

Rapport « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation »

Présentation de la méthodologie de travail – Synthèse du rapport

Le groupe de travail (GT), présidé par Mme Mariette Gerber (INSERM-CRLC – Montpellier), était constitué de 23 personnes¹. En outre, 2 scientifiques, 1 médecin phytothérapeute, et 8 syndicats et industriels de l'industrie agro-alimentaire ont été auditionnés.

La mission du groupe était déterminée par une saisine de la Dgcrf concernant l'évaluation du risque lié à la consommation répétée et à long terme de compléments alimentaires avec :

- identification des spécifications précises de ces produits
- vérification des allégations concernant :
 - o les troubles de la ménopause
 - o l'hypercholestérolémie.

Elle était également déterminée par une auto-saisine du CES « Nutrition Humaine » concernant les risques liés à la consommation de produits dérivés du soja pour le nourrisson et le jeune enfant.

Le rapport est construit selon le plan suivant :

- Introduction générale
- Méthodologie générale
- Répertoire
- Techniques d'analyse
- Estimation des apports dans la population française
- Biodisponibilité
- Sécurité
- Mécanismes cellulaires et moléculaires
- Effets physiopathologiques
- Conclusion, points-clés et recommandations

Le chapitre concernant les effets physiopathologiques, beaucoup plus long que les autres, regroupe les effets sur le nourrisson, les effets sur la thyroïde, sur l'immunité, les effets hormonaux (dont les effets sur les troubles liés à la ménopause), les effets sur l'ostéoporose, sur les fonctions cognitives, sur les cancers, et enfin sur les maladies cardiovasculaires.

¹ 4 experts CES « Nutrition humaine » (Mme Gerber, Mme Mariotte, M Léger, M Rieu), 1 expert CES « Contaminants et résidus physico-chimiques » (M Tulliez), 1 expert CES « Biotechnologies » (M Guillemain), 7 experts hors comité AFSSA (Mme Bennetau-Pelissero, Mme Canivenc-Lavier, Mme Coxam, Mme Touillaud, Mme Ténailleau, M Maudelonde, M Pugeat), 5 scientifiques AFSSA (Mme Berta-Vanrullen, Mme Bemrah-Aouachria, Mme Oséredczuk, Mme Tard, M Berta), 1 expert AFSSAPS (M Caulin), 1 scientifique AFSSAPS (Mme Dumarcet), 1 documentaliste (Mme Saul)

La méthodologie de travail s'est attachée à privilégier très majoritairement les articles originaux et non les revues, en évaluant leur qualité en fonction des critères propres à chaque type d'étude (épidémiologie, essais thérapeutiques, méthodes d'expérimentation *in vitro* et *in vivo*). Le rejet des études fréquemment citées dans les revues ou par les industriels, mais ne répondant pas à des critères méthodologiques de qualité suffisante, a été justifié. Il s'agit d'un travail collectif dans lequel chaque expert a relu l'ensemble des chapitres afin d'obtenir un regard croisé sur l'analyse menée.

Le chapitre « Répertoire » identifie les molécules répondant à des critères retenus en référence aux travaux internationaux menés dans le domaine. D'une part, la molécule doit avoir prouvé son activité *in vivo* par des tests consacrés à la démonstration des effets estrogéniques (utéroprolifération, cornification vaginale), d'autre part la mise en évidence du caractère estrogénique d'une molécule a été confortée en référence aux tests *in vitro* dans la limite des doses observées dans le plasma : les modèles *in vitro* utilisant des concentrations de l'ordre de 1000 fois plus fortes que celles de l'estradiol sont acceptables, en revanche quand les molécules sont utilisées à des concentrations d'un ordre de grandeur 10 000 fois plus fortes, les modèles expérimentaux sont exclus car les conditions ne sont plus physiologiques. La comparaison de la structure chimique des molécules retenues à celle du β -estradiol montre que leur conformation est proche (noyaux aromatiques) et présente notamment 2 radicaux hydroxyle éloignés d'une distance similaire. Cette similarité structurale est à l'origine des similarités fonctionnelles de ces molécules. Les molécules retenues et les plantes qui en sont source sont listées en annexe 1, citons simplement à ce niveau les isoflavones (génistéine, daidzéine) du soja (liées aux protéines de soja) et les entérolignanes (métabolites des lignanes dans l'organisme). Les lignanes sont par exemple présents dans les fruits.

Des techniques d'analyses qualitatives et quantitatives existent. La technique d'HPLC couplée à la spectrométrie de masse est considérée par le GT comme la méthode quantitative de référence à l'heure actuelle ; elle permet également de doser simultanément toutes les molécules. Toutefois, des efforts de standardisation doivent encore être menés. Par ailleurs, cette technique peut être lourde et coûteuse en routine. La technique ELISA peut être considérée comme une bonne méthode quantitative, mais elle doit être utilisée pour doser une substance spécifique. Enfin, les dosages sont conditionnés à la qualité de l'étape d'extraction, en fonction de la matrice (matrice végétale, alimentaire, plasma).

Un travail primordial a été mené concernant l'estimation des apports en initiant tout d'abord une table de composition en isoflavones des aliments consommés en France. Les limites majeures à la constitution de cette table proviennent du faible nombre de données concernant la teneur de ces aliments en Europe (davantage d'analyses sont disponibles aux Etats-Unis). Toutefois, une table de composition a pu être initiée pour les seules isoflavones (daidzéine et génistéine), exprimées en équivalents aglycones. L'estimation des apports qui peut être réalisée à partir de cette table sera sous-estimée, notamment du fait de l'absence de données de composition précises et suffisantes concernant les produits transformés intégrant des ingrédients dérivés du soja (pain, ...). Les apports en daidzéine et génistéine dans la population française ont ensuite pu être estimés, en couplant les données de la table de composition aux données de l'enquête INCA. Dans ce chapitre, les apports chez les moins de 3 ans n'ont pas pu être estimés dans la mesure où ils ne font pas partie de la population de l'enquête INCA. Ils sont toutefois estimés par d'autres moyens dans un chapitre ultérieur. Les apports ont été calculés séparément dans l'ensemble de la population, pour un régime occidental traditionnel (c'est à dire excluant la consommation d'aliments à base de soja), et chez les seuls consommateurs de soja (très faible pourcentage de la population, bien qu'en

évolution croissante selon les études de marché menées entre 1999 et 2001), en fonction des apports par les seuls aliments à base de soja. Dans un régime occidental traditionnel, les isoflavones sont essentiellement présentes dans les légumes, les fruits, et les céréales. L'apport journalier moyen chez les adultes est de 26 µg, il est de 18 µg chez les enfants de 3 à 15 ans. Les apports chez les seuls consommateurs d'aliments à base de soja sont 1000 à 10 000 fois plus élevés, de l'ordre de 15mg/j en moyenne (n=12).

Ces apports ont ensuite été comparés à ceux observés dans d'autres populations. Les apports observés dans un régime traditionnel de la population française sont cohérents avec ceux observés dans d'autres populations européennes comparables (toujours inférieurs à 1 mg). Les populations asiatiques (Japon notamment) ont des apports moyens en isoflavones aglycones de 45 mg/j (valeurs variant entre 8 et 118 mg/j). En fait pour les seules isoflavones, on peut observer une décroissance des apports selon l'ordre suivant : Japon>Chine>migrantes asiatiques aux USA>Europe du Nord>Europe du sud.

Les estimations concernant les lignanes faites jusqu'à présent dans des populations occidentales (apport moyen pouvant atteindre 1 mg/jour) sont probablement sous-évaluées et, de plus, la consommation de lignanes est très contrastée d'une population à une autre suivant le type de régime alimentaire. Les principales sources de lignanes étant les céréales complètes, les fruits et les légumes, les régimes végétariens sont probablement parmi les plus riches en lignanes. En l'absence de données plus complètes sur les lignanes dans l'alimentation, on peut tout de même avancer qu'une alimentation équilibrée, diversifiée, riche en produits végétaux et céréaliers et comprenant du thé ou du café est probablement une bonne source de lignanes.

Enfin, en l'absence d'études, l'apport par les compléments alimentaires est très difficile à évaluer. Une appréciation peut être donnée en se référant aux doses préconisées par les fabricants, et aux dosages réalisés sur 53 compléments alimentaires à base d'isoflavones. Toutefois, cette appréciation reste focalisée sur l'apport en isoflavones, elle exclut donc les apports dus à d'autres molécules actives sur le récepteur aux estrogènes (naringénine, 8-prényl naringénine, etc.) présentes dans d'autres plantes que le soja (trèfle, houblon, etc...), mais parfois associées au soja dans la composition de ces compléments. En règle générale et selon les dosages, ces compléments apportent (selon la cure proposée) des doses journalières inférieures à 40 mg d'isoflavones aglycones. En dehors de tout aspect relatif aux différences inhérentes aux populations asiatiques et occidentales (mode de vie, métabolisme, ...), cet apport est comparable à celui observé dans les populations asiatiques. En revanche, la consommation soit de compléments alimentaires plus fortement dosés, soit d'aliments à base de soja et de compléments alimentaires, amène à des apports en isoflavones beaucoup plus élevés que ceux observés dans les populations asiatiques traditionnellement exposées à l'apport d'isoflavones. Une telle augmentation des teneurs en isoflavones dans les compléments alimentaires a récemment été observée.

La suite des travaux a essentiellement été menée sur les isoflavones de soja, parfois également sur les lignanes et les coumestanes.

La biodisponibilité des phyto-estrogènes a été étudiée. Les phyto-estrogènes sont majoritairement présents dans les plantes sous forme glycoside, or ils doivent être déglycosidés pour être absorbés dans l'organisme, on aboutit alors à des composés aglycones. Les phyto-estrogènes passent donc dans le foie sous forme aglycone où ils subissent des étapes de détoxification par les enzymes de phase II. Ils peuvent revenir dans le côlon selon un cycle entéro-hépatique similaire à celui des estrogènes. Ils sont ensuite éliminés par les

urines et les fécès, où on peut les retrouver majoritairement sous forme de glucuronides, et en faible proportion sous forme d'aglycones. Ce circuit, entre ingestion et apparition dans la circulation sanguine, dure environ 6 à 8 heures. Lors de leur passage dans l'organisme, les phyto-estrogènes sont métabolisés en composés actifs (ex : équol) ou non (ex : O-DMA). Dans le cas d'une ingestion réitérée, on observe l'existence d'un plateau cinétique qui indique la possibilité du maintien d'une certaine dose d'isoflavones dans le plasma et donc l'exposition des cellules. Enfin, il existe actuellement une hypothèse selon laquelle les Asiatiques pourraient avoir un métabolisme de ces substances différent de celui des Occidentaux, peut-être lié à une exposition ancestrale, et qui conduirait à des taux circulants plus faibles. Toutefois, trop peu d'études complètes sont disponibles à ce jour pour pouvoir conclure définitivement quant à la réalité de cette hypothèse.

La sécurité d'emploi des phyto-estrogènes a été étudiée en se référant à la méthodologie d'évaluation de la sécurité codifiée dans le domaine du médicament : chez l'animal et selon certaines conditions. Une limite majeure de cette démarche a toutefois été le faible nombre d'études conduites selon ces règles. L'effet toxicologique majeur observé chez l'animal est une perte de poids et d'appétence. La toxicité par administration unique ou répétée conduit à établir une NOAEL de 120 mg/kg de poids corporel/j. Les études de génotoxicité ont montré *in vitro* l'existence de mutations sur modèle murin. Les études de carcinogénicité font ressortir un risque concernant les tumeurs hormono-dépendantes et, lors d'une exposition pendant la gestation des animaux, des adénomes dans la descendance qui rappellent ce qui est observé aujourd'hui chez l'humain avec le DES (Diéthylstilbestrol). Les effets observés sur le développement et la maturation des organes sexuels sont les plus importants : on observe des altérations lors d'une exposition *in utero* ou néonatale. Enfin, les études chez l'animal montrent l'existence d'une interaction avec les hormones thyroïdiennes. Les données disponibles ne permettent pas toujours de conclure de façon formelle :

- il y a peu d'expériences conduites selon les règles,
- pratiquement tous les modèles portent sur la génistéine,
- on peut se poser la question de l'analogie totale des effets des phyto-estrogènes avec ceux de l'estradiol,
- enfin se pose la question de la pertinence du modèle rat pour l'étude des phyto-estrogènes : le point de questionnement majeur concerne la capacité du rat à produire de l'équol en grande quantité. Dans la mesure où une fraction de la population est également productrice d'équol, ce modèle peut être considéré comme pertinent. En revanche, les différences dans la quantité d'équol sécrétée et le fait qu'une fraction de la population ne soit pas productrice d'équol amènent à s'interroger sur le degré de fiabilité de la relation ingéré-taux circulant.

Toutefois, le groupe de travail a conclu que 5µM, qui est la concentration plasmatique observée chez le rat à la dose ingérée correspondant à la NOAEL, correspond à la dose ingérée de 1,5 à 2 mg/kg poids corporel (pc)/j d'isoflavones aglycones chez l'Homme. La valeur de 1 mg/kg pc/j a été retenue comme limite.

Il était fondamental d'étudier les mécanismes d'action des phyto-estrogènes et de les comparer à ceux des estrogènes afin de comprendre leurs effets. Les estrogènes se lient dans l'organisme aux récepteurs aux estrogènes dont il existe 2 isoformes : α et β . La répartition de ces 2 isoformes diffère en fonction des tissus. Par exemple, le récepteur β (Re β) est présent dans les testicules, les os et le cerveau (dans la région de l'apprentissage de la mémoire). Le RE α intervient dans la synthèse des facteurs de croissance et en lien avec la gonadotrophine. Le RE β intervient dans la capacité ovulatoire des ovaires. L'affinité des phyto-estrogènes existe essentiellement pour le RE β , bien que cette affinité soit moins forte que celle de

l'estradiol. En outre, les phyto-estrogènes ne constituent pas un ligand parfait pour les récepteurs aux estrogènes. De ce fait, les phyto-estrogènes peuvent d'une certaine façon être considérés comme des modulateurs des récepteurs aux estrogènes (SERMs) : leur liaison au récepteur conduit à la mobilisation intracellulaire de co-activateurs de la fonction (agonistes) et de co-répresseurs (antagonistes). Cette complexité et la constitution de cet équilibre délicat illustrent la difficulté à prévoir les effets des phyto-estrogènes sur l'organisme. De plus, outre les effets génomiques de la liaison au récepteur sur la fonction estrogénique, la liaison au niveau du récepteur membranaire aux estrogènes interfère avec de très nombreux impacts cellulaires aux conséquences physiopathologiques importantes : statut estrogénique, ostéoporose, cancer, etc.

Les phyto-estrogènes (isoflavones) sont présents dans les préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja. Selon les données disponibles, les concentrations en isoflavones dans ces préparations sont de 32 à 47 mg/L, soit 25 à 47 mg/j (ou encore 4,2 à 9,3 mg/kg pc/j) pour un nourrisson de 4 mois consommant quotidiennement 800 mL à 1 L de préparation. Les données disponibles montrent également d'une part que le lait maternel (en fonction des consommations alimentaires de la mère) contient des isoflavones à raison de 0 à 32 µg/L, et que le lait de vache contient (du fait de la consommation par l'animal de produits à base de soja notamment) 0,1 à 5 µg/L d'isoflavones, 14,1 à 293 µg/L d'équol, et 14,3 à 94,4 µg/L d'entérolactone. Bien qu'elle ait été longtemps considérée différente chez l'adulte et chez l'enfant, la biodisponibilité des isoflavones serait relativement proche, et conduirait à des taux plasmatiques moyens de 2 à 7µM. En outre, l'exposition est d'autant plus importante que le nourrisson a des prises alimentaires fréquentes et donc maintient une exposition importante de façon continue. La question des métabolites existants chez le nourrisson et le jeune enfant reste posée. Chez l'humain, une seule étude (de méthodologie critiquable) est disponible, elle concerne des enfants devenus adultes qui avaient consommé des produits à base de soja dans l'enfance, et a montré un allongement de près de 2 jours de la durée du cycle chez les filles. En revanche, les études chez l'animal montrent que les risques éventuels concernent la croissance, le développement endocrinien, l'installation de la puberté, et la fertilité, ainsi que l'immunité et le fonctionnement thyroïdien.

Peu d'études permettent de caractériser les effets sur l'immunité de façon satisfaisante. Les études *in vitro* sont contradictoires, les études *in vivo* montrent des altérations de divers paramètres de l'immunité cellulaire, les études d'intervention sont peu concluantes. En dehors des effets propres aux isoflavones, il convient de rappeler les effets allergisants du soja liés à diverses protéines (β -conglycinine, glycinine, inhibiteur trypsique de Kunitz...).

Concernant la fonction thyroïdienne, chez l'enfant, une alimentation à base de soja a entraîné des dysfonctionnements thyroïdiens dans 12 cas d'hypothyroïdie congénitale traitée. Des interactions avec les traitements anti-thyroïdiens ont été observées avec diminution de l'activité de la thyroperoxydase. Chez l'adulte et le nourrisson (même si ces données sont anciennes), il a pu être observé des inductions de goitre et des effets variables sur les hormones T3 et T4.

Les phyto-estrogènes ont-ils des effets hormonaux ? Chez la femme non-ménopausée, une étude épidémiologique d'observation menée au Japon et une étude du même type menée en Europe sont retenues sur le plan méthodologique. Au Japon, la consommation de soja la plus élevée est associée à une baisse du taux plasmatique d'estradiol et de la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). En Europe, la seule étude retenue ne montre pas d'effet. Six études d'intervention ont également été retenues sur le plan méthodologique. Trois de ces études ont

montré un allongement de la durée du cycle, et deux de ces études ont montré une diminution des taux des gonadotrophines et/ou de l'estradiol chez les productrices d'équol. Enfin, deux études d'intervention menées sur de faibles effectifs ont montré un effet sur le métabolisme oxydatif. Donc, l'ensemble de ces études montre que les phyto-estrogènes ont bien des effets hormonaux. Chez la femme ménopausée, quatre études épidémiologiques d'observation ont été retenues. Trois de ces études ont montré que la consommation de soja la plus élevée est associée à une diminution des signes cliniques de la ménopause (nombre de bouffées de chaleur), et une étude menée en Europe n'a pas montré d'effet. Concernant les études d'intervention, six études sont recevables sur le plan méthodologique, dont trois montrant un effet des isoflavones comparable à celui du placebo et trois montrant une diminution respectivement de 5, 9 et 24% des bouffées de chaleur par rapport au placebo. Deux études d'intervention menées chez des femmes ayant un cancer du sein et traitées par tamoxifène (traitement qui crée un état de ménopause artificiel), n'ont pas montré d'effet. Il peut finalement être conclu que l'engouement actuel pour la consommation de phyto-estrogènes sous la forme de compléments alimentaires à base de phyto-estrogènes et notamment d'isoflavones, ne repose pas sur la démonstration rigoureuse d'un effet bénéfique sur les bouffées de chaleur, ou sur la démonstration d'un effet comparable aux estrogènes. Les essais randomisés d'un apport contrôlé de protéines de soja (aliment) n'ont généralement pas montré de bénéfice significativement supérieur à celui d'un placebo sur les bouffées de chaleur. Enfin, il faut souligner d'une part le fort effet placebo observé dans certaines de ces études, et d'autre part pour expliquer l'hétérogénéité des résultats, formuler l'hypothèse que certaines femmes pourraient avoir un métabolisme particulier des isoflavones (production d'équol), qui pourrait augmenter leur biodisponibilité et leur activité estrogénique, expliquant ainsi l'effet favorable des phyto-estrogènes sur les bouffées de chaleur.

L'effet des phyto-estrogènes sur l'ostéoporose a également été analysé. Le seul critère objectif pour l'évaluation d'un effet sur l'ostéoporose (risque de fracture) n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'humain au regard de l'apport en phyto-estrogènes. Les études humaines épidémiologiques montrent que la consommation de soja (environ 50 mg/j) est faiblement associée à la densité minérale osseuse (DMO) (3 études sur 4). Les études cliniques menées sur les marqueurs du métabolisme osseux ne montrent pas de résultats convaincants et les études cliniques menées sur la DMO montrent un effet possible qui doit être confirmé par davantage d'études de qualité. Chez l'animal (rate ovariectomisée) il existe des preuves d'une certaine efficacité pour la prévention de la perte osseuse liée à la suppression de la synthèse des estrogènes. Toutefois, la pertinence du modèle peut être discutée, étant donné ses particularités quant à la synthèse d'équol et la différence entre le rat et l'Homme concernant les contraintes mécaniques appliquées au squelette. Il pourrait ainsi être utile de mener des études plus approfondies chez les femmes productrices d'équol et en particulier des études en regard des effets sur le risque de fracture. *In vitro*, une stimulation de l'activité des ostéoblastes et une inhibition du recrutement ostéoclastique sont mis en évidence. Un effet anti-oxydant fait également l'objet de discussions.

Concernant les effets sur le système nerveux central (axe thalamo-hypophysaire), une perturbation de la sécrétion de testostérone est montrée chez le marmoset en exposition néonatale. Concernant la fonction cognitive, trois études d'intervention menées sur de faibles effectifs et sur une courte durée, montrent des effets favorables qui demandent à être confirmés.

L'étude des effets des phyto-estrogènes sur le cancer est fondamentale étant donné les effets récemment montrés du traitement hormonal substitutif (THS) sur l'augmentation de risque de

cancer du sein. Le cancer du sein est le cancer le plus étudié dans la littérature, mais quelques autres cancers hormono-dépendants ont également été étudiés. Les études chez l'animal permettent de mener des expériences à des phases très précoces de la vie. Pour le cancer du sein, la figure présentée en annexe 1 montre qu'un risque relatif inférieur à 1 est trouvé dans la plupart des études significatives. Cette protection tend à diminuer chez les migrantes asiatiques aux USA et plus encore chez leurs filles. En outre, cet effet est plus important chez les femmes non ménopausées que chez les femmes ménopausées, ce qui va dans le sens d'un effet plutôt de type hormonal. Les quelques études disponibles sur les biomarqueurs concernent avant tout les lignanes. En conclusion, une diminution du risque de cancer du sein est observée chez les femmes asiatiques. Cette conclusion ne peut pas être tirée pour les femmes occidentales : des études de qualité existent pour cette population mais ces études ne montrent pas d'effet. Il faut noter que les apports en phyto-estrogènes observés dans ces études sont plus faibles que ceux observés dans les populations asiatiques. En outre, une transposition pure et simple de la protection observée chez les femmes asiatiques à la situation des femmes occidentales n'est pas possible du fait : (i) des différences de profil alimentaire, (ii) des différences concernant la durée et la période d'exposition, (iii) de la proportion de sécrétrices d'équol. Les études menées chez l'animal montrent que la sensibilité aux tumeurs chimio-induites pourrait être augmentée par les phyto-estrogènes. Les études sont moins nombreuses mais concordantes à montrer une réduction du risque de cancer de l'endomètre. Des études menées chez l'animal vont dans le même sens. Quant au cancer de la prostate, il existe peu d'études épidémiologiques analytiques concluantes mais les études chez l'animal convergent globalement vers une réduction du risque. Aucune étude épidémiologique ne permet de prouver l'effet des phyto-estrogènes sur le cancer du testicule, mais les données expérimentales montrent que les isoflavones peuvent exercer leur effet estrogénique *in utero* résultant en des anomalies génitales, facteurs de risque de cancer du testicule. En ce qui concerne les autres cancers, les études, tant épidémiologiques qu'expérimentales, sont insuffisantes pour conclure. Enfin, les lignanes pourraient jouer un rôle chez les femmes occidentales puisqu'elles représentent la majorité des phyto-estrogènes ingérés chez la femme occidentale. Toutefois, leur ubiquité dans le monde végétal et l'insuffisance des tables de consommation rendent difficile l'interprétation des résultats.

Les études concernant les maladies cardio-vasculaires montrent que les isoflavones purifiées de soja n'ont pas d'effet sur le cholestérol plasmatique circulant quelle que soit sa forme de transport. En revanche, un effet dépressur sur le cholestérol total et le cholestérol des LDL est associé aux protéines de soja à un niveau d'apport égal à 33 g/j. Les isoflavones purifiées de soja ont un effet bénéfique sur la vasotonie à partir de 45 mg/j mais cet effet pourrait s'inverser à des doses plus élevées. En outre, un effet pro-inflammatoire a été observé pour un apport de 73 mg/j d'isoflavones de soja.

En conclusion, quelques premiers éléments de réponse peuvent être donnés :

D'un point de vue général, les phyto-estrogènes ont bien des effets estrogéniques mais ces effets apparaissent différents de ceux du 17 β -estradiol. Ils ont aussi d'autres effets. Les effets génomiques et non génomiques des produits purs doivent être précisés par des études approfondies.

Du point de vue de la sécurité, on n'observe pas d'effet indésirable de toxicité générale jusqu'à 1 mg/kg pc/j. Les données sont insuffisantes pour conclure au delà de cette dose. L'exposition à différents âges de la vie montre que :

- pour les nourrissons, les études humaines disponibles sont très insuffisantes mais les études animales convergent et conduisent à recommander de limiter l'apport en phyto-

estrogènes dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite à base de protéines de soja à 1 mg/L de préparation reconstituée. De même, il faut veiller à limiter l'exposition *in utero*.

- en terme de carcinogénicité, les études chez l'animal montrent une différence de sensibilité en fonction de la période d'exposition et conduisent à recommander un apport limité en phyto-estrogènes chez les personnes présentant un cancer hormono-dépendant ou des antécédents de ce type de cancer.

Enfin, des études de sécurité réalisées selon les bonnes pratiques devraient être menées pour compléter ces conclusions.

Concernant les effets comparés du THS et des phyto-estrogènes, les données actuelles montrent :

- que le THS
 - o est efficace sur les bouffées de chaleur,
 - o est efficace sur la prévention de l'ostéoporose,
 - o augmente le risque de cancer du sein,
 - o n'a pas d'effet sur la fonction cognitive ;
- que les phyto-estrogènes
 - o n'ont pas ou peu d'effets sur les bouffées de chaleur,
 - o pourraient avoir un effet bénéfique limité sur l'ostéoporose,
 - o pourraient avoir un effet bénéfique limité sur la perte des fonctions cognitives,
 - o ne sont pas associés à une augmentation de risque de cancer du sein chez l'humain et diminuent ce risque chez les asiatiques de façon significative. Des différences importantes existent entre asiatiques et occidentales, qui excluent la possibilité d'une transposition des effets. D'autres études réalisées avec une méthodologie adéquate doivent venir compléter les données disponibles.

En terme de recherche, il faut souligner les faits suivants :

- les techniques analytiques devraient être standardisées,
- l'importance de compléter les données concernant les apports et les tables de composition, notamment en ce qui concerne les lignanes.
- les notions relatives à la biodisponibilité (en particulier de l'équol) devraient être précisées ,
- l'intérêt d'approfondir les connaissances concernant :
 - o les cancers autres que le cancer du sein, ainsi que les effets des lignanes sur ces pathologies
 - o les fonctions cognitives
 - o les effets des lignanes sur diverses pathologies et notamment sur le syndrome métabolique

En terme de santé publique, il apparaît nécessaire :

- d'assurer un contrôle du niveau de consommation des vecteurs de phyto-estrogènes
- de différencier consommation modérée équilibrée de soja et prise de compléments
- de prendre en compte des groupes de population à risque :
 - o fœtus, nourrissons et enfant en bas âge
 - o femmes ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein
 - o hypothyroïdiens traités

En terme d'information du consommateur, il devrait exister un étiquetage pour les phyto-estrogènes qui soit informatif et exprime un contenu en aglycones, étant donné la notion de limite à respecter et les groupes de population à risque.

Aussi, il est recommandé que les produits alimentaires contenant des phyto-estrogènes soient étiquetés de la façon suivante :

Aliments à base de soja (tonyu, miso, tofu, « yaourts » et desserts au soja) :

Contient Xmg d'isoflavones (famille des phyto-estrogènes). A consommer avec modération (limiter la consommation quotidienne à 1mg/kg poids corporel). Déconseillé aux enfants de moins de 3 ans.

Compléments alimentaires (phyto-estrogènes purs ou extraits de plante en contenant) et aliments enrichis :

Contient Xmg de [molécule (s) concernée (s)]* (famille des phyto-estrogènes). Ne pas dépasser 1mg/kg poids corporel et par jour. Déconseillé aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. Parlez-en à votre médecin.

* isoflavones et/ou isoflavanes et/ou coumestanes et/ou flavanones et/ou chalcones et/ou entérolignanes.