

## **L'ESSENTIEL DU RAPPORT « SÉCURITÉ ET BÉNÉFICES DES PHYTO-ESTROGÈNES – RECOMMANDATIONS »**

### ***Mission du Groupe de travail***

Le groupe de travail, présidé par Mme Mariette Gerber (INSERM-CRLC – Montpellier), était constitué de 23 personnes<sup>1</sup>. 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 Dgccrf 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 » de l'Afssa concernant les risques liés à la consommation de produits dérivés du soja pour le nourrisson et le jeune enfant.

### ***Structure du rapport***

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.

### ***Méthodologie de travail***

Le travail d'expertise n'a pas été réalisé sur la base d'un dossier industriel précis et disponible, mais sur la littérature scientifique publiée et l'audition d'experts et d'industriels des secteurs concernés.

Plus de 1500 études scientifiques publiées et validées ont ainsi été analysées.

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

---

<sup>1</sup> 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)

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.

### **Qu'est ce qu'un phyto-estrogène ?**

Un phyto-estrogène n'est pas un nutriment, c'est un micro-constituant végétal.

L'effet minimal qu'une molécule végétale doit posséder pour être appelée « phyto-estrogène » est un effet estrogénique.

Pour établir l'effet estrogénique d'une molécule, le groupe s'est référé à des critères reconnus au niveau international :

- Que la substance réagisse positivement au test d'utéroprolifération, défini par les experts de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique), et caractérisé *in vivo* sur l'animal, par une prise de volume de l'utérus, ou au test de cornification vaginale ;
- Que cette réaction positive soit obtenue pour une dose correspondant à un apport alimentaire conforme à une consommation ordinaire.

Cette identification n'est qu'une première étape. En effet, comme ces molécules ont des structures chimiques un peu différentes de l'une à l'autre, cette identification ne préjuge pas des effets de chacun des phyto-estrogènes sur des états physiopathologiques spécifiques (effets sur les bouffées de chaleur, effets sur l'ostéoporose, ...) qui doivent ensuite être établis pour chacun des phyto-estrogènes.

#### **Pour aller plus en détail ...**

##### **Les molécules identifiées comme phyto-estrogène**

Six familles de molécules pouvant prétendre à l'appellation « phyto-estrogènes » en alimentaire ont été identifiées :

- des isoflavones
  - Plus précisément la génistéine, la daïdzéine, la glycitéine, la biochanine A, la formononétine ;
- des isoflavanes
  - Plus précisément la glabridine et l'équol ;
- des coumestanes
  - Plus précisément le coumestrol et le 4'OCH3 coumestrol ;
- une flavanone
  - Plus précisément la 8-prényl naringénine ;
- une chalcone
  - Plus précisément la phlorétine ;
- des entérolignanes
  - Plus précisément l'entérodol, l'entérofurane, l'entérolactone.

En fait, les données de la littérature concernent essentiellement une seule de ces familles, celle des isoflavones, molécules présentes en grande quantité dans le soja.

Ces substances sont issues de plantes (soja, houblon, réglisse, ...), dont les extraits de certaines ont également répondu à nos critères.

### **Des noms qui ont leur importance**

Les isoflavones (une des six familles de phyto-estrogènes) existent sous différentes formes : dans les végétaux elles sont accrochées à une molécule appelée glycoside. Mais cette molécule peut également être décrochée de l'isoflavone. Seules les molécules dont le glycoside a été « décroché » sont actives dans l'organisme et utilisées par le corps : on les appelle des « isoflavones aglycones ».

*En clair*, dans les aliments ou les compléments alimentaires susceptibles de contenir des isoflavones, c'est la quantité « d'isoflavones aglycones » qu'il faudrait rechercher sur l'étiquetage.

### **Soja, soja et allergie**

En dehors de la problématique des phyto-estrogènes, le soja est un aliment intéressant sur le plan nutritionnel : pris sans autres ingrédients ajoutés (sucre, ...) il participe à l'apport de protéines végétales et contient peu de graisses saturées. Il participe donc à varier l'apport alimentaire.

Quant aux phyto-estrogènes présents dans le soja, leur teneur peut être très variable en fonction des cultures. La standardisation de cette teneur afin qu'elle soit basse pourrait être une voie à explorer, notamment dans les aliments destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants.

Par ailleurs, les aliments à base de soja sont souvent utilisés par les individus allergiques aux protéines de lait de vache. Il faut noter que les protéines du soja peuvent elles-mêmes être responsables d'allergies chez certains individus.

Des recommandations concernant l'utilisation des préparations infantiles à base de protéines de soja pour nourrisson et de suite (PPS) sont données dans le guide du Programme national nutrition santé (PNNS) « La santé vient en mangeant et en bougeant – Le guide nutrition des enfants et ados pour tous les parents », notamment : « Chez le nourrisson et l'enfant en bas-âge, et si la mère ne souhaite pas allaiter, la solution des laits hypo-allergéniques dits « HA » est la plus recommandée. Les préparations à base de protéines de soja sont désormais déconseillées au moins jusqu'à 6 mois, si l'enfant est à risque allergique, car le soja lui-même peut être responsable d'allergies. »

### **Les compléments alimentaires peuvent ils être considérés comme des aliments ?**

Les compléments alimentaires contiennent sous une forme concentrée, des nutriments ou d'autres substances ayant sur l'organisme un effet nutritionnel ou physiologique.

Ils sont très différents des aliments classiques : par exemple toute la richesse nutritionnelle de l'aliment source de la substance a disparu, de ce fait la substance peut être plus ou moins bien utilisée par l'organisme que lorsqu'elle est dans l'aliment source, enfin la substance est généralement concentrée ce qui conduit à une dose d'apport plus, voire beaucoup plus élevée.

Les compléments alimentaires se présentent ainsi sous des formes pré-dosées (gélules, gouttes) comparables à celles qui sont employées dans le domaine du médicament. Toutefois attention, ce ne sont pas des médicaments : peu d'entre eux ont été évalués par une agence sanitaire avant leur mise sur le marché, ils ne bénéficient pas de la même surveillance que les médicaments, et ne peuvent en aucun cas prétendre avoir un effet thérapeutique.

Leur objectif peut donc simplement être de compléter le régime alimentaire normal, afin d'apporter un bénéfice santé chez un individu qui n'est pas malade.

### **Où sont situés les isoflavones dans le soja ?**

Dans le soja :

- 1) chaque isoflavone est accrochée à un glycoside (unité appelée « isoflavone glycosylée » par opposition à l'unité active dans l'organisme appelée « isoflavone aglycone »)
- 2) Toutes les unités « isoflavone glycosylée » sont liées aux protéines de soja.

*En clair*, on retrouve les isoflavones dans les protéines de soja, par exemple dans les préparations pour nourrissons et de suite à base de protéines de soja, le tonyu ou « jus » de soja, le tofu, les desserts à base de soja.

En revanche, selon les données disponibles, elles seraient très peu présentes dans les fractions lipidiques du soja (lécithine de soja par exemple).

## **Notion d'équol producteurs : tout le monde n'a pas la même réponse aux phyto-estrogènes**

Tout le monde n'a pas la même réponse aux phyto-estrogènes car il existe (i) un polymorphisme de l'équipement enzymatique humain et (ii) une variabilité de la composition de la flore gastro-intestinale. Ces deux facteurs modifient "considérablement" la façon dont les phyto-estrogènes vont être absorbés dans l'organisme et la façon dont ils vont y circuler et produire leurs effets éventuels.

### **Pour aller plus en détail ...**

Ceci est vrai pour tous les phyto-estrogènes, mais l'un d'entre eux, contenu dans le soja, subit une transformation supplémentaire en équol sous l'influence de la flore bactérienne. Cette molécule serait plus active que la molécule d'origine et capable, chez les personnes qui la produisent, d'effets plus importants. Une telle capacité pourrait expliquer en partie pourquoi l'on observe des effets différents (bouffées de chaleur, réduction de risque de cancers) chez les Asiatiques et les Occidentales, la proportion d'équol productrices étant plus élevée chez les premières.

## **Comment la sécurité des phyto-estrogènes a-t-elle été établie ?**

L'objectif des études de sécurité est de recueillir des données après exposition des organismes à des doses plus ou moins fortes de phyto-estrogènes afin d'évaluer les risques toxiques ; elle vise aussi à établir une dose de consommation en phyto-estrogènes pour laquelle il n'existe pas ou peu de risque pour la population générale. Ces études permettent enfin de déterminer d'éventuelles populations à risque.

En effet, la consommation de phyto-estrogènes ne peut-être considérée comme sans risque *a priori*, puisqu'ils interfèrent avec le système hormonal. En outre, ils sont consommés par des enfants, parfois très jeunes, qui constituent une population à risque, d'autre part sous forme de compléments alimentaires, c'est à dire sous une forme qui se rapproche de celle des médicaments, sans pour autant bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché.

La sécurité d'emploi des phyto-estrogènes a donc été évaluée en se référant à la méthodologie utilisée dans le domaine du médicament. Cette méthodologie fait appel à des tests *in vitro* et à des études menées chez l'animal. Peu d'études conduites selon ces règles sont disponibles dans la littérature. Toutefois, il a pu être estimé que :

- l'apport de 1 mg/kg de poids corporel/j d'isoflavones aglycones (soit par exemple 45 mg pour un individu pesant 45 kg) ne présente pas de risque particulier pour la population générale,
- des précautions particulières doivent être prises chez certains consommateurs :
  - o pour les nourrissons et les jeunes enfants consommant des préparations à base de protéines de soja, il est recommandé de limiter l'apport en phyto-estrogènes à 1 mg/L de préparation reconstituée. De même, il est prudent de veiller à limiter l'exposition *in utero* ;
  - o les personnes présentant un cancer hormono-dépendant ou des antécédents de ce type de cancer devraient limiter leur apport en phyto-estrogènes.

## **Au delà des études de sécurité chez l'animal : quel état des connaissances des effets sur le nourrisson et le jeune enfant ?**

Les préparations pour nourrissons et les préparations de suite à base de protéines de soja (PPS) représentent en France 2,1% de la consommation des laits infantiles (aux USA environ 25%). Ces préparations contiennent des quantités élevées d'isoflavones totales (18 à 47 mg/L) alors que le lait maternel et le lait de vache en contiennent de petites quantités. Ainsi un nourrisson de 4 mois alimenté exclusivement avec une PPS peut recevoir 4 à 9 mg d'isoflavones/kg pc/j. Ces isoflavones sont retrouvées à des concentrations élevées dans le plasma.

De nombreux travaux expérimentaux montrent que les phyto-estrogènes ont des effets sur le développement et le fonctionnement neuro-endocrinien et immunitaire dans différentes espèces animales. Cependant malgré la forte exposition et les concentrations plasmatiques rapportées chez les nourrissons alimentés de façon prolongée avec des PPS, 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'études à long terme portant notamment sur la fertilité.

Compte tenu de l'état actuel des connaissances et des incertitudes concernant les effets à long terme des fortes doses d'isoflavones ingérées de façon prolongée par les nourrissons (dans le cas où les PPS sont utilisées par leur alimentation à défaut d'allaitement maternel ou de lait de vache) il paraît prudent de ne pas recommander pour la tranche d'âge de la naissance à 3 ans l'utilisation de PPS si celles ci ne sont pas à teneur réduite en isoflavones.

Ainsi il paraît prudent de limiter la concentration des PPS nourrisson et de suite à 1 mg/L de préparation reconstituée en équivalents aglycones.

Les aliments à base de soja : tonyu (jus de soja), desserts, tofu, ... ont des teneurs variables mais souvent élevées en isoflavones. Les enfants de plus de 3 ans consommateurs de ces aliments peuvent ainsi être amenés à recevoir des quantités élevées d'isoflavones dépassant 1 mg/ kg pc/j en équivalents aglycones.

### **Les hypothyroïdiens**

La consommation d'isoflavones peut augmenter les besoins en hormones thyroïdiennes chez les patients hypothyroïdiens traités comme cela a été montré chez l'enfant.

### **THS**

Le Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est un médicament. Il repose sur l'administration d'un estrogène, auquel est associé un progestatif qui protège du surcroît de risque de cancer de l'utérus lié à la prise de l'estrogène. En cas d'hystérectomie, un traitement par estrogène seul est suffisant.

Le THS est le traitement le plus efficace contre les troubles dits « climatiques » liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sécheresse vaginale...). Le THS est également efficace pour la prévention des fractures ostéoporotiques post-ménopausiques. Le THS n'apporte pas d'effet protecteur sur les troubles cognitifs et le risque de démence.

Comme tous les médicaments, le THS a des effets indésirables. Les THS combinant estrogènes et progestatifs exposent notamment à une augmentation du risque de cancer du sein et du risque cardio-vasculaire. L'utilisation du THS doit donc être limitée aux situations pour lesquelles le bénéfice du traitement est supérieur aux risques encourus. Ainsi, pour la prise en charge des troubles dits « climatiques », le traitement doit être instauré à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible (2 à 3 ans sont en moyenne suffisants) et doit être réévalué régulièrement (au moins une fois par an).

*Pour plus d'information, consulter le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))*

### **Les phyto-estrogènes sont-ils comme des estrogènes humains ?**

Les phyto-estrogènes sont différents des estrogènes, en particulier :

- les phyto-estrogènes sont issus du monde végétal tandis que les estrogènes sont synthétisés par l'organisme humain,
- la structure chimique des estrogènes et celle des phyto-estrogènes présentent des analogies mais aussi des différences,
- les phyto-estrogènes ont bien des effets estrogéniques mais ces effets apparaissent différents de ceux du 17  $\beta$ -estradiol (l'estrogène humain majeur). Ils ont aussi d'autres effets.

## **Les effets comparés du THS et des phyto-estrogènes**

Bien que plusieurs études scientifiques, épidémiologiques et cliniques, soient publiées, leur méthodologie ou l'ensemble de leurs résultats ne permettent pas à ce jour d'établir, pour l'ensemble des femmes ménopausées, un effet des phyto-estrogènes sur *les bouffées de chaleur*.

Par ailleurs, les isoflavones pourraient avoir un effet sur la réduction du *risque d'ostéoporose*, mais limité à un effet sur la densité minérale osseuse, et sur *la perte des fonctions cognitives*. Des études cliniques bien menées sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

Les données disponibles à ce jour montrent que les phyto-estrogènes (les isoflavones notamment) ne sont pas associés à une augmentation du *risque de cancer du sein* chez la femme. Toutefois, les données obtenues chez l'animal incitent à la prudence chez les sujets ayant un cancer hormono-dépendant (cancer du sein, ...) ou des antécédents de ce type de cancer.

<b>Pour aller plus en détail ...</b>
<b>➤ Phyto-estrogènes et cancer : en Asie, en Occident, la prise en compte de l'ensemble de la situation ne permet pas la transposition</b>
Chez les Asiatiques, ce risque est diminué. Toutefois le cancer est une pathologie multifactorielle, et il existe des différences importantes entre Asiatiques et Occidentaux liées aux modes de vie. Ces différences excluent la possibilité de transposer les effets observés chez les Asiatiques aux Occidentaux. Chez les Occidentaux, les études disponibles ne montrent pas une diminution du risque. Toutefois il faut noter que les habitudes alimentaires sont différentes et en particulier, les doses et les durées d'exposition aux isoflavones rapportées dans les études disponibles, sont plus faibles que dans les études menées chez les Asiatiques. D'autres études réalisées avec une méthodologie adéquate doivent donc venir compléter l'ensemble des données disponibles.
<b>➤ Phyto-estrogènes et ostéoporose</b>
La meilleure façon de mesurer les effets d'une substance sur la prévention de l'ostéoporose serait de constater une baisse du nombre de fractures, ce qui n'est pas aujourd'hui observé. La mesure de la densité minérale osseuse, (DMO), un des facteurs jouant un rôle dans l'ostéoporose, constitue un moyen couramment utilisé d'évaluer le risque d'ostéoporose. Si l'expérimentation animale a fourni les preuves d'une certaine efficacité pour la prévention de la perte osseuse, les investigations chez l'humain sont moins consensuelles et des recherches restent à mener à ce niveau.
<b>➤ Phyto-estrogènes et fonction cognitive</b>
Les études menées chez l'humain sont peu nombreuses, de courte durée et portant sur des effectifs faibles. Toutefois l'ensemble de ces études converge vers la possibilité d'un effet favorable de la consommation de phyto-estrogènes sur les fonctions cognitives des adultes jeunes et de la femme ménopausée. Ces résultats demandent confirmation.
<b>➤ Phyto-estrogènes et fonction cardio-vasculaire</b>
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. Les isoflavones purifiées de soja ont un effet bénéfique sur la tonicité des vaisseaux (vasotonicité) à des doses de 45 à 55 mg/j de génistéine. Toutefois la fenêtre des doses apportant un bénéfice serait étroite puisque l'effet sur la tonicité des vaisseaux pourrait s'inverser à des doses plus élevées (110 mg/j) et qu'un effet pro-inflammatoire a été observé pour un apport de 73 mg/j d'isoflavones de soja. <b>Phyto-estrogènes et fonction cardio-vasculaire : ce qui revient aux protéines de soja et non aux isoflavones</b> Le niveau de cholestérol circulant, dont l'augmentation est liée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires, peut être abaissé par les préparations de protéines de soja à des doses de 30g/j.

## **Des recherches à mener**

Malgré la bibliographie volumineuse et les idées reçues qui circulent, nombre de ces affirmations ne sont pas aujourd'hui vérifiées. Des recherches sont nécessaires dans de nombreux domaines tels que apports alimentaires, mécanismes d'action, sécurité chez les enfants, effets physiopathologiques.

## **Une information du consommateur**

Un étiquetage informatif et adapté d'une part au cas des aliments, et d'autre part au cas des compléments alimentaires devrait exister.

## **Quelles recommandations ?**

Des recommandations de recherche, de santé publique et d'information du consommateur détaillées sont émises pour chacun des chapitres du rapport.

### **Pour aller plus en détail ...**

Pour l'essentiel :

#### **En terme de recherche :**

- 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 :**

- assurer un contrôle du niveau de consommation des vecteurs de phyto-estrogènes
- différencier consommation modérée équilibrée de soja et prise de compléments
- 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 (notamment tonyu ou « lait » de soja, 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.