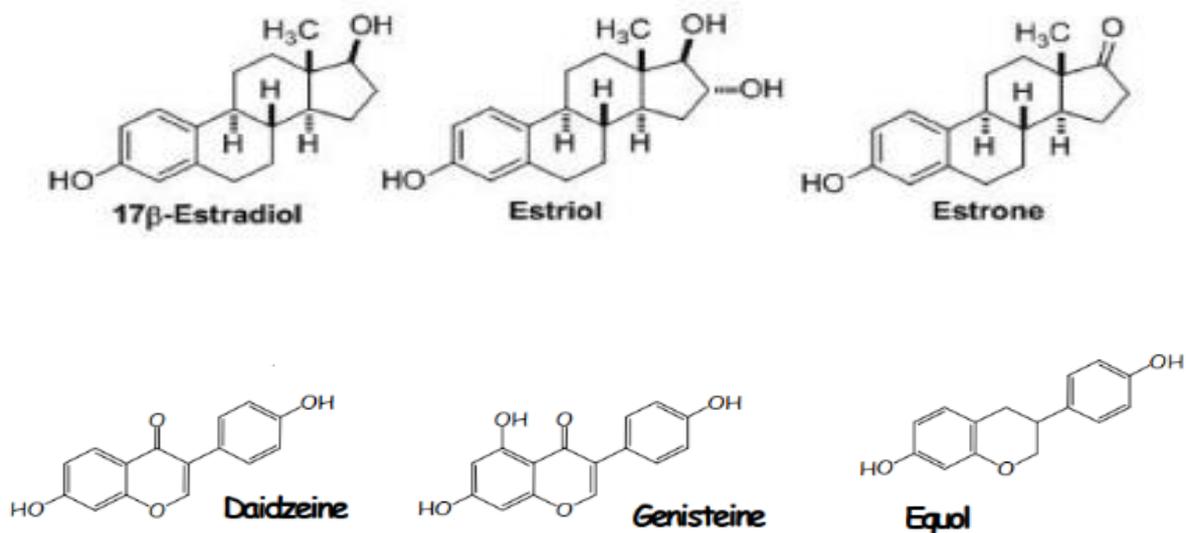


Figure 4 Représentation de la structure moléculaire des principaux estrogènes humains et des principales isoflavones du soja

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

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

2.4 Métabolisme des isoflavones contenus dans le soja

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

Le plus souvent, quand on parle d'isoflavones, on se réfère aux formes équivalentes aglycone. Ce sont ces isoflavones qui sont suspectées de perturber l'équilibre hormonal. En effet, elles présentent une structure proche d'une hormone : la β 17-oestradiol (figure 5, (HUBERT, 2006).

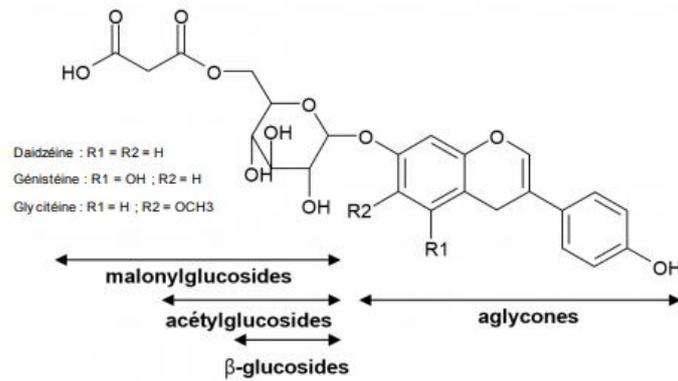


Figure 5 Structures des différentes formes d'isoflavones ¹⁵

Les isoflavones sont naturellement présentes dans les plantes sous formes majoritairement glycosylées, mais leur absorption par l'organisme se fait essentiellement sous forme aglycone après action des enzymes intestinales et du microbiote (figure 6). Pour pouvoir être absorbées il est nécessaire qu'il y ait une étape de déglycosylation (Day et al., 1998; K. D. Setchell et al., 2001). Celle-ci est complète car on ne retrouve aucune de ces molécules glycosylées dans le sang, l'urine ou les fèces. Les bactéries du microbiote intestinal jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des isoflavones (Gaya et al., 2016). Les enzymes entérocytaires, notamment la β glucosidase de la bordure en brosse et la lactase-phlorizin hydrolase, sont également importantes dans la transformation des formes glycosylées en forme aglycones (Day et al., 1998; Nemeth et al., 2003). Ce sont l'action de ces enzymes qui font que chez le nourrisson, dont le microbiote intestinal est très peu développé, les isoflavones passent la barrière intestinale. Pendant la digestion, la daidzéine peut être métabolisée en équol et la génistéine en p-éthyl phénol et tri hydroxy-benzène. Une différence, qui est potentiellement la plus pertinente d'un point de vue physiologique, est que seulement environ 20 à 30 % des non-Asiatiques sont considérés comme des producteurs d'équol tandis que 50 à 80 % des Asiatiques le sont (Sekikawa et al., 2019; Shor et al., 2012). Une hypothèse pour expliquer l'hétérogénéité de l'effet du soja retrouvée dans les études serait la présence ou non de bactéries intestinales capables de convertir la daidzéine en équol. Les producteurs d'équol seraient plus susceptibles de bénéficier d'une consommation de soja (K. D. R. Setchell et al., 2002).

Une étude a indiqué que la production d'équol est régulée sur le plan du développement et initialement liée à la composition de l'alimentation. Plus précisément, à la naissance, les nourrissons sont incapables de produire de l'équol, mais à l'âge de 3 ans, environ 25 % des nourrissons allaités et 50 % de ceux nourris au lait maternisé sont capables de produire de l'équol (Brown et al., 2014). En outre, la production d'équol d'un enfant est associée au statut de producteur d'équol de la mère (Wada et al., 2017). Enfin, une absorption jéjunale est en accord avec les cinétiques d'apparition après ingestion. Pour les isoflavones, le Tmax après ingestion se situe entre 4 et 6 heures. L'origine de la daidzéine colique qui est ensuite transformée en équol n'est pas complètement connue : une part peut provenir d'un

¹⁵ Cité par : LABAT Elodie. Le soja : influence de sa consommation sur la santé humaine et conséquences de l'expansion de sa culture au niveau mondial. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 29 novembre 2013. Université Toulouse II.

concerne les isoflavones, il en résulte que les formes majoritaires des composés circulants dans le plasma sont des formes glucuro-conjuguées et sulfo-conjuguées (entre 60 et 90 % de la fraction circulante (figure 7 et 8). Ce sont des formes d'élimination considérées comme inactives (Shelnutt et al., 2002; Y. Zhang et al., 2003). La molécule dont la conjugaison semble être la plus faible est l'équol ce qui pourrait expliquer son action prépondérante (K. D. R. Setchell et al., 2002).

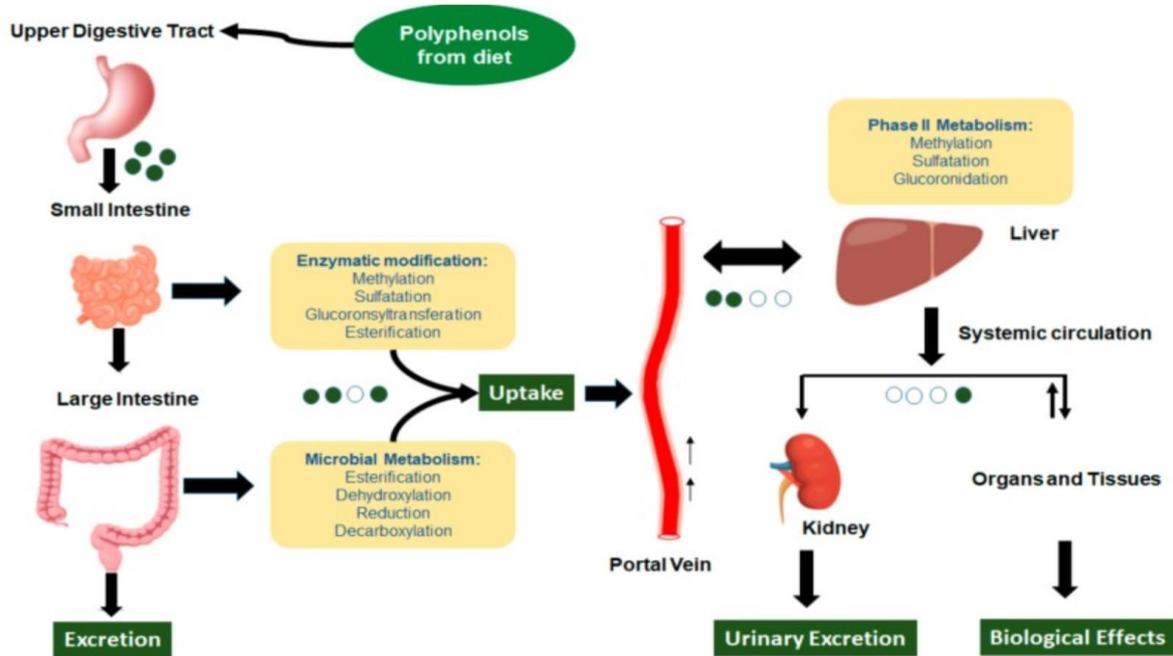


Figure 7 Représentation schématique de l'absorption et du métabolisme des polyphénols. Les points verts représentent les formes aglycones et les blancs leurs métabolites (Cipolletti et al., 2018)

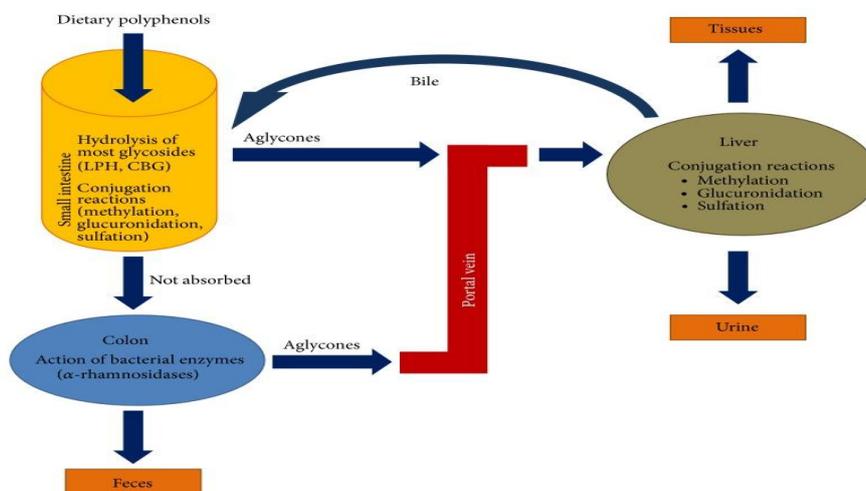


Figure 8 Représentation schématique des voies métaboliques des isoflavones du soja après ingestion

Les activités enzymatiques sont déterminées par le polymorphisme génétique spécifique à chaque individu et à chaque espèce. Elles peuvent également résulter d'une adaptation à long terme au régime alimentaire. Concernant ce dernier point, il a été montré que des femmes, sous différents régimes, présentaient des taux plasmatiques globalement différents pour une même prise (Adlercreutz et al., 1986) et il a également été montré que les taux d'équol excrétés par des non végétariens après une prise de soja sont proportionnellement plus élevés que ceux excrétés par des végétariens habitués à ce régime (K. D. R. Setchell & Cole, 2006). Il est fondamental de garder cette notion à l'esprit lors de la comparaison de populations ayant des habitudes alimentaires différentes et des régimes différents au sein même des populations. Le transit varie en fonction de l'âge des individus, de la nature plus ou moins riche du régime en fibres, de l'hydratation, de l'activité physique, de la prise de certains traitements, de la richesse et de l'état du microbiote intestinal la flore colique (considérations non-exhaustives). L'absorption des nutriments est hautement variable d'une molécule à l'autre, d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre. Il n'est donc pas surprenant que les premiers travaux rapportant des taux plasmatiques ou urinaires de phytoestrogènes aient mentionné des variations inter-individuelles majeures (Adlercreutz et al., 1982). Ainsi, les concentrations plasmatiques moyennes mesurées après une exposition chronique sont supérieures chez les Occidentaux à celles mesurées chez les Asiatiques pour une prise alimentaire comparable. Rares sont les études rapportant chez les Asiatiques des concentrations plasmatiques d'isoflavones supérieures à 1 $\mu\text{mol/L}$ alors que de nombreux travaux estiment que les concentrations plasmatiques des Occidentaux consommant du soja oscillent de 0,3 à 3,5 $\mu\text{mol/L}$. Par ailleurs, L'excrétion fécale des estrogènes représente 5 à 10% de l'excrétion totale des estrogènes dont 10 à 15% sous formes conjuguées. Il y a donc également un métabolisme des estrogènes dans le tractus intestinal (Adlercreutz & Järvenpää, 1982).

Liaison à des protéines

La fraction non conjuguée n'est pas libre dans le plasma. Ainsi, en plus des formes conjuguées, une fraction des isoflavones sera liée par des liaisons de faible énergie à des protéines plasmatiques, la plus importante étant l'albumine. Ce pool de molécules est en fait en équilibre avec un pool de molécules libres dans le plasma, il reste de ce fait vraisemblablement assez constant. En outre, les isoflavones peuvent être transportées dans le sang par la Sex hormon binding globulin (SHBG). Cette glycoprotéine hépatique lie originellement l'estradiol avec une forte affinité, et la testostérone avec une affinité encore plus forte (deux fois plus forte à celle mesurée avec l'estradiol. Cependant, si une liaison théorique existe entre les isoflavones et la SBGH, la très forte différence d'affinité de liaison comparée à l'estradiol et à la testostérone, nécessiterait une concentration importante en isoflavones pour modifier cet équilibre, ce qui semble peu plausible dans le cadre d'une consommation alimentaire (Milligan et al., 1998).

Biodisponibilité au niveau cellulaire

La biodisponibilité cellulaire est difficile à prédire. Les concentrations de molécules libres à ce niveau sont fonction du débit sanguin et/ou lymphatique et de l'aptitude des

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

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

2.5 Conclusion

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

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

3. Avis de différentes instances

3.1 Instances françaises

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

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

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

3.1.1.1 Les données issues du rapport de 2005

Le rapport débute par un état des lieux sur la consommation de soja dans le monde et sur l'exposition aux isoflavones qu'elle entraîne. Devant des inquiétudes quant à un éventuel effet pseudo-estrogénique, l'agence essaie d'établir une dose à ne pas dépasser. Lors des expériences, les modèles issus des animaux ne métabolisent pas les isoflavones de la même manière que l'homme. Ainsi, pour une consommation équivalente, les concentrations sanguines qui en résultent ne sont pas les mêmes. Les taux circulants de l'ordre du micromole ne sont pas atteints avec les mêmes quantités ingérées rapportées au poids corporel chez l'Homme et chez l'animal de laboratoire. En règle générale, les quantités ingérées doivent être 10 fois supérieures au moins chez les rongeurs, par rapport à celles qui sont nécessaires chez l'Homme¹⁶. Ainsi, des concentrations plasmatiques de 0,2 à 5 µm sont observées chez l'Homme qui consomme des aliments à base de soja, pour des quantités ingérées d'isoflavones de 5 à 150 mg/j (soit 0,1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour (mg/kg pc/j)). Pour atteindre des concentrations similaires chez le rat, il faut des expositions de 10 à 20 mg/kg pc/j. La transformation de la daidzéine en équol chez les animaux de laboratoire n'explique pas à elle seule la différence entre l'Homme et l'animal. En effet, si l'on tient compte des isoflavones et de l'équol, la somme des concentrations chez l'animal soumis à 0,1 à 3 mg/kg pc/j reste toujours inférieure à celle mesurée chez l'Homme pour la même prise. Pour finir, il est important de rappeler qu'il faut tenir compte de ces concentrations plasmatiques dans l'interprétation des données obtenues *in vitro*. En effet, ces tests peuvent permettre la mise en œuvre de concentrations de phyto-estrogènes allant du picomolaire au millimolaire. Toutefois, les concentrations supérieures à 10 µmol/L sont extra-physiologiques si l'on raisonne sur une

¹⁶ Est repris dans ce point issu du rapport de l'Afssa sa terminologie "Homme" pour les hommes et les femmes

prise d'isoflavones alimentaires, et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour étudier les effets possibles d'une exposition de l'Homme par voie alimentaire. Par ailleurs, à partir de la concentration du millimolaire, la faible solubilité des polyphénols devient rédhibitoire et on observe souvent à ces concentrations des phénomènes aspécifiques liés à la précipitation des composés dans le milieu de culture.

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

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

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

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

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

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

Les phytoestrogènes ont en commun d'exercer des effets de type estrogénique, notamment chez les mammifères, cette action étant reliée à une parenté chimique structurale avec le 17β -estradiol. La présence du noyau biphénolique apparaît essentielle pour la liaison avec les récepteurs aux estrogènes. Utilisant la technique du profil d'expression de gènes, il semble que le 17β -estradiol, la génistéine et le diéthylstilbestrol modifient l'expression des mêmes 179 gènes dans l'utérus immature de la souris. La comparaison des effets bénéfiques ou néfastes des phytoestrogènes avec les estrogènes de « référence » a donc été un élément soit d'expérimentation (études comparatives), soit de réflexion, en regard des effets largement décrits dans la littérature avec ces estrogènes. Toutefois, les quelques différences de structure qui conduisent aux différents groupes d'isoflavones, modulent l'interaction avec ces récepteurs et, en conséquence, leur spécificité d'action. Dans ces conditions, et selon le phytoestrogène et la dose utilisée, des propriétés estrogéniques, anti-estrogéniques ou modulatrices de type SERMs sont rapportées, n'autorisant pas à établir un parallèle strict entre phytoestrogènes et estrogènes.

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

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

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

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

des phytoestrogènes est également décrit vis-à-vis de cancérigène mammaire : une exposition in utero et périnatale à des doses pharmacologiques de génistéine (jusqu'à 80 mg/kg de p.c.) entraîne une plus grande sensibilité de la progéniture au DMBA, un cancérigène également estrogénique. Cet effet est corrélé à la dose de génistéine reçue.

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

Une étude assez proche des exigences réglementaires

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

Interactions avec d'autres substances

Des interactions entre la génistéine et des composés estrogéniques et anti-estrogéniques sont décrites chez plusieurs espèces. Ju en 2002 montre que la génistéine, à raison de 1000 ppm, s'oppose aux effets inhibiteurs du tamoxifène (un anti-estrogène partiel) administré simultanément aux doses de 2,5 et 5 mg chez la souris nude implantée avec des cellules MCF-7, tumeurs mammaires d'origine humaine. Par ailleurs, et contrairement aux

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

Discussion

Il faut noter que les résultats de l'ensemble des études publiées sont globalement variables, parfois contradictoires, ne débouchant pas sur des conclusions claires et concernent majoritairement les isoflavones, génistéine et daidzéine. Pour Cotroneo (Cotroneo, 2001), bien que des doses pharmacologiques de génistéine produisent des effets de type estrogénique objectivables sur le tissu utérin du rat, l'évidence de tels effets à partir d'un régime alimentaire n'apparaît qu'à de fortes concentrations chez la ratte ovariectomisée (50-75 mg/kg/j). Ces faits conduisent les auteurs à écrire que « des doses physiologiques de génistéine apportées via l'alimentation ne produisent pas d'effet estrogénique significatif et seraient, dans ces conditions, dépourvues de toxicité ». Cet avis n'est pas partagé par le NCI (NCI, 1996) qui préconise des études de carcinogénicité avant l'initiation d'essais cliniques de longue durée. Cette position découle de l'absence de véritables études à caractère réglementaire et du fait que la génistéine induit des cassures de brins d'ADN sur des cellules humaines in vitro. La position de Lamartinière semble s'affranchir de la relation qui existe entre la dose ingérée et la concentration d'isoflavones circulants. En effet, des apports sensiblement supérieurs d'isoflavones sont nécessaires chez le rat pour atteindre des taux circulants identiques à ceux observés chez l'Homme pour des apports moindres. Le mécanisme qui sous-tend cette observation n'est pas totalement élucidé. La transformation de l'aglycone en ses métabolites peut en partie l'expliquer. De telles différences entre doses à administrer chez l'animal et chez l'Homme afin d'atteindre des taux circulants sont classiques. Elles peuvent découler de différences cinétiques entre les espèces (biodisponibilité, distribution, métabolisme). Néanmoins, si les données actuelles ne permettent pas de conclure clairement quant à un effet cancérigène *in vivo* des phytoestrogènes via une altération génétique, leur interaction

avec des molécules cancérigènes est clairement identifiée, en particulier avec les xénoestrogènes. Si l'effet peut varier selon la dose utilisée, plusieurs auteurs soulignent l'importance de la période d'exposition en phytoestrogènes et mettent en évidence la période in utero et néonatale comme une période critique dont les conséquences apparaissent à l'âge adulte. Divers travaux montrent que ces effets sont associés à une action sur la morphogenèse de la glande mammaire et sur l'expression des récepteurs hormonaux et des PKC, lesquels jouent un rôle important en cancérogenèse mammaire.

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

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

- Toxicité sur la fonction de reproduction et de développement

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

- Exposition in utero

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

- Exposition néonatale

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

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

- Exposition pubertaire

Malgré des doses élevées administrées à des rats (250-1000 mg/kg) de génistéine, aucun effet n'a été observé. Cependant chez des souris mâles des doses de 2,5-5 mg/kg conduisent à des hyperplasies des cellules de Leydig et augmentent le taux de fibroblastes interstitiels dans l'épididyme (Lee, 2004).

- Exposition âge adulte

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

- Exposition longue

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

- Chez les primates

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

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

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

- Chez l'Homme

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

Autres effets hormonaux

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1.2 Les limites du rapport de 2005

- Définies dans le rapport lui-même

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

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

La grande majorité des animaux utilisés dans les laboratoires sont des producteurs d'équol (rat, souris, porc, singes, hamster) et, même au sein de populations animales productrices d'équol différentes, il peut y avoir des variabilités d'effet importantes. Ainsi, des mots mêmes des auteurs de l'avis, cela constitue un sujet d'interrogation et doit conduire à pondérer l'extrapolation des données animales sur l'humain-e.

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

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

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

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

- Compléments sur les limites des modèles animaux

La Société canadienne de pédiatrie rappelle dans son avis que les données issues des études animales ne sont pas transposables aux humain-es. En effet, les temps et les taux d'exposition diffèrent, la période de développement *in utero* aussi. En outre, les rongeurs métabolisent les isoflavones très différemment des humain-es (Société canadienne de pédiatrie, 2009). Le développement *in utero* et pubertaire des rats et des humain-es sont différents notamment au niveau des hormones qui sont mises en jeu, cela est connu de longue date (Ojeda et al., 1980).

Les modèles animaux sont de plus en plus contestés, notamment car peu fiables. Il existe déjà une variation d'effets intra-espèce et force est de constater que la variation inter-espèces est encore plus importante. Des études ont été menées sur les différences d'actions de certaines molécules entre les humain-es et les animaux. Les tests animaux ont été une bonne prédiction avec une sensibilité de 0,52 (soit à peine mieux que le hasard) et une valeur prédictive positive de 0,31 (donc encore moins performantes). Ces différences se retrouvent aussi quand il s'agit de juger de la carcinogénicité d'un produit. Les modèles animaux ne sont pas très informatifs pour prédire la réponse humaine (C. Chen et al., 2024; Shanks et al., 2009).

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

Dans les différences notables entre les animaux et les êtres humain-es, notons cet exemple trivial mais révélateur. Les chiens peuvent mourir en mangeant du chocolat car le risque est mortel pour eux à partir de 20 mg/kg de théobromine. Cela correspond à 14,3 g/kg de chocolat au lait ou 3,8 g/kg de chocolat noir (Bates et al., 2015). Heureusement cette limite ne concerne pas les humain-es dont la dose létale 50 est de 1000 mg/kg de théobromine soit 715 g/kg de chocolat au lait et 190 g/kg de chocolat noir¹⁷.

Nous pouvons aussi prendre l'exemple de la vitamine D. La vitamine D2 s'est montrée plus efficace pour fournir les besoins chez les rats que la vitamine D3. Pour les singes c'est

¹⁷ Nebbieblog, [Theobromine Toxicity in Humans](#), 10 avril 2017

l'inverse (Trang et al., 1998). Pour les humains c'est plutôt la vitamine D3 en cas de doses espacées, sinon les deux formes apparaissent équivalentes en prise quotidienne. Par ailleurs, la vitamine D est reconnue comme perturbateur endocrinien, mais devant la proportion de personnes en France qui sont déficitaires en cette vitamine, l'Agence encourage à ne pas mettre cette notion en avant (Anses, 2022).

Le rapport de l'Afssa a été publié en 2005, aucune mise à jour complète des données n'a depuis été effectuée en France. L'Afssa a fusionné en 2010 avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail pour former l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). En 2016, l'Anses fait le point sur 3 périodes de la vie identifiées à risque : l'enfance, la grossesse et l'allaitement.

3.1.2 Avis de l'Anses

- Etude de l'alimentation totale infantile

Un point est fait sur la consommation d'isoflavones chez les enfants et les risques potentiels associés à cette consommation. Les effets bénéfiques ne sont pas abordés, cette évaluation ne portant que sur les risques. Si cette démarche est fréquente dans l'évaluation toxicologique, elle est surprenante pour une pratique clinique.

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

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

L'Afssa avait proposé une limite de consommation de 1 mg/kg pc/j pour l'ensemble des aglycones et des isoflavones et pour les coumestanes. Cependant, des effets sur la glande mammaire et sur les cycles sont observés chez des femmes pré-ménopausées consommant 0,75 mg/kg pc/j d'isoflavones aglycones. Cette limite pourrait donc être réévaluée. Il n'y a pas de dose toxique établie pour les isoflavones mais à titre indicatif le comité d'experts spécialisés

de l'Anses fixe de manière provisoire une marge d'exposition critique (MOS) à 300 pour la seule génistéine au regard d'une DMENO de 35 mg/kg pc/j.

La génistéine est largement détectée dans les préparations infantiles et dans les produits à base de soja, mais elle est quasiment absente du reste de l'alimentation. Ainsi, si la population infantile non-consommatrice de soja a une exposition alimentaire à la génistéine jugée tolérable (MOS comprises entre 2900 et 21000), un risque sanitaire ne peut être exclu chez les enfants consommateurs de soja avec une MOS = 40 en moyenne.

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

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

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

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

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

La SNPE 2 a été lancée en 2019. L'Anses a identifié 906 substances d'intérêt pouvant rentrer dans la catégorie des perturbateurs endocriniens. Parmi ces 906, l'Agence en a priorisé 16 qu'elle estime prioritaires. La daidzéine et la génistéine font partie des 906 substances. Cependant l'Agence ne les a pas retenues comme prioritaires. Il faut noter que d'après l'Anses "pour établir le caractère de perturbateur endocrinien des substances d'intérêt identifiées, une évaluation approfondie est indispensable"¹⁸. Les isoflavones du soja ne sont donc pas classées comme des perturbateurs endocriniens. De plus, considérer des composés du soja ne suffit pas à se positionner sur le soja entier comme aliment.

¹⁸ Anses, Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens, 2021

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

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

Dans son avis du 18 janvier 2022 relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes¹⁹, le Haut Conseil préconise d'éviter pendant la grossesse la consommation de produits contenant des phytoestrogènes, comme le soja, sur un principe de précaution issu du rapport de 2005. Cependant, il indique également p23 : Le seuil limite de sécurité des phytoestrogènes ayant été défini sur la base de données anciennes, le HCSP recommande la mise à jour par l'Anses du rapport de l'AFSSA.

3.2 Avis internationaux

3.2.1 États-Unis

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

Cette agence nationale conclut que le risque d'effets indésirables sur le développement des nourrissons qui consomment des préparations pour nourrissons à base de soja est minime²⁰ (McCarver et al., 2011).

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

Cette instance est sous la direction du National Institutes of Health (NIH). Il s'agit de l'agence principale de recherche sur les différents systèmes de soins et des produits généralement non considérés par la médecine telle que la consommation de soja et son impact sur la santé dont l'avis a été mis à jour en décembre 2020²¹. Il est fait état que si le soja fait régulièrement parler de lui pour ses effets bénéfiques (symptômes de la ménopause, santé osseuse, pression artérielle, cholestérol, etc.) ceux-ci restent toujours incertains. Leur avis quant à la consommation de soja est que c'est un aliment sain. Il indique qu'il est possible que les personnes ne consommant pas assez d'iode pourraient voir leur fonction thyroïdienne altérée. L'agence considère que les femmes avec un cancer du sein peuvent consommer du soja. Il est cependant conseillé aux femmes enceintes et allaitantes d'avoir une consommation de soja qui ne dépasse pas celle d'une alimentation diversifiée.

¹⁹ Haut Conseil de la santé publique (HCSP), Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes, 18 janvier 2022

²⁰ Echelle de préoccupation de l'agence : Préoccupation sérieuse > Préoccupante > Préoccupation mineure > préoccupation minime > préoccupation négligeable

²¹ U.S. Department of Health and Human Services, National center for complementary and integrative health, Soy

3.2.1.3 Avis de la société de pédiatrie américaine

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

3.2.1.4 Avis de l'American Institute for Cancer Research

La consommation de soja ne présente pas de risque pour les personnes ayant eu un cancer du sein. Certaines données suggèrent même un risque diminué de récurrence. Le facteur protecteur du soja dépend sans doute de facteurs génétiques, du microbiote et de l'alimentation en général²² (avis du 8 avril 2021).

De nombreux mythes sont associés au soja alors qu'une consommation régulière est plutôt bonne pour la santé. Sa consommation n'augmente pas le risque de cancer du sein ou de la prostate. Il est cependant tout à fait possible d'avoir une alimentation équilibrée sans consommer de soja²³ (avis du 19 février 2019).

3.2.2 Royaume-Uni

3.2.2.1 Avis du National Health Service²⁴

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

3.2.2.2 Avis de la British Dietetic Association²⁵

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

²² American Institute for Cancer Research, [Soy: Intake Does Not Increase Risk for Breast Cancer Survivors](#), avril 2021

²³ American Institute for Cancer Research, [Soy and Cancer: Myths and Misconceptions](#), 19 février 2019

²⁴ National Health Service (NHS), [Breastfeeding and bottle feeding advice](#), Types of formula, octobre 2019

²⁵ British Dietetic Association, [Soya foods: Food Fact Sheet](#)

ménopause, sur certains cancers dont le cancer du sein, la santé osseuse. La consommation de soja ne modifie pas le taux des hormones masculines ni la fonction thyroïdienne.

3.2.3 Canada

3.2.3.1 Avis de la société canadienne du cancer²⁶

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

3.2.3.2 Avis de la société canadienne de pédiatrie²⁷

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

3.2.3.3 Grossesse et diversification

L'agence de santé publique du Canada a édité un guide pour une grossesse en santé²⁸. La consommation de tofu est conseillée comme étant une bonne source de fer. Aucune mise en garde concernant le soja. Il est également conseillé comme source de fer pour les enfants de plus de 6 mois. Là encore aucune restriction sur le soja n'est retrouvée²⁹.

L'association Allergies Québec, organisme sans but lucratif, a pour mission de promouvoir la sécurité et améliorer la qualité des personnes qui ont une allergie alimentaire. Elle préconise d'introduire le soja dès la diversification pour diminuer le risque de développer une allergie³⁰.

3.2.4 Australie

Le ministère de la santé et du vieillissement établit les directives diététiques australiennes. La dernière version date de 2013³¹. Concernant le soja il est indiqué : "Des

²⁶ Société canadienne du cancer, [Bien manger après un cancer du sein](#)

²⁷ "Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons." *Paediatrics & Child Health* vol. 14,2 (2009): 114–118.

²⁸ <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/health-promotion/healthy-pregnancy/guide-grossesse-sante.pdf>

²⁹ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/guide-alimentaire-canadien/ressources/nutrition-nourrisson/nutrition-nourrisson-terme-sante-recommandations-naissance-six-mois/6-24-mois.html>

³⁰ <https://allergies-alimentaires.org/wp-content/uploads/2024/04/Allergies-quebec-guide-d-introduction-des-allergenes-chez-les-nourrissons-avril-2024-3.pdf>

³¹ Australian Government, [Australian Dietary Guidelines](#), 2013

preuves récentes confirment un effet protecteur de la consommation de légumineuses, et en particulier d'aliments à base de soja, contre plusieurs facteurs de risque et maladies. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les quantités de légumineuses/de haricots nécessaires pour produire des bénéfices pour la santé, l'efficacité à long terme et l'effet relatif des aliments à base de légumineuses, y compris des aliments à base de soja eux-mêmes, par opposition aux composants alimentaires tels que les isoflavones." Il n'est fait aucune mention d'une limitation sur le soja. Le soja fait partie des aliments à intégrer en premier dans la diversification alimentaire³². Il encourage la consommation de légumineuses dont le soja³³.

3.2.5 Belgique^{34 35}

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

3.2.6 Conseil nordique de nutrition

Le Nordic nutrition a publié une mise à jour de ses recommandations en 2023³⁶. Quelles sont les informations concernant le soja ?

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

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

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

³² Australian Government, [Healthy eating for infants, children and teenagers](#)

³³ Australian Government, [About the Australian Dietary Guidelines](#)

³⁴ <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/soja/isoflavones/phyto-oestrogenes>

³⁵ <https://www.cancer.be/le-cancer/risque-non-d-montr/alimentation-et-cancer/alimentation-et-pr-vention-du-cancer-mythes-et-r>

³⁶ <https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf>

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

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

3.2.6.1 Danemark

Le site de la Danish Veterinary and Food Administration indique³⁷ :

- Position soja Danemark avant 3 ans³⁸ :
- Boisson au soja
 - La boisson au soja a à peu près la même teneur en protéines que le lait de vache, mais une teneur naturelle plus faible en vitamines et minéraux. Le soja est riche en isoflavones, qui sont des substances ayant de faibles effets semblables à ceux des estrogènes. Il existe une incertitude quant aux effets à court et à long terme d'une consommation élevée de ces substances pendant la petite enfance, tant chez les garçons que chez les filles.
 - La boisson au soja peut être consommée au plus tôt à partir de 2 ans, à condition que l'enfant ait une alimentation variée et grandisse normalement. On peut cependant l'inclure en petite quantité dans la cuisine dès l'âge de 1 an.
 - Certains types de boissons au soja contiennent du calcium et contiennent autant de calcium que le lait de vache – cela peut être lu sur la déclaration du produit.

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

On retrouve également :

³⁷ <https://en.foedevarestyrelsen.dk/food>

³⁸ <https://foedevarestyrelsen.dk/kost-og-foedevareer/alt-om-mad/de-officielle-kostraad/kostraad-til-dig/0-2-aar/saerlige-raad-om-mad-og-tilskud-til-spaed-og-smaaboern>

- “Préparation pour nourrissons à base de soja³⁹
 - Si l’enfant ne reçoit pas de lait maternel, il doit recevoir un substitut du lait maternel. Le substitut du lait maternel contient tous les nutriments dont le bébé a besoin et les produits sont composés de manière à être nutritionnellement optimaux pour le bébé et à ressembler le plus possible au lait maternel.
 - Les parents qui ne souhaitent pas donner à leur enfant une préparation à base de protéines d’origine animale peuvent choisir d’utiliser une préparation à base de protéines de soja (isolats de protéines de soja). Ce produit est la seule alternative adéquate aux préparations pour nourrissons à base de protéines de lait. Vous ne pouvez pas utiliser de boissons à base de plantes telles que la boisson au soja, la boisson au riz, la boisson à l’avoine ou la boisson aux amandes (également appelées « lait d’avoine, lait de soja, lait d’amande ou lait de riz ») comme alternative au substitut du lait maternel.
 - Les préparations pour nourrissons à base de soja peuvent également constituer une alternative au lait pour les jeunes enfants de plus d’un an.”

3.2.6.2 Suède

La Swedish food agency a édité plusieurs guides alimentaires qui incluent le soja⁴⁰.

Guide pour les enfants entre 1 et 2 ans⁴¹ :

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

³⁹ <https://foedevarestyrelsen.dk/kost-og-foedevarer/alt-om-mad/de-officielle-kostraad/kostraad-til-dig/vegetarer-og-veganere/vegetarisk-og-vegansk-kost-til-boern-under-2-aar>

⁴⁰ <https://www.livsmedelsverket.se/en/food-habits-health-and-environment/dietary-guidelines/babies-and-children/good-food-for-children—1-and-2-years>

⁴¹ <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/bra-mat-for-barn/good-food-for-children-1-2-years.pdf>

Nous n'avons pas trouvé de recommandations spécifiques concernant le soja pour les femmes enceintes⁴² ni pour les enfants avant 1 an⁴³.

3.2.6.3 Finlande

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

- Eating together - food recommendations for families with children⁴⁴

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

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

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

p 101 : Régime végétalien pour les nourrissons

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

et :

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

⁴² <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/rad-om-mat-till-dig-som-ar-gravid/advice-about-food-for-you-who-are-pregnant.pdf>

⁴³ <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/andra-sprak/bra-mat-for-spadbarn/good-food-for-infants-under-one-year-livsmedelsverket.pdf>

⁴⁴ https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137770/URN_ISBN_978-952-343-264-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- Health and joy from food – meal recommendations for early childhood education and care⁴⁵

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

3.2.6.4 Islande

- Diet and pregnancy Information for women of child-bearing age⁴⁶
 - Le soja est conseillé aux femmes enceintes pour sa richesse en folate
 - Il est aussi indiqué que les boissons à base de soja peuvent être riches en calcium
 - Aucune recommandation de se limiter
- Nutrition – recommendations from the Directorate of Health
 - Nutrition of infants (0-12 months)⁴⁷
 - Advice on infant nutrition⁴⁸ => aucune mention du soja.

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

3.2.7 Allemagne

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

⁴⁵ https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135969/URN_ISBN_978-952-343-033-4.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁴⁶

https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5Tv32FoyUJKNsguAB6CI6o/eb804230182f5ea8cda0795cd34b16a7/ba_klingur_-_Matur_og_medganga-_enska.pdf

⁴⁷ [https://island.is/en/nutrition-recommendations/naering-ungbarna-\(0-12-manada\)](https://island.is/en/nutrition-recommendations/naering-ungbarna-(0-12-manada))

⁴⁸

https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/5H7fJ7b3UxIkFqCTXslAik/f5f03528dfc983570eb6640286f9c0d1/Dagfor_eldrar_Enska_allt_net.pdf

alimentation plus végétale à base d'aliments à base de soja⁴⁹. On peut noter que leur rapport sur le soja date de 2007. Sur d'autres pages de leur site, comme celle sur les légumineuses mise à jour en 2023, le soja est bien représenté et aucune précaution particulière n'est indiquée⁵⁰.

La Société allemande de nutrition, qui est responsable des recommandations diététiques officielles en Allemagne, recommande le soja comme bonne source de protéines. "Les bonnes sources de protéines sont la viande, le poisson, les produits laitiers et les œufs, ainsi que les légumineuses telles que le soja, les lentilles et les pois, et les produits céréaliers."⁵¹

Le Centre fédéral de nutrition, qui assure l'éducation nutritionnelle générale en Allemagne, mentionne les légumineuses, y compris le soja, comme des aliments sains et durables⁵².

3.2.8 Efsa (autorité européenne de sécurité alimentaire)

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

L'Efsa indique dans son rapport de 2014 que les préparations infantiles à base d'isolat de protéines de soja sont des sources de protéines sûres et appropriées pour les préparations pour nourrissons ainsi que les préparations de suite à base de protéines intactes (« Scientific Opinion on the Essential Composition of Infant and Follow-on Formulae », s. d.).

Elle a évalué la sécurité des isoflavones consommées sous forme de compléments alimentaires chez la femme ménopausée et a conclu à la sécurité de quantités atteignant 150 mg par jour d'isoflavones. Une étude systématique a été réalisée pour déterminer s'il existait une association entre la consommation d'isoflavones provenant de compléments alimentaires et les effets indésirables sur les trois organes cibles chez les femmes péri- et post-ménopausées. Les données humaines n'ont pas soutenu l'hypothèse d'un risque accru de cancer du sein dans les études d'observation, ni d'un effet sur la densité mammographique ou sur l'expression du marqueur de prolifération Ki-67 dans les études interventionnelles. Aucun effet n'a été trouvé sur l'épaisseur de l'endomètre et les changements histopathologiques dans l'utérus jusqu'à 30 mois de supplémentation avec 150 mg/jour d'isoflavones de soja. Après 60 mois, quelques changements histopathologiques non-malins ont été signalés. Les niveaux

⁴⁹ <https://www.bzfe.de/service/news/aktuelle-meldungen/news-archiv/meldungen-2023/juli/wie-gesund-sind-soja-lebensmittel/>

⁵⁰ <https://www.bzfe.de/lebensmittel/trendlebensmittel/huelsenfruechte/>

⁵¹ <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/>

⁵² <https://www.bzfe.de/service/news/aktuelle-meldungen/news-archiv/meldungen-2023/juli/wie-gesund-sind-soja-lebensmittel/>

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

3.3 Conclusion

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

En prenant les poids moyens des enfants en fonction de l'âge et la concentration en moyenne des aliments à base de soja et les recommandations les plus précautionneuses, nous obtenons les correspondances regroupées dans le tableau 9.

Tableau 9 Estimation des portions de différents aliments à base de soja pouvant être consommées afin de respecter les recommandations françaises en fonction de l'âge

	3 ans	6 ans	11 ans	16 ans	18 ans
Poids moyen ⁵³ (kg)	14	20,5	36	54	56
Limite de précaution d'isoflavone correspondante (mg/jour)	14	20,5	36	54	56
Tofu ⁵¹ (g)	47	69	122	183	190
Steak/galette/burger au soja ⁵⁴ (g)	38	56	98	146	152
Yaourt de soja (g)	42	62	109	163	169
Lait de soja ⁵¹ (mL)	102	150	263	394	409
Crème fraîche au soja ⁵¹ (mL)	110	161	283	425	441
Dessert au soja ⁵¹ (g)	108	158	277	415	431

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

L'approche *in vitro* ne correspond pas à la complexité d'une consommation alimentaire. Au sein de modèles animaux métabolisant les isoflavones en équol, les résultats diffèrent également. La voie parentérale ou la supplémentation en isoflavones sans tenir compte de la

⁵³ Valeurs obtenues d'après le carnet de santé en considérant la valeur moyenne de la courbe des filles qui est plus basse que celle des garçons.

⁵⁴ Données issues des mesures faites par Sojaxe. <https://www.sojaxe.com/wp-content/uploads/2024/02/8PAGESsojaxadoublepagesBD-6.pdf>

variété du bol alimentaire n'est pas non plus un bon reflet. L'approche toxicologique ne semble pas adaptée à cet aliment. Force est de constater la difficulté de transposer les situations observées chez les animaux non-humains. Il apparaît important de faire un point sur l'état de nos connaissances en se basant exclusivement sur des études chez les humain-es.

4. Les études chez l'humain·e

4.1 La consommation de soja par les prépubères

4.1.1 In utero

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

4.1.2 Nourrissons

4.1.2.1 Allaitement

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

4.1.2.2 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 (K. D. 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 ≥ 15 ans : 1,28 [1,06-1,56]). La significativité n'est que pour un âge tardif. D'autres facteurs sont associés à ce phénomène : les ménarches précoces (≤ 10 ou 11 ans) étaient associées au fait d'avoir un faible poids de naissance, d'avoir eu une mère adolescente, d'être le premier né et à des expositions prénatales maternelles spécifiques : tabagisme, DES (diéthylstilbestrol), diabète avant la grossesse et trouble hypertensif lié à la grossesse. Les expositions prénatales les plus fortement associées à des ménarches très précoces (≤ 10 ans) étaient le DES (1,56 IC 95 % = 1,24-1,96), le diabète maternel avant la grossesse (2,24 [1,37-3,68]) et les troubles hypertensifs liés à la grossesse (1,45 [1,18-1,79]) (D'Aloisio 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^{er} 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 10 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 ¹	1 (3,4)	1:0	4 (6,7)	4:0	0,54
Puberté précoce ²	2 (6,9)	0:2	2 (3,3)	2:0	0,45
Adrénarchie précoce ³	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 (J.-R. 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 humains. 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 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^e siècle. Plusieurs études épidémiologiques semblent indiquer que les isoflavones ont un effet protecteur sur plusieurs maladies chroniques comme les maladies coronariennes et les cancers de l'endomètre, du sein et de la prostate. Par ailleurs, il n'y a pas d'études concluantes sur des effets négatifs du soja. Elle indique qu'il n'y a pas d'indication particulière à préconiser les PI à base de soja en dehors des enfants avec une galactosémie congénitale ou une intolérance au lactose congénitale ou une préférence philosophique (Bhatia 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).

4.1.3 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).

4.2 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^e jour, une communauté majoritairement végétarienne consommant régulièrement des aliments au soja) a montré que la consommation de soja n'était pas liée à l'âge de survenue des premières règles (12,5 ans en moyenne dans cette étude). La consommation moyenne d'aliments au soja chez ces adolescentes était de 12,9 portions par semaine (Segovia-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-es, 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).

4.3 La consommation de soja par les femmes

4.3.1 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 11 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 ^a
Cesarean section, n (%)	14 (41.2)	14 (41.2)	1.00 ^b
Need to insulin therapy after intervention, n (%)	2 (5.9)	2 (5.9)	1.00 ^b
Preeclampsia, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 ^b
Polyhydramnios, n (%)	1 (2.9)	0 (0.0)	.31 ^b
Maternal hospitalization, n (%)	4 (11.8)	3 (8.8)	.69 ^b
Preterm delivery, n (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	.55 ^b
Macrosomia >4000 g, n (%)	5 (14.7)	3 (8.8)	.45 ^b
Gestational age (wk)	38.8 ± 1.1	39.2 ± 1.5	.17
Newborns' weight (g)	3395.3 ± 410.1	3252.7 ± 508.9	.20
Newborn length (cm)	50.7 ± 1.6	50.6 ± 2.4	.90
Newborn head circumference (cm)	35.6 ± 1.7	35.4 ± 1.7	.51
1-min Apgar score	8.9 ± 0.1	8.9 ± 0.2	.56
5-min Apgar score	9.9 ± 0.1	9.9 ± 0.2	.56
Newborn hyperbilirubinemia, n (%)	11 (32.4)	3 (8.8)	.01 ^b
Newborn hospitalization, n (%)	7 (20.6)	1 (2.9)	.02 ^b
Newborn hypoglycemia, n (%)	1 (2.9)	3 (8.8)	.30 ^b

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

4.3.2 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 (≥ 40 mg/jour) en isoflavones (12 % de ce groupe de femmes), la probabilité à vie ajustée de donner naissance à un enfant vivant était réduite d'environ 3 % (IC 95 % : 0-7) par rapport aux femmes ayant un apport faible (< 10 mg/jour). Aucune relation n'a été trouvée entre l'apport en isoflavones et la parité ou l'âge au premier accouchement chez les femmes mères. Une relation inverse a été trouvée entre l'apport en isoflavones et le risque de nulliparité avec un risque plus élevé de 13 % (IC 95 % : 2-26) de ne jamais avoir été enceinte chez les femmes ayant un apport élevé (≥ 40 mg/jour) en isoflavones. Cependant les intervalles de confiance ne permettent pas de conclure. De plus, les auteurs n'ont pas pu établir si les femmes qui n'ont pas eu d'enfant en désiraient (Jacobsen 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).

4.3.3 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 (β : 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).

4.3.4 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).

4.3.5 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).

4.3.6 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.

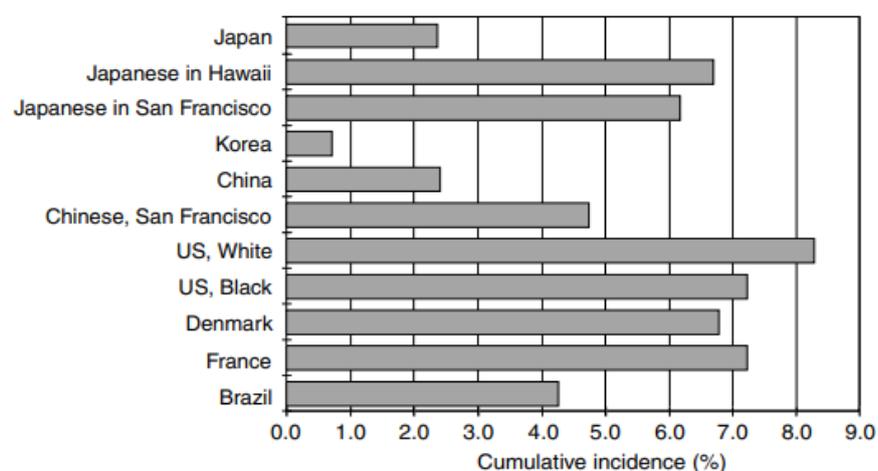


Figure 9 Incidence cumulative des cancers du sein dans le monde

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 estrogènes ou un traitement par tamoxifène (Shu, 2009).

L'académie de nutrition et de diététique américaine indique que les femmes japonaises, chinoises ou taïwanaises, qui consomment bien plus de soja que les occidentales, ont les taux les plus faibles de cancer du sein. D'autres études indiquent un impact bénéfique du soja dans les populations occidentales. Il apparaît tout de même que le bénéfice est plus important quand la consommation de soja a commencé dans l'enfance. Les récurrences de cancer apparaissent également moins fréquentes chez les consommatrices régulières de soja. Le soja apparaît sûr à la consommation, voire limiter les récurrences. Dans le cas le plus défavorable, il n'y a pas de bénéfice mais pas d'effet négatif (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 Fund⁵⁵.

4.3.7 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 œstrogènes 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

⁵⁵ World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research, [Breast cancer survivors](#)

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

4.3.8 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.

4.3.9 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 2014, 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).

4.3.10 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).

4.4 La consommation du soja chez les hommes

4.4.1 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).

4.4.2 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 β cependant non significative ($p=0,058$) (Ahlin et al., 2023).

4.5 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).

4.6 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).

4.7 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 (C. 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).

4.8 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).

4.9 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 ≥ 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).

4.10 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 (≤ 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).

4.11 Conclusion

Les différentes études menées chez les humain-es 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.

5. La culture du soja, l'environnement et l'impact sur les populations

5.1 Quelques rappels sur l'utilisation du soja

Le soja est utilisé sous trois formes : graines entières, huile (80 % pour usage alimentaire, le reste pour le biodiesel) et le tourteau (résidu de la graine obtenue après en avoir extrait une partie de l'huile et contenant des taux élevés de protéines). Une tonne de graines de soja permet d'obtenir environ 180 kg d'huile et 800 kg de tourteaux. 83 % de la production de graines de soja est utilisée pour obtenir de l'huile et des tourteaux après trituration. Parmi les 13 % de graines entières, 6 % seront destinées à l'alimentation humaine et elles seront consommées sous forme d'edamame, tofu, tempeh, lait, etc. Le tourteau est la partie la plus intéressante économiquement (figure 10). En effet, la qualité protéique du soja en fait un produit de choix pour fournir et alimenter les élevages. L'huile coproduite est revendue à un prix plus bas ce qui lui a permis de devenir la deuxième huile la plus utilisée par l'industrie (Fraanje & Garnet, 2020).

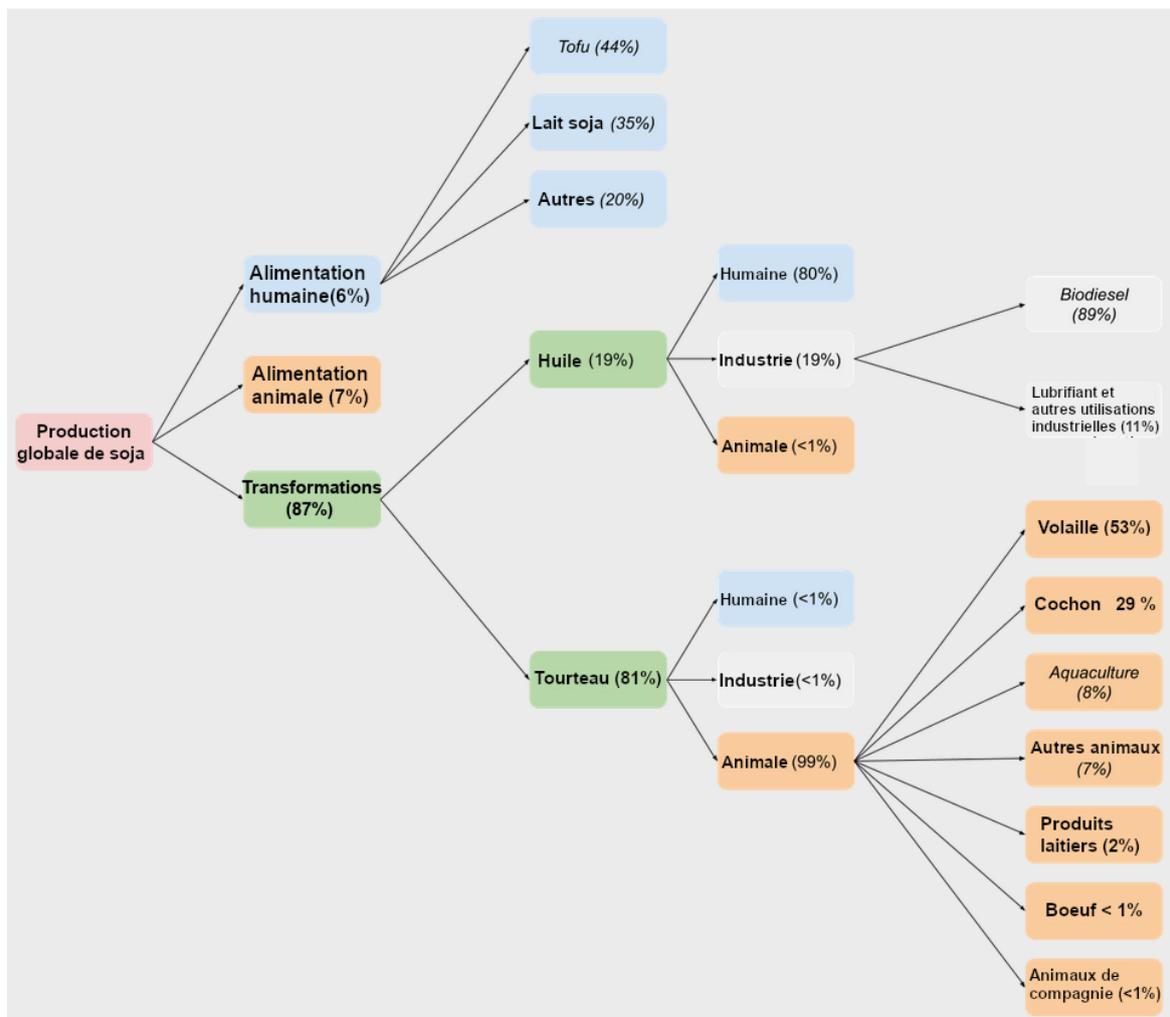


Figure 10 Les différentes orientations de la production de soja

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

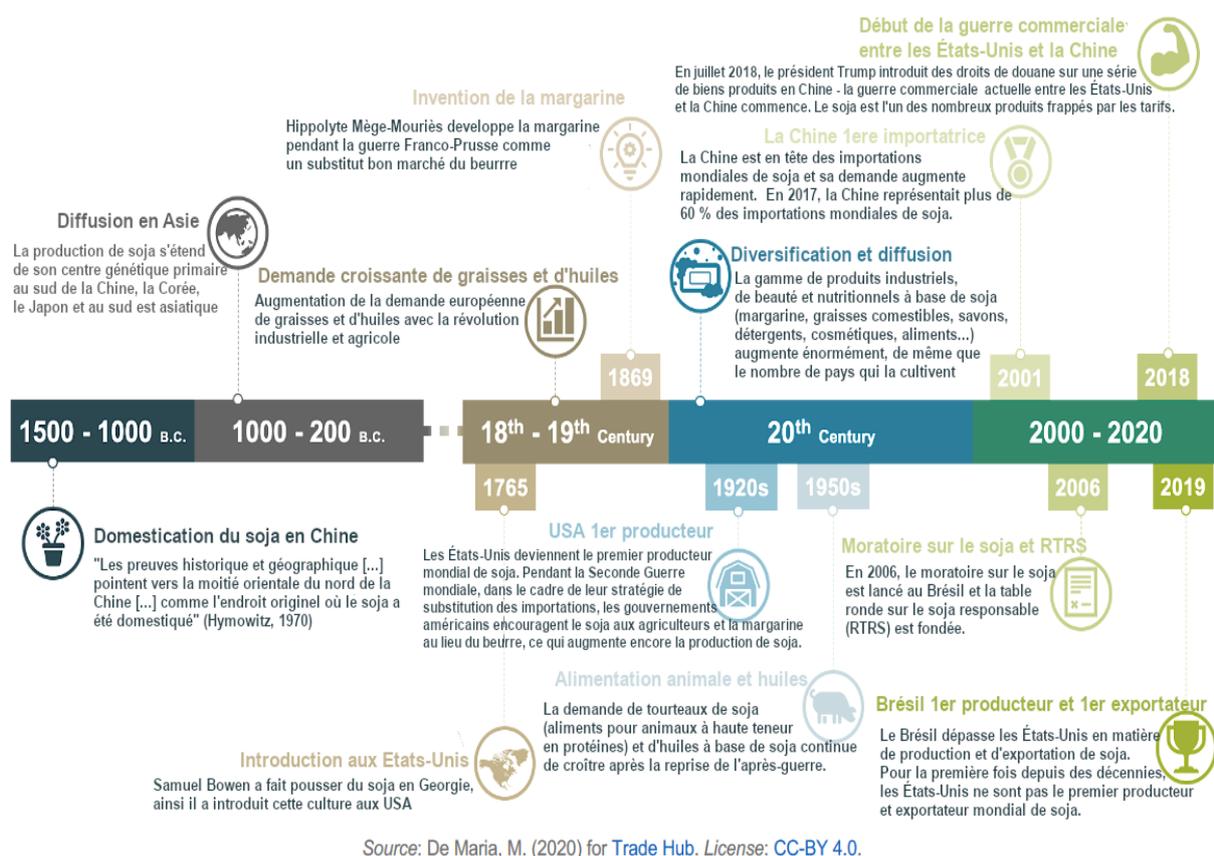


Figure 11 Évolution historique autour de la production du soja

Force est de constater que ce moratoire n'est pas suffisant pour lutter contre la déforestation. Depuis 1988, le gouvernement brésilien demande à l'Institut national de recherches spatiales (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais) de mesurer chaque année le taux de déforestation par le Projet de contrôle par satellite de la déforestation en Amazonie légale (Prodes). L'exploitation forestière s'est étendue sur 13 235 km² au cours de la période 2020-2021, la valeur la plus élevée depuis 2005-2006 (14 286 km²)⁵⁶. Les importations européennes y ont largement contribué. La Commission européenne a publié le 17 novembre 2021 une proposition de loi pour renforcer la lutte contre de la déforestation⁵⁷. La déforestation

⁵⁶ INPE, Observação da Terra, PRODES Amazônia, [Monitoramento do Desmatamento da Floresta Amazônica Brasileira por Satélite](#)

⁵⁷ Canopée, [Loi européenne anti-déforestation : un premier pas à consolider](#)

en Amérique du Sud est bien la conséquence de la consommation européenne. Mais quel est son moteur ?

5.2 Qui consomme du soja ?

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

Au niveau mondial, la production du soja est utilisée pour l'alimentation des humains, des animaux d'élevage et pour l'industrie (biocarburant). Les plus importants consommateurs de soja sont les animaux d'élevage qui utilisent 77% de la production (Fraanje & Garnet, 2020). Les plus importants consommateurs et consommatrices de soja (1 consommateur de soja sur 5, soit moins de 5 % des foyers français) consomment 32 kg d'aliments au soja par an, ce qui représente environ 615 g par semaine et moins de 90 g par jour ⁵⁸. En Europe, en moyenne, les consommateurs et consommatrices de viande en consomment 61 kg / an soit 1173 g / semaine et 167,6 g/jour à travers l'alimentation des animaux d'élevage consommés ⁵⁹.

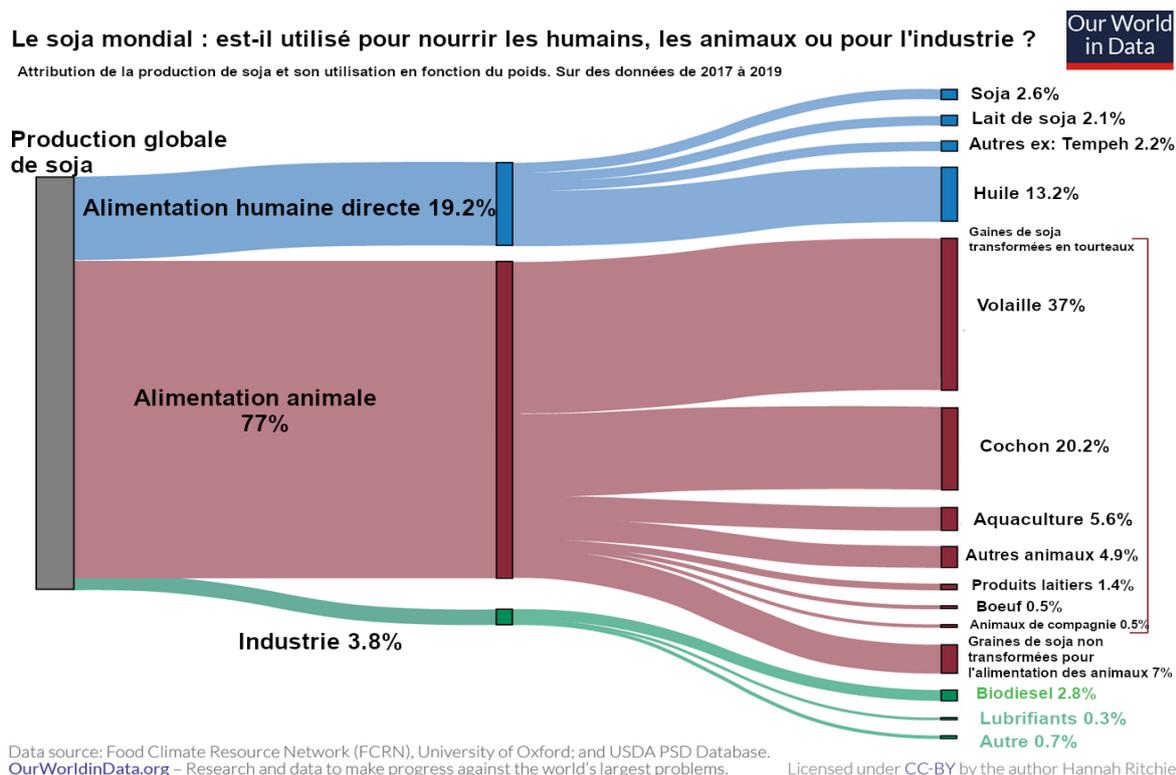


Figure 12 Utilisation de la production de soja : alimentation humaine directe, industrielle ou alimentation animale directe

⁵⁸ OCL, Les aliments au soja : consommation en France, qualités nutritionnelles et données scientifiques récentes sur la santé, 2016

⁵⁹ WWF, Hidden soy

La grande augmentation de la demande en soja est due à l'augmentation de la consommation de viande. La demande de l'élevage pour les protéines de soja est d'autant plus marquée au fur et à mesure du temps. Cela est notamment dû à l'augmentation de l'élevage de porc et de volaille ⁶⁰.

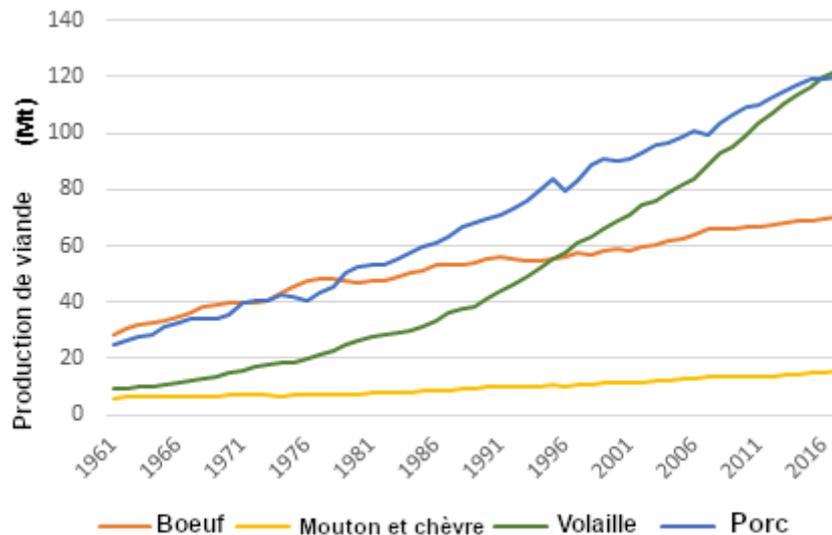


Figure 13 Évolution dans le temps de la production de viande en fonction de l'espèce

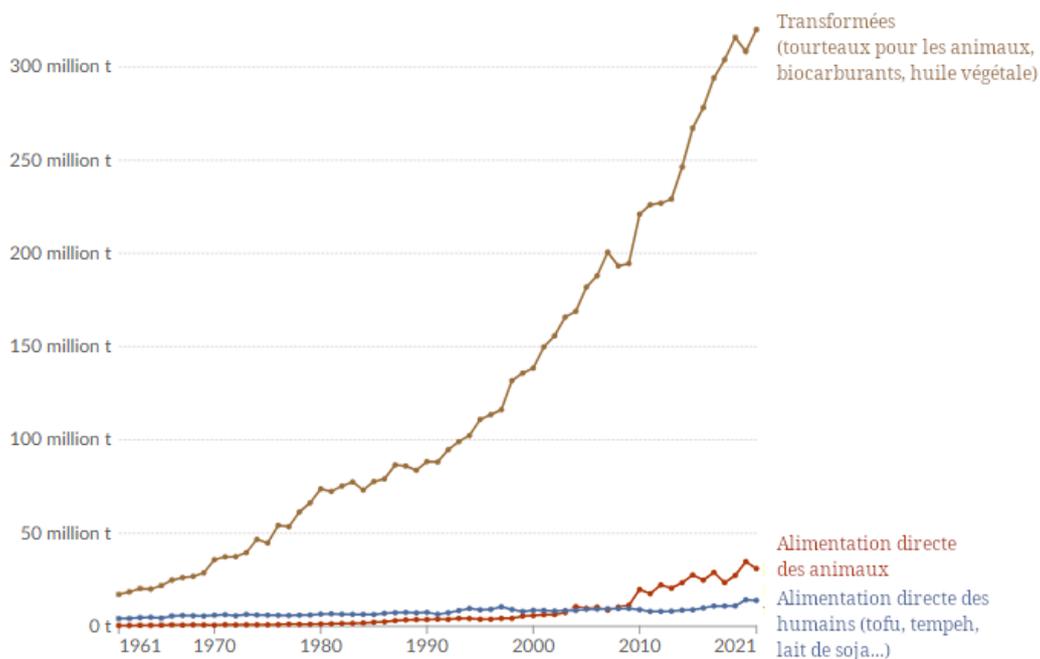


Figure 14 Utilisations de la production mondiale de graines de soja (Our world in data)

⁶⁰ Table debates, Soy: food, feed, and land use change, 30 janvier 2020

Pour répondre à cette demande, l'Union européenne importe chaque année 26 millions de tonnes de graines de soja (chiffre 2018) ⁶¹, ce qui en fait le deuxième importateur mondial derrière la Chine (environ 100 millions de tonnes par an). Au total, 87 % de ce soja importé sert à nourrir les animaux : la volaille (50 %), les porcs (24 %), les vaches laitières (16 %), les bovins allaitants (7 %) et les poissons (4 %). L'essentiel de cette production vient des États-Unis, du Brésil et d'Argentine, elle est génétiquement modifiée par transgénèse pour résister aux herbicides ou pour produire des toxines ⁶². Une étude menée en 2013 rapporte des différences notables en fonction du mode de culture aux États-Unis. Ainsi le soja génétiquement modifié comporte plus de résidus de glyphosate et apparaît moins riche en nutriments (Bøhn et al., 2014). Cependant, notons que la consommation de soja OGM ne comporte pas de risque connu sur la santé.

En France, les tourteaux de soja représentent une part importante de l'alimentation animale. Ainsi, ils fournissent 36% de l'alimentation des bovins laitiers et 29% de l'alimentation des volailles de chair ⁶³. Les vaches laitières et allaitantes étaient plus de 18 millions en 2020 ⁶⁴ et les volailles plus de 800 millions en 2018 ⁶⁵. Cela explique que malgré un pourcentage de la ration plus important pour les bovins laitiers que pour les volailles, ce sont ces dernières qui utilisent le plus de soja. Ainsi les importations de soja ont pris 193m²/an par habitant sur les terres sud-américaines de 2012 à 2021⁶⁶.

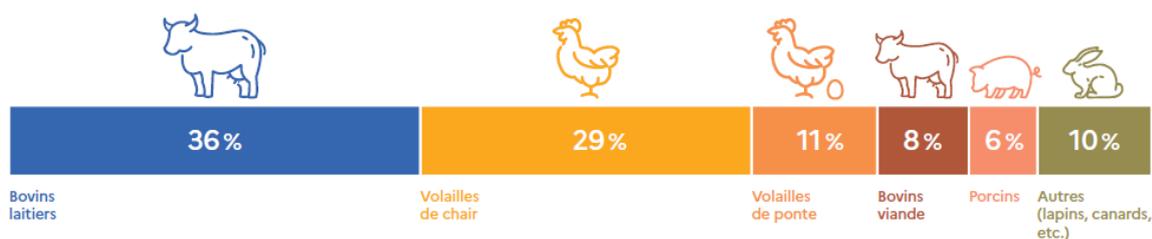


Figure 15 Part de la consommation de tourteaux de soja dans l'alimentation animale en France

5.3 D'où provient le soja ?

5.3.1 Amérique du Nord et Amérique du Sud

Les trois plus grands producteurs de soja (en poids et en superficie de production) sont les États-Unis, le Brésil et l'Argentine. Ainsi en 2018-2019, ces pays étaient conjointement responsables d'environ 82 % de la production mondiale de soja. La surface de terres utilisées pour la culture du soja en Amérique du Sud a été multipliée par plus de 200, passant de 0,26

⁶¹ European Commission, [Oilseeds and protein crops statistics](#)

⁶² Le Figaro, [Pourquoi la France est-elle si dépendante du soja brésilien ?](#), 20 septembre 2019

⁶³ Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, [Dossier de presse - La stratégie nationale protéines végétales](#), 1er décembre 2020

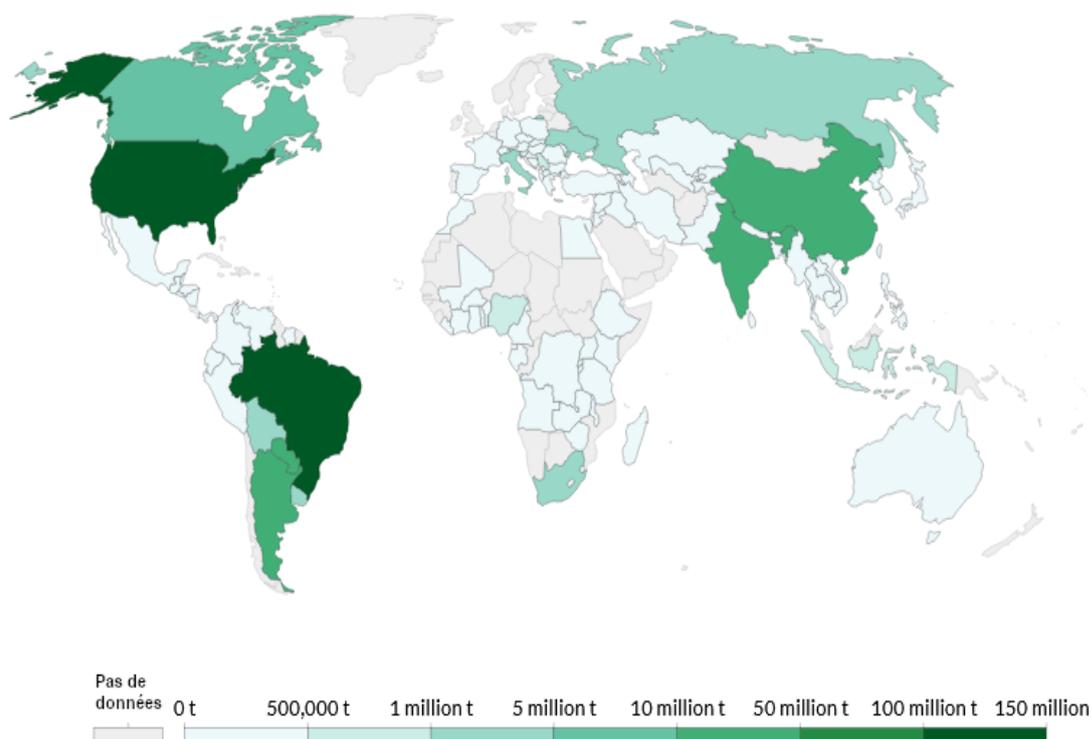
⁶⁴ Institut de l'élevage (IDELE), [Chiffres clés bovins 2020](#)

⁶⁵ Volaille française, [Rapport 2018 - chiffres clés](#)

⁶⁶ <https://www.deforestationimportee.ecologie.gouv.fr/produits-concernes/article/soja>

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

Production de graines de soja (en tonnes)



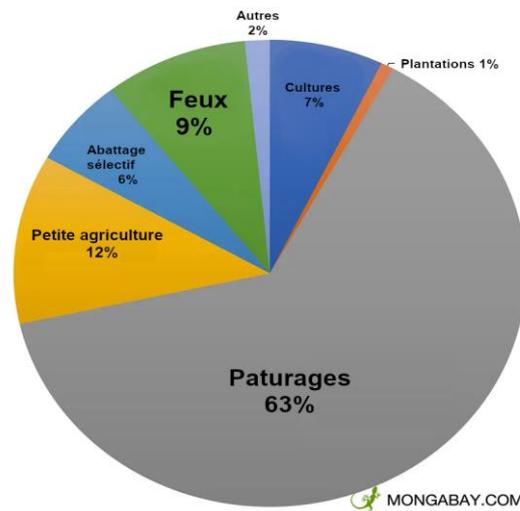
Source: UN Food and Agriculture Organization (FAO)

OurWorldInData.org/agricultural-production • CC BY

Figure 16 Quantité de soja produit par pays

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

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



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

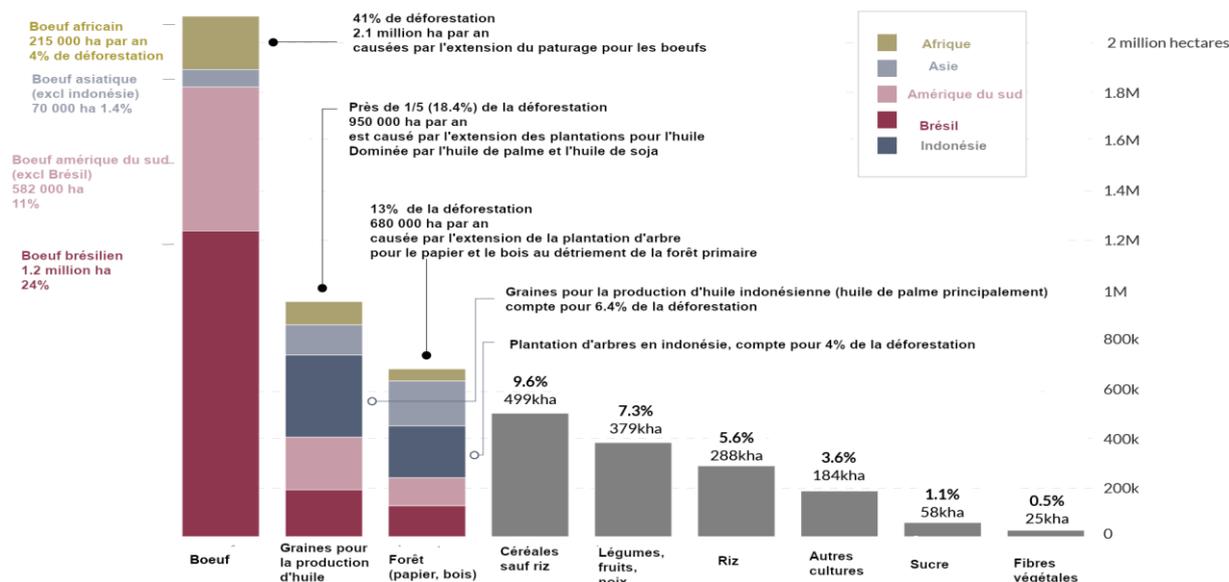
"Autres" : exploitation minière, urbanisation, construction de routes, perturbations naturelles

Figure 17 Moteurs de la déforestation de l'Amazonie brésilienne (2001-2013)

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

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

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



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

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

Licensed under CC-BY by the author Hannah Ritchie.

Figure 18 Moteurs de la déforestation de la forêt tropicale

Si tout cela a impact environnement important avec une pollution des milieux, une destruction de la biodiversité, une eutrophisation des rivières elle est aussi destructrice pour les habitants de ces terres qui se retrouve chasser de leur territoire et priver de leurs ressources (Carneiro Filho et al., 2020). On assiste à une véritable colonisation de ces territoires qui se fait par l'élevage et par le soja. Ce phénomène est directement lié à la forte demande en viande et en soja pour l'élevage au niveau européen.

Pour diminuer ses importations, la France a développé la culture du soja sur son territoire.

5.3.2 France

La France est le deuxième pays producteur de soja dans l'Union européenne après l'Italie. Les 13 000 agriculteurs et agricultrices français·es en ont produit 490 000 tonnes en 2020. Il s'agit d'une hausse de 14,3 % comparée à 2019. Le quart de la production est en agriculture biologique, la France est leader sur ce marché⁶⁷. La culture du soja en France s'est développée depuis les années 80, sa surface a augmentée pour atteindre 186 000 hectares en 2022 (figure 20). Son implantation a diminué en 2023 à 158 000 hectares.

⁶⁷ Terre-net, La culture du soja bio emménage dans les Hauts-de-France, 15 mai 2020



Figure 19 Surface agricole française en hectares pour la culture du soja 1983-2021 (source : SCEES)

Depuis 2014, les surfaces cultivées ont déjà été multipliées par 2,5. Près de 20 % de la production française est destinée à l'alimentation humaine, le reste est pour le bétail. La production se trouve majoritairement dans le Sud-ouest et l'Est de la France, mais elle se développe également dans Sud-Ouest (Nouvelle-Aquitaine, Occitanie), et dans l'Est (Bourgogne-Franche-Comté) (figure 21). La production a diminué en 2023, elle a été de 384 000 tonnes⁶⁸.

⁶⁸ <https://www.terresunivia.fr/cultures-et-utilisations/cultures/plantes-oleagineuses/soja>

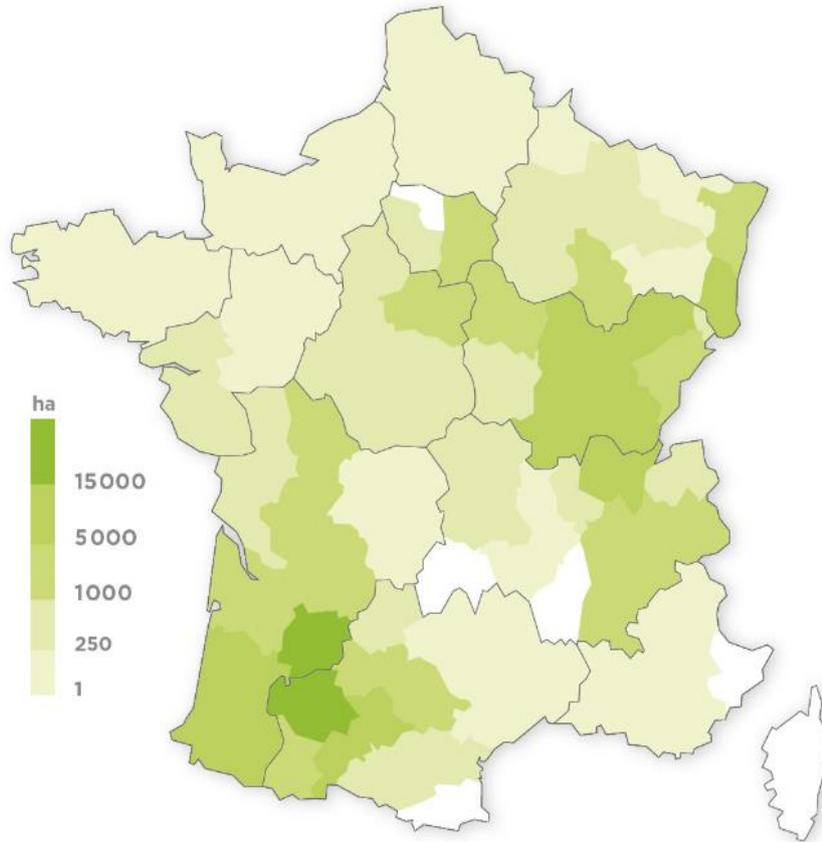


Figure 20 Répartition sur le territoire français de la culture du soja

Source : Terres Univia d'après FranceAgriMer (PAC 2023)

Cette augmentation de production est encore loin de permettre une autonomie de la France. Les importations françaises de soja ont cependant chuté de près de 40 % en 10 ans, à 2,4 Mt en 2018, sous forme d'huile ou de tourteaux ⁶⁹. Concernant l'origine des importations, 61% venaient du Brésil, 3% d'Argentine et 4% des États-Unis. Force est de constater que les importations de soja sont pour nourrir les animaux d'élevages (figure 22).

⁶⁹ Terre-net, La culture du soja a tout pour plaire, 10 janvier 2020

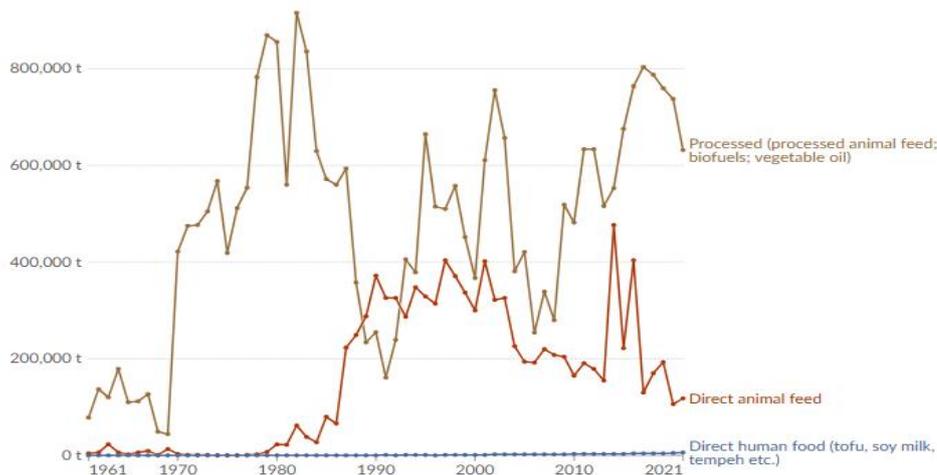


Figure 21 Utilisations du soja en France (production du soja moins les exportations, plus les importations)

Depuis 2008, la France a interdit la culture d'OGM à des fins commerciales ⁷⁰. La consommation directe de soja par les Français et les Françaises est issue du sol français. Le soja français est donc sans OGM, ainsi que tous les sojas issus de l'agriculture biologique ⁷¹. Les produits contenant plus de 0,9 % d'OGM doivent l'indiquer. En revanche, le fait que des animaux d'élevage aient été nourris au soja OGM n'a pas à être indiqué. Pour être indépendante et répondre à la demande de l'élevage, la France devrait cultiver une surface supplémentaire d'environ 800 000 ha ⁷².

5.4 Particularités de la culture du soja

Les cultures de soja consomment peu d'eau et ont l'avantage de fixer l'azote de l'air dans le sol. Ce phénomène est possible grâce à la relation symbiotique de son système racinaire avec les bactéries du sol fixatrices d'azote. Cela permet de réduire considérablement l'utilisation d'engrais azotés, qui sont source de pollution et d'émission de gaz à effet de serre. La culture du soja ne nécessite pas d'apports azotés supplémentaires et peut même permettre de réduire la quantité d'azote pour une culture du maïs qui suivrait celle du soja de 30 à 50 kg N/ha (soit environ $\frac{1}{3}$ des besoins du maïs). Le soja peut pousser sur des sols relativement pauvres et dépend moins des engrais que de nombreuses autres cultures : le taux d'application moyen mondial d'engrais azotés pour le soja est de 4 kg/t de rendement, contre 26 kg/t pour le blé et 18 kg/t pour le maïs.

Le soja est peu sujet aux maladies et permet de limiter l'emploi de produits à cet effet. Même pour un rendement élevé, le soja nécessite moins d'eau que le maïs et l'on peut diminuer momentanément les apports hydriques sans perdre en production ⁷³.

⁷⁰ Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, [La situation des OGM en France](#), 8 août 2018

⁷¹ [Règlement \(ce\) n° 834/2007 du conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques](#)

⁷² Chiffre obtenu au regard des importations de soja et du rendement à l'hectare sur le territoire.

⁷³ Terres Inovia, [Guide de culture du soja](#)

5.5 Conclusion

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

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>
- Adlercreutz, H., Fotsis, T., Bannwart, C., Hämäläinen, E., Bloigu, S., & Ollus, A. (1986). Urinary estrogen profile determination in young finnish vegetarian and omnivorous women. *Journal of Steroid Biochemistry*, *24*(1), 289-296. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(86\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0022-4731(86)90067-1)
- Adlercreutz, H., Fotsis, T., Heikkinen, R., Dwyer, J. T., Woods, M., Goldin, B. R., & Gorbach, S. L. (1982). Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in women with breast cancer. *Lancet (London, England)*, *2*(8311), 1295-1299. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)91507-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91507-0)
- Adlercreutz, H., & Järvenpää, P. (1982). Assay of estrogens in human feces. *Journal of Steroid Biochemistry*, *17*(6), 639-645. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(82\)90565-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(82)90565-9)
- Afssa. (2005). *Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
- 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>
- Anses. (2016, septembre). *Étude de l'alimentation totale infantile*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>
- ANSES. (2019). *AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes*.
- Anses. (2022). *NOTE d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'application au cholécalciférol (vitamine D3) des dispositions relatives aux substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne au titre de la loi n° 2020-105 du 10 février 2020 dite « loi AGECE »* (Appui scientifique et technique de l'Anses Nos. 2022-AST-0099; p. 20). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2022AST0099.pdf>
- 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>
- Aussenac, T., Lacombe, S., & Daydé, J. (1998). Quantification of isoflavones by capillary zone electrophoresis in soybean seeds : Effects of variety and environment. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(6 Suppl), 1480S-1485S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1480S>

- Badariotti, F., & Demange, S. (2022). *Position de l'ONAV relative à l'appréciation de la qualité nutritionnelle des protéines végétales* (p. 99). ONAV. <https://onav.fr/wp-content/uploads/2022/06/Position-de-IONAV-relative-a-lappréciation-de-la-qualite-nutritionnelle-des-protéines-vegetales.pdf>
- Bai, W., Wang, C., & Ren, C. (2014). Intakes of total and individual flavonoids by US adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *65*(1), 9-20. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.832170>
- 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>
- Bates, N., Rawson-Harris, P., & Edwards, N. (2015). Common questions in veterinary toxicology. *Journal of Small Animal Practice*, *56*(5), 298-306. <https://doi.org/10.1111/jsap.12343>
- Beck, V., Unterrieder, E., Krenn, L., Kubelka, W., & Jungbauer, A. (2003). Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *84*(2-3), 259-268. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00034-7](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00034-7)
- 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>
- Bennett, J. O., Yu, O., Heatherly, L. G., & Krishnan, H. B. (2004). Accumulation of genistein and daidzein, soybean isoflavones implicated in promoting human health, is significantly elevated by irrigation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *52*(25), 7574-7579. <https://doi.org/10.1021/jf049133k>
- 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>

- Bøhn, T., Cuhra, M., Traavik, T., Sanden, M., Fagan, J., & Primicerio, R. (2014). Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food Chemistry*, *153*, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.054>
- Brown, N. M., Galandi, S. L., Summer, S. S., Zhao, X., Heubi, J. E., King, E. C., & Setchell, K. D. R. (2014). S-(-)-equol production is developmentally regulated and related to early diet composition. *Nutrition Research*, *34*(5), 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.03.005>
- 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>
- Carneiro Filho, A., Bombo Perozzi Gameiro, M. B. P., Amiel, F., & Laurans, Y. (2020). *Déforestation associée à l'importation de soja sur les marchés français et européen : État des lieux*. 87.
- Cassidy, A., & Minihane, A.-M. (2017). The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *105*(1), 10-22. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136051>
- 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, C., Lavezzi, S. M., & McDougall, D. (2024). The estimation and translation uncertainties in applying NOAEL to clinical dose escalation. *Clinical and Translational Science*, *17*(6), e13831. <https://doi.org/10.1111/cts.13831>
- 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>
- Cipolletti, M., Solar Fernandez, V., Montalesi, E., Marino, M., & Fiocchetti, M. (2018). Beyond the Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols in Cancer : The Modulation of Estrogen Receptors (ERs) Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2624. <https://doi.org/10.3390/ijms19092624>
- Collins, P., & Webb, C. (1999). Estrogen hits the surface. *Nature Medicine*, 5(10), 1130-1131. <https://doi.org/10.1038/13453>
- 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>
- Day, A. J., DuPont, M. S., Ridley, S., Rhodes, M., Rhodes, M. J. C., Morgan, M. R. A., & Williamson, G. (1998). Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver β -glucosidase activity. *FEBS Letters*, 436(1), 71-75. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)01101-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01101-6)
- De Maria, M., Robinson, E., Kangile, J. R., Kadigi, R. M., Dreoni, I., Couto, M., Howai, N., Peci, J., & Fiennes, S. (2020). *Global Soybean Trade – The Geopolitics of a Bean*. UN Environment Programme World Conservation Monitoring Centre (UNEP-WCMC). <https://doi.org/10.34892/7YN1-K494>
- Deorukhkar, A., & Ananthanarayan, L. (2021). Effect of thermal processing methods on flavonoid and isoflavone content of decorticated and whole pulses. *Journal of Food Science and Technology*, 58(2), 465-473. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04555-7>
- 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>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1286, 4245), maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1135, 1704a, 3093a), reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704b, 2140, 3093b, 3154, 3590), maintenance of normal skin tonicity (ID 1704a), contribution to normal hair growth (ID 1704a, 4254), "cardiovascular health" (ID 3587), treatment of prostate cancer (ID 3588) and "upper respiratory tract" (ID 3589) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2264>
- 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>
- Fraanje, W., & Garnet, T. (2020). *Soy: Food, feed, and land use change*.
- 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>
- Gaya, P., Medina, M., Sánchez-Jiménez, A., & Landete, J. (2016). Phytoestrogen Metabolism by Adult Human Gut Microbiota. *Molecules*, 21(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/molecules21081034>
- 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>
- Gregorio, K. C. R., Laurindo, C. P., & Machado, U. F. (2021). Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells*, *10*(1), 99. <https://doi.org/10.3390/cells10010099>
- Guercio, G., Saraco, N., Costanzo, M., Marino, R., Ramirez, P., Berensztein, E., Rivarola, M. A., & Belgorosky, A. (2020). Estrogens in Human Male Gonadotropin Secretion and Testicular Physiology From Infancy to Late Puberty. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 72. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00072>
- 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>
- Hammes, S. R., & Levin, E. R. (2019). Impact of estrogens in males and androgens in females. *Journal of Clinical Investigation*, *129*(5), 1818-1826. <https://doi.org/10.1172/JCI125755>
- Ho, S. C., Woo, J. L. F., Leung, S. S. F., Sham, A. L. K., Lam, T. H., & Janus, E. D. (2000). Intake of Soy Products Is Associated with Better Plasma Lipid Profiles in the Hong Kong Chinese Population. *The Journal of Nutrition*, *130*(10), 2590-2593. <https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2590>
- 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.

- Hsiao, & Lyons-Wall. (2004). *Soy Consumption of Taiwanese Children in Taipei*. 134(5), 1248S.
- Hu, X. J., Song, W. R., Gao, L. Y., Nie, S. P., Eisenbrand, G., & Xie, M. Y. (2014). Assessment of dietary phytoestrogen intake via plant-derived foods in China. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(8), 1325-1335. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.930562>
- HUBERT, J. (2006). *Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja – Etude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines* [Institut national polytechnique de Toulouse]. https://www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Culture-plantes-alimentaires/FICHES_PLANTES/soja/Caract%C3%A9risation%20biochimique%20et%20propri%C3%A9t%C3%A9s%20biologiques%20des%20micronutriments%20du%20germe%20de%20soja-hubert.pdf
- Hughes, G. J., Ryan, D. J., Mukherjea, R., & Schasteen, C. S. (2011). Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Scores (PDCAAS) for Soy Protein Isolates and Concentrate : Criteria for Evaluation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(23), 12707-12712. <https://doi.org/10.1021/jf203220v>
- 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>
- Inoguchi, S., Ohashi, Y., Narai-Kanayama, A., Aso, K., Nakagaki, T., & Fujisawa, T. (2012). Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(4), 402-410. <https://doi.org/10.3109/09637486.2011.630992>
- 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., Błaszczuk, 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>
- Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., van der Saag, P. T., van der Burg, B., & Gustafsson, J.-Å. (1998). Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β . *Endocrinology*, *139*(10), 4252-4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
- Kulling, S. E., Honig, D. M., & Metzler, M. (2001). Oxidative metabolism of the soy isoflavones daidzein and genistein in humans in vitro and in vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *49*(6), 3024-3033. <https://doi.org/10.1021/jf0012695>
- 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>

- Lee, H.-S., Cho, Y.-H., Park, J., Shin, H.-R., & Sung, M.-K. (2013). Dietary intake of phytonutrients in relation to fruit and vegetable consumption in Korea. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(9), 1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.04.022>
- Lee, M.-J., & Kim, M.-J. (2004). A Study on the Attitude of Soy Food and Estimated Dietary Isoflavone Intake among Korean Adolescents. 9(5), 606-614.
- Leung, S. S., Lee, R. H., Sung, R. Y., Luo, H. Y., Kam, C. W., Yuen, M. P., Hjelm, M., & Lee, S. H. (2001). Growth and nutrition of Chinese vegetarian children in Hong Kong. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37(3), 247-253. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x>
- 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>
- Makela, S., Davis, V., Tally, W., Korkman, J., Salo, L., Vihko, R., Santti, R., & Korach, K. (1994). Dietary Estrogens Act through Estrogen Receptor-Mediated Processes and Show No Antiestrogenicity in Cultured Breast Cancer Cells. *Environmental Health Perspectives*, 102(6-7), 572-578.
- 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>

- McCarver, G., Bhatia, J., Chambers, C., Clarke, R., Etzel, R., Foster, W., Hoyer, P., Leeder, J. S., Peters, J. M., Rissman, E., Rybak, M., Sherman, C., Toppari, J., & Turner, K. (2011). NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 92(5), 421-468. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20314>
- 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. (2016). Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*, 8(12), 754. <https://doi.org/10.3390/nu8120754>
- 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., & Messina, V. (2010). The Role of Soy in Vegetarian Diets. *Nutrients*, 2(8), 855-888. <https://doi.org/10.3390/nu2080855>
- 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
- 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>
- Milligan, S. R., Khan, O., & Nash, M. (1998). Competitive Binding of Xenobiotic Oestrogens to Rat Alpha-Fetoprotein and to Sex Steroid Binding Proteins in Human and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Plasma. *General and Comparative Endocrinology*, 112(1), 89-95. <https://doi.org/10.1006/gcen.1998.7146>
- 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>
- Murphy, P. A., Barua, K., & Hauck, C. C. (2002). Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *777*(1-2), 129-138. [https://doi.org/10.1016/s1570-0232\(02\)00342-2](https://doi.org/10.1016/s1570-0232(02)00342-2)
- 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>
- Nagata, C. (2010). Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk. *Journal of Epidemiology*, *20*(2), 83-89. <https://doi.org/10.2188/jea.je20090181>
- 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>
- Nemeth, K., Plumb, G. W., Berrin, J.-G., Juge, N., Jacob, R., Naim, H. Y., Williamson, G., Swallow, D. M., & Kroon, P. A. (2003). Deglycosylation by small intestinal epithelial cell α -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *European Journal of Nutrition*, 42(1), 29-42. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0397-3>
- 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>
- Niyibituronsa, M., Onyango, A. N., Gaidashova, S., Imathiu, S., Uwizerwa, M., Ochieng, E. P., Ng'ang'a, F., Birungi, J., Ghimire, S., & Harvey, J. (2019). The effect of different processing methods on nutrient and isoflavone content of soymilk obtained from six varieties of soybean grown in Rwanda. *Food Science & Nutrition*, 7(2), 457-464. <https://doi.org/10.1002/fsn3.812>
- 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>
- Noirrit-Esclassan, E., Valera, M.-C., Tremollieres, F., Arnal, J.-F., Lenfant, F., Fontaine, C., & Vinel, A. (2021). Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female : From Physiology to Medical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1568. <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>
- Nordic Council of Ministers. (2020). *Soy intake and possible adverse health effects in Nordic children and pregnant women (unborn children)*. Nordic Council of Ministers. <https://www.norden.org/en/publication/soy-intake-and-possible-adverse-health-effects-nordic-children-and-pregnant-women>
- 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>
- Ojeda, S. R., Andrews, W. W., Advis, J. P., & White, S. S. (1980). Recent Advances in the Endocrinology of Puberty. *Endocrine Reviews*, 1(3), 228-257. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-3-228>

- 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>
- Peng, W. X., Wang, L. S., Li, H. D., Abd El-Aty, A. M., Chen, G. L., & Zhou, H. H. (2003). Evidence for the involvement of human liver microsomes CYP1A2 in the mono-hydroxylation of daidzein. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *334*(1-2), 77-85. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00194-3](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00194-3)
- 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>
- Prossnitz, E. R., & Arterburn, J. B. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC VII. G Protein–Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators. *Pharmacological Reviews*, *67*(3), 505-540. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009712>
- 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>
- Quak, S. H., & Tan, S. P. (1998). Use of soy-protein formulas and soyfood for feeding infants and children in Asia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(6 Suppl), 1444S-1446S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1444S>
- 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>
- Revankar, C. M. (2005). A Transmembrane Intracellular Estrogen Receptor Mediates Rapid Cell Signaling. *Science*, *307*(5715), 1625-1630. <https://doi.org/10.1126/science.1106943>
- 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>
- Rozman, K. K., Bhatia, J., Calafat, A. M., Chambers, C., Culty, M., Etzel, R. A., Flaws, J. A., Hansen, D. K., Hoyer, P. B., Jeffery, E. H., Kesner, J. S., Marty, S., Thomas, J. A., & Umbach, D. (2006). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, *77*(6), 485-638. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20087>
- 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>
- Sekikawa, A., Ihara, M., Lopez, O., Kakuta, C., Lopresti, B., Higashiyama, A., Aizenstein, H., Chang, Y.-F., Mathis, C., Miyamoto, Y., Kuller, L., & Cui, C. (2019). Effect of S-equol and Soy Isoflavones on Heart and Brain. *Current Cardiology Reviews*, 15(2), 114-135. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666181205104717>
- Seow, A., Shi, C. Y., Franke, A. A., Hankin, J. H., Lee, H. P., & Yu, M. C. (1998). Isoflavonoid levels in spot urine are associated with frequency of dietary soy intake in a population-based sample of middle-aged and older Chinese in Singapore. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 7(2), 135-140.
- Setchell, K. D. (2000). Absorption and metabolism of soy isoflavones-from food to dietary supplements and adults to infants. *The Journal of Nutrition*, 130(3), 654S-5S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.3.654S>
- Setchell, K. D., Brown, N. M., Desai, P., Zimmer-Nechemias, L., Wolfe, B. E., Brashear, W. T., Kirschner, A. S., Cassidy, A., & Heubi, J. E. (2001). Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *The Journal of Nutrition*, 131(4 Suppl), 1362S-75S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.4.1362S>
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., & Lydeking-Olsen, E. (2002). The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *The Journal of Nutrition*, 132(12), 3577-3584. <https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3577>

- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., Zhao, X., Lindley, S. L., Heubi, J. E., King, E. C., & Messina, M. J. (2011). Soy isoflavone phase II metabolism differs between rodents and humans : Implications for the effect on breast cancer risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(5), 1284-1294. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.019638>
- Setchell, K. D. R., & Cole, S. J. (2003). Variations in isoflavone levels in soy foods and soy protein isolates and issues related to isoflavone databases and food labeling. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(14), 4146-4155. <https://doi.org/10.1021/jf026199b>
- Setchell, K. D. R., & Cole, S. J. (2006). Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. *The Journal of Nutrition*, *136*(8), 2188-2193. <https://doi.org/10.1093/jn/136.8.2188>
- 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>
- Shanks, N., Greek, R., & Greek, J. (2009). Are animal models predictive for humans? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine: PEHM*, *4*, 2. <https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2>
- Shelnutt, S. R., Cimino, C. O., Wiggins, P. A., Ronis, M. J. J., & Badger, T. M. (2002). Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *76*(3), 588-594. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.588>
- 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>
- Shor, D., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Thatcher, N. J. (2012). Does equol production determine soy endocrine effects? *European Journal of Nutrition*, *51*(4), 389-398. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0331-7>
- 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>
- Singleton, K., Faller, J., Li, J. Y., & Mahungu, S. (2000). Effect of extrusion on isoflavone content and antiproliferative bioactivity of soy/corn mixtures. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *48*(8), 3566-3571. <https://doi.org/10.1021/jf991312s>
- Slavin, M., Kenworthy, W., & Yu, L. L. (2009). Antioxidant properties, phytochemical composition, and antiproliferative activity of Maryland-grown soybeans with colored seed coats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *57*(23), 11174-11185. <https://doi.org/10.1021/jf902609n>
- 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>
- Société canadienne de pédiatrie. (2009). *Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons.*
- 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>

- Tan, K. A. L., Walker, M., Morris, K., Greig, I., Mason, J. I., & Sharpe, R. M. (2006). Infant feeding with soy formula milk: Effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 21(4), 896-904. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei421>
- 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)
- Tang, A. L., Walker, K. Z., Wilcox, G., Strauss, B. J., Ashton, J. F., & Stojanovska, L. (2010). Calcium absorption in Australian osteopenic post-menopausal women: An acute comparative study of fortified soymilk to cows' milk. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 19(2), 243-249.
- 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>
- Torheim, L. E., & Fadnes, L. T. (2023). *Legumes/pulses*.
- Torheim, L. E., & Fadnes, L. T. (2024). Legumes and pulses—A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*, 68, 10.29219/fnr.v68.10484. <https://doi.org/10.29219/fnr.v68.10484>
- Trang, H. M., Cole, D. E., Rubin, L. A., Andreas, P., Shirley, S., & Reinhold, V. (1998). Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 854-858. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.854>
- 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>
- Tyukavina, A., Hansen, M. C., Potapov, P. V., Stehman, S. V., Smith-Rodriguez, K., Okpa, C., & Aguilar, R. (2017). Types and rates of forest disturbance in Brazilian Legal Amazon, 2000–2013. *Science Advances*, 3(4), e1601047. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601047>
- 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., Castrellon, 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>
- Vyn, T. J., Yin, X., Bruulsema, T. W., Jackson, C.-J. C., Rajcan, I., & Brouder, S. M. (2002). Potassium fertilization effects on isoflavone concentrations in soybean [*Glycine max* (L.) Merr.]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(12), 3501-3506. <https://doi.org/10.1021/jf0200671>
- Wada, K., Nakamura, K., Masue, T., Sahashi, Y., Ando, K., & Nagata, C. (2011). Soy intake and urinary sex hormone levels in preschool Japanese children. *American Journal of Epidemiology*, 173(9), 998-1003. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr006>
- Wada, K., Ueno, T., Uchiyama, S., Abiru, Y., Tsuji, M., Konishi, K., Mizuta, F., Goto, Y., Tamura, T., Shiraki, M., Iwasa, S., & Nagata, C. (2017). Relationship of equol production between children aged 5–7 years and their mothers. *European Journal of Nutrition*, 56(5), 1911-1917. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1233-x>
- Wakai, K., Egami, I., Kato, K., Kawamura, T., Tamakoshi, A., Lin, Y., Nakayama, T., Wada, M., & Ohno, Y. (1999). Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutrition and Cancer*, 33(2), 139-145. <https://doi.org/10.1207/S15327914NC330204>
- 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>
- Wang, H.-J., & Murphy, P. A. (1996). Mass Balance Study of Isoflavones during Soybean Processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(8), 2377-2383. <https://doi.org/10.1021/jf950535p>
- Wang, S.-Y., Zhang, Y.-J., Zhu, G.-Y., Shi, X.-C., Chen, X., Herrera-Balandrano, D. D., Liu, F.-Q., & Laborda, P. (2022). Occurrence of isoflavones in soybean sprouts and strategies to enhance their content: A review. *Journal of Food Science*, 87(5), 1961-1982. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16131>
- Watanabe, S., Yamaguchi, M., Sobue, T., Takahashi, T., Miura, T., Arai, Y., Mazur, W., Wähälä, K., & Adlercreutz, H. (1998). Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of

- 60 g baked soybean powder (kinako). *The Journal of Nutrition*, 128(10), 1710-1715.
<https://doi.org/10.1093/jn/128.10.1710>
- 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>
- Zamora-Ros, R., Knaze, V., Luján-Barroso, L., Kuhnle, G. G. C., Mulligan, A. A., Touillaud, M., Slimani, N., Romieu, I., Powell, N., Tumino, R., Peeters, P. H. M., de Magistris, M. S., Ricceri, F., Sonestedt, E., Drake, I., Hjartåker, A., Skie, G., Mouw, T., Wark, P. A., ... González, C. A. (2012). Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), 932-941.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.36>

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>

Zhang, Y., Hendrich, S., & Murphy, P. A. (2003). Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *The Journal of Nutrition*, *133*(2), 399-404. <https://doi.org/10.1093/jn/133.2.399>