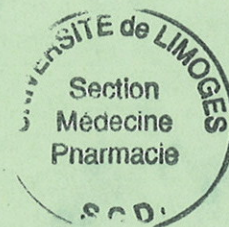


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2007

THESE N° 333114

**LES PHYTOESTROGENES DANS LES LAITS
INFANTILES A BASE DE SOJA (*Glycine max.*)**



THESE
pour l'obtention du
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue le 21 septembre 2007 à Limoges

Par

Céline CHATENET

Née le 14 mai 1982 à Saint Yrieix la Perche (Haute-Vienne)

JURY

M. A.J. CHULIA, Professeur de pharmacognosie et de phytochimie
Faculté de pharmacie de Limoges.....PRESIDENT

M. J.-L. BENEYTOUT, Professeur de biochimie et biologie moléculaire
Faculté de pharmacie de Limoges.....JUGE

Mme D. ALLAIS, Maître de Conférence de pharmacognosie et de phytochimie
Faculté de pharmacie de Limoges.....JUGE

Melle C. LAVAUD, pharmacien.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA
ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE MATHEMATIQUES INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCE BIOLOGIQUE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE ENDOCRIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARABOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scce M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scce M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scce M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scce M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scce Mme. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scce M. le Prof. BUXERAUD

REMERCIEMENTS

A MON MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur Albert José CHULIA

Professeur de pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Limoges

Monsieur, je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez prodigué et qui ma permis d'apprécier votre matière.

Vous m'avez accueillie avec gentillesse, vous avez su me guider et m'encourager tout au long de ce travail.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma respectueuse gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A MON JURY DE THESE

Monsieur Jean-Louis BENEYTOUT

Professeur de biochimie et biologie moléculaire à la faculté de pharmacie de Limoges

Monsieur, je vous remercie pour l'enseignement riche et complet que vous m'avez communiqué tout au long de mes études.

Je suis très honorée de votre présence dans ce jury.

Madame Daovy ALLAIS

Maître de conférence de pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Limoges

Madame, vous avez suscité mon intérêt pour cette matière, au cours de mes études, à travers les travaux pratiques de pharmacognosie et de phytothérapie. Je vous en suis très reconnaissante.

Je suis très honorée de votre présence dans ce jury.

Mademoiselle Caroline LAVAUD

Pharmacien adjoint

Je te remercie pour tes conseils et ton aide au cours de mon stage officinal. Je te témoigne ma reconnaissance et ma profonde sympathie.

Je suis très honorée de ta présence dans ce jury.

Je remercie également Melle Lise Pontvianne pour son aide en matière de traduction anglaise.

Je remercie considérablement Antoine Chabanel pour son aide précieuse, son avis aiguisé et son soutien permanent.

Je dédie ce travail à mes parents, ma grand-mère et mes frères Philippe et Christophe.

INTRODUCTION	9
1. DU SOJA AUX PHYTOESTROGENES	12
1.1 Le soja : une plante agronomiquement, nutritionnellement, et industriellement intéressante.....	13
1.1.1 Historique du soja	14
1.1.2 Caractéristiques botaniques du soja	15
1.1.3 Production et valorisation de la graine de soja.....	18
1.1.4 Intérêt nutritionnel du soja	24
1.1.5 De la graine aux produits transformés	30
1.2 Les phytoestrogènes.....	36
1.2.1 Définition	36
1.2.2 Répertoire des phytoestrogènes.....	38
1.2.3 Teneurs des plantes en phytoestrogènes.....	44
1.2.4 Biodisponibilité.....	46
1.2.5 Modes d'action des phytoestrogènes : mécanismes moléculaires et cellulaires.....	52
1.2.6 Effets physiopathologiques des phytoestrogènes	57
2. DES PHYTOESTROGENES AUX LAITS INFANTILES A BASE DE SOJA	72
2.1 A propos des formules infantiles à base de soja	74
2.1.1 Produits disponibles sur le marché.....	74
2.1.2 Composition.....	75
2.1.3 Des contradictions dans les indications.....	77
2.1.4 Utilisations chez les enfants nés à terme ou prématurément	79
2.2 Apport en phytoestrogènes dans l'alimentation du nourrisson	81
2.2.1 Analyse des teneurs en isoflavones des aliments destinés aux nourrissons	81
2.2.2 Analyse des apports en phytoestrogènes des PPS	84
2.2.3 Analyse des concentrations plasmatiques des enfants nourris avec des PPS	84
2.2.4 Comparaison des apports entre occidentaux et asiatiques.....	85
2.3 Biodisponibilité des isoflavones chez le nourrisson.....	87
2.3.1 Développement de la flore digestive chez les nourrissons.....	87
2.3.2 Métabolisation des isoflavones chez le nourrisson	87
2.3.3 Passage trans-placentaire des phytoestrogènes	89
2.4 Conséquences de la consommation de phytoestrogènes chez les enfants et les nourrissons.....	90
2.4.1 Effets sur la croissance, développement sexuel et la fertilité	90
2.4.2 Effets sur la minéralisation osseuse	94
2.4.3 Effets sur la réponse immunitaire	95
2.4.4 Effets sur la glande thyroïde	97
2.5 Recommandations sur l'utilisation des PPS	98
2.5.1 Recommandations anglo-saxonnes sur l'utilisation des PPS chez les nourrissons (COT, 2003).....	98
2.5.2 Recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)	100
2.5.3 Recommandations de l'AFSSA en France en 2005	101
CONCLUSION	104

BIBLIOGRAPHIE	108
LISTE DES FIGURES	116
LISTE DES TABLEAUX	116
TABLE DES MATIERES	117
<i>SERMENT DE GALIEN</i>	119

INTRODUCTION

A l'heure où le « naturel revient au galop », à l'heure où le préfixe « phyto » est un bon argument publicitaire, à l'heure où les mots « biologique », « écologique » ou « naturel » riment avec santé, sécurité et bien être, il est important de relativiser ces concepts.

C'est dans ce cadre que j'ai choisi de me pencher sur une plante aux innombrables atouts : le soja. Cette plante ancestrale utilisée dans les contrées lointaines de Chine n'en finit pas de nous surprendre tant ses propriétés sont diverses. Le soja constitue un aliment de choix des peuplades Asiatiques, petit à petit elle a gagné l'Occident. Désormais, le soja est partout : dans nos cultures, dans nos assiettes et enfin dans nos gélules. Consommer du soja semble être une alternative à la mode pour remplacer les protéines animales. D'ailleurs, les aliments à base de soja ne fleurissent-ils pas dans les rayons des supermarchés ? Par conséquent, il est intéressant de connaître quels sont les bienfaits mais aussi les risques d'une telle consommation chez l'homme. En effet, le soja renferme d'importantes quantités de phytoestrogènes. Mais connaît-on réellement l'impact de ces composés atypiques sur l'organisme humain ? Les phytoestrogènes ont donc fait l'objet de nombreuses études scientifiques depuis près d'un siècle. Il a été mis en évidence diverses actions sur l'organisme humain, sur le système endocrinien, nerveux... Parmi ces actions on peut noter l'incidence positive des phytoestrogènes sur le développement de certains cancers. Les scientifiques s'accordent à dire que les phytoestrogènes miment des effets hormonaux. Ainsi, je me suis posée la question sur l'impact que pourraient avoir de tels composés sur les nourrissons. En effet, nourrir des enfants en bas âge exclusivement avec des laits à base de protéines de soja exempts de protéines animales et riches en phytoestrogènes ne serait-il pas une aberration biologique ? L'utilisation de laits infantiles à base de soja est-il plutôt bénéfique ou plutôt nocif pour la santé des jeunes enfants ?

Dans une première partie, nous décrirons le soja et ses phytoestrogènes. Le soja est une plante atypique, elle représente des intérêts à différents niveaux. Tout d'abord au niveau agricole, en effet, cette graine oléoprotéagineuse façonne l'agriculture mondiale. Si l'on a tant recherché à l'acclimater c'est qu'elle représente un net intérêt nutritionnel aussi bien pour le bétail que pour l'homme. Ainsi, nous développerons la composition nutritionnelle de la graine de soja. Ensuite, nous détaillerons brièvement quels sont les produits dérivés de la graine de soja propres à la consommation humaine. Après avoir fait le tour de la graine de soja, nous nous attacherons aux phytoestrogènes, composés actifs qui se retrouvent dans la graine de soja en très forte proportion. Nous commencerons par définir les phytoestrogènes,

puis nous développerons successivement leurs modes d'actions, leur biodisponibilité et leurs effets physiopathologiques.

Nous consacrerons la deuxième partie exclusivement à l'effet de la consommation de laits infantiles à base de soja chez les enfants en bas âge. Ceci nous permettra d'illustrer les effets des phytoestrogènes chez les nourrissons à l'aide d'études scientifiques menées chez l'homme ou, plus souvent, chez l'animal. Pour commencer nous exposerons quelles sont les Préparations à base de Protéines de Soja (ou PPS), quelles sont leur compositions, leurs indications et leur mode d'utilisation. Par la suite nous évoquerons tour à tour l'apport en phytoestrogènes que peuvent fournir les laits infantiles à base de soja, leur biodisponibilité chez le nourrisson et leurs conséquences biologiques sur leur jeune organisme. Enfin, nous terminerons par les recommandations sur l'utilisation des préparations à base de protéines de soja de plusieurs comités, notamment des comités Américains, Anglo-Saxons et enfin Français représentés par l'AFFSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

1. DU SOJA AUX PHYTOESTROGENES

1.1 Le soja : une plante agronomiquement, nutritionnellement, et industriellement intéressante.

Le soja est bien plus qu'une plante, c'est un produit qui a bouleversé l'agriculture mondiale ainsi que notre mode d'alimentation. Cette plante appartient à la grande famille botanique des fabacées qui représente une source alimentaire importante pour l'homme et l'animal. Ainsi connaître la botanique de cette plante et comprendre sa biologie est fondamental pour optimiser sa culture, nous passerons donc en revue les caractéristiques botaniques du soja.

Le soja est une plante qui recèle des particularités agronomiques majeures. C'est pourquoi il est nécessaire de connaître de quelle façon elle est cultivée afin de comprendre son impact environnemental et son intérêt économique.

On comprend mieux toute l'importance que prend la culture du soja dans le monde quand on étudie sa composition chimique et que l'on dissèque ses qualités nutritionnelles. Nous étudierons alors en quoi la graine de soja constitue un aliment de choix.

Enfin, nous retracerons dans une dernière partie tout l'intérêt commercial que représente le soja dans notre alimentation quotidienne. En effet, cette graine et ses produits transformés (industriels ou traditionnels) gagnent peu à peu nos assiettes. Nous verrons donc quels sont les produits transformés issus de la graine de soja.

1.1.1 Historique du soja

La culture du soja puise ses origines 3000 ans avant Jésus-Christ au cœur de l'Orient, au centre Est de la Chine dans la région de la Mandchourie. Le soja est primordial dans l'alimentation des populations d'Extrême-Orient. Il est cultivé comme d'autres céréales et tisse les relations sociales et économiques de l'Empire du Milieu. Certains missionnaires Chinois ont fait parvenir des graines de soja en Occident mais ce n'est pas un produit qui intéresse les commerçants européens. C'est seulement au XIX^{ème} siècle que les graines de soja sont exportées. Les scientifiques de l'époque font des essais sur cette plante et indiquent que « l'acclimatation du soja est complète ». (Bertrand, 1983)

En France, au début du XX^{ème} siècle, le soja ne connaît pas de succès dans l'alimentation humaine, en revanche il sera utilisé comme plante fourragère grâce à ses qualités protéagineuses.

Il faut garder à l'idée que « l'histoire du soja en Europe est intimement lié à l'existence d'empires coloniaux ». Même si le soja est cultivable en Europe, les industriels occidentaux (Allemagne et Etats-Unis) vont continuer à en importer de la région du Mandchourie. Ce schéma s'inversera après la seconde guerre, dans un climat de décolonisation, certains pays occidentaux, notamment les Etats-Unis, vont se mettre à en produire. (Bertrand, 1983)

Ainsi, depuis les années 1930, les premiers producteurs et exportateurs sont les Etats-Unis. Le soja reste une plante fourragère et commence à être exploité comme matière première dans l'industrie agroalimentaire. L'ASA (American Soybean Association) est créée pour devenir un lieu de « concertation et d'action des agriculteurs et industriels ». (Bertrand, 1983)

Jusqu'à présent seule l'huile de soja est valorisée. C'est dans l'entre-deux-guerres que des études sont réalisées sur le tourteau de soja, il s'avère que ce produit peut remplacer les farines de poisson ou de viande grâce à sa composition protéique comparable. « D'abord recherchée pour son huile la graine de soja va devenir une source de protéines : un oléo-protéagineux. » (Bertrand, 1983)

En 1948, suite à deux évènements importants : le lancement du plan Marshall et la révolution Chinoise, l'exportation américaine de soja va connaître un essor, « il faut moins de dix ans aux Etats-Unis pour se substituer presque totalement à la Chine sur le marché international des graines de soja » (Bertrand, 1983). Ainsi, on comprend mieux que le développement du soja est fortement lié à l'histoire des Etats-Unis dans l'après-guerre.

Grâce à ses atouts agronomiques et nutritionnels le soja est devenu le premier oléo-protéagineux dans le monde, c'est une plante universelle.

1.1.2 Caractéristiques botaniques du soja

Le soja encore appelé *Glycine max*, *Soja hispida* ou *Glycine hispida* est une plante de la famille des papilionacées ou fabacées. Sa taxonomie précise est :

- embranchement : angiospermes
- classe : dicotylédones
- sous-classe : rosidaeae
- ordre : rosales (fabales)
- sous-ordre : légumineuses
- famille : fabaceae (papilionacées)

Cette famille comprend environ 10 000 espèces. Certaines ont une importance agricole pour la production de légumes : la lentille (genre *ervum*), le haricot (genre *phasaеolus*), le pois (genre *pisum*), l'arachide. D'autres sont utilisées dans la nutrition animale : les prairies naturelles sont riches en trèfle (*Trifolium pratense*) et en lottier (*Lotus corniculatus*), les prairies artificielles sont, quant à elles, riches en luzerne (*Médicago sativa*), ou en sainfoin (*Onobychis sativa*). Enfin d'autres fabacées ont un intérêt thérapeutique, notamment la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) utilisée pour ses propriétés expectorantes et édulcorantes.

Le soja est une plante herbacée annuelle qui n'existe qu'à l'état cultivé. De plus, c'est une plante autogame c'est-à-dire qui s'autoféconde.

– *Appareil végétatif* (Aygon, 2006) (Bruneton, 1999)

Le système racinaire est composé de radicules qui se ramifient autour d'un pivot, elles absorbent eau et sels minéraux grâce à leurs poils absorbants. Ces racines présentent des renflements appelés **nodosités** grâce auxquelles il s'opère une symbiose entre la plante et une bactérie (*Rhizobium japonicum*).

Les feuilles sont trifoliées, alternes. Les folioles sont ovales et pubescentes.

– *Appareil reproducteur* (Aygon, 2006) (Bruneton, 1999)

Les fleurs sont rassemblées en grappes. Leurs couleurs varient en fonction des variétés, elles vont du blanc au mauve.

Les fruits sont des gousses de 10 cm de long s'ouvrant par une double déhiscence (ventrale et dorsale). Elles sont de couleur brune, elles sont bosselées et très velues. Chaque gousse sèche contient 1 à 4 graines ovoïdes à sphériques.

Les graines sont réniformes, leur taille est de 5mm de large et 7mm de long. La culture du soja a pour but de récolter ces graines, c'est pourquoi elles constituent l'élément essentiel de la plante au point de vue agronomique et alimentaire.

– *Cycle de développement* (ENSA) (CETIOM)

En France, les graines de soja sont semées en rangs au mois de mai, elles seront récoltées en automne.

Figure 1 : cycle de développement du soja
(source : CETIOM)



- germination



- apparition des premières feuilles unifoliées



- premier nœud : étalement complet des premières feuilles unifoliées



- deuxième nœud : la première feuille trifoliée est développée



- N^{ième} nœud



- premières fleurs : une fleur s'épanouit sur n'importe quel nœud de la tige principale



- premières gousses : une gousse de 5 mm de long se développe sur l'un des 4 nœuds les plus élevés de la tige principale



- premières graines : elles mesurent 3 mm dans les gousses les plus élevées sur la tige principale



- une gousse contient une graine verte qui remplit la cavité de la gousse, elle mesure 11 mm



- première gousse « mûre » : une gousse contenant au moins une graine a atteint sa couleur de maturité (marron- beige). la graine s'arrondit dans la gousse.



- maturité, récolte : les feuilles sont pratiquement toutes tombées, les graines doivent être récoltées au bout de 5 à 10 jours quand elles atteignent une humidité inférieure à 15 %. Les graines sont libres dans la gousse, on dit qu'elles « sonnent ».

1.1.3 Production et valorisation de la graine de soja

1.1.3.1 Production et zones de cultures

– Culture à l'échelle mondiale

De façon générale, la production mondiale d'oléagineux (graines de colza, tournesol, soja, arachide) est en hausse depuis 1990. (AGRESTE)

Le soja, quant à lui, est l'oléagineux le plus produit sur la planète. (Tableau 1)

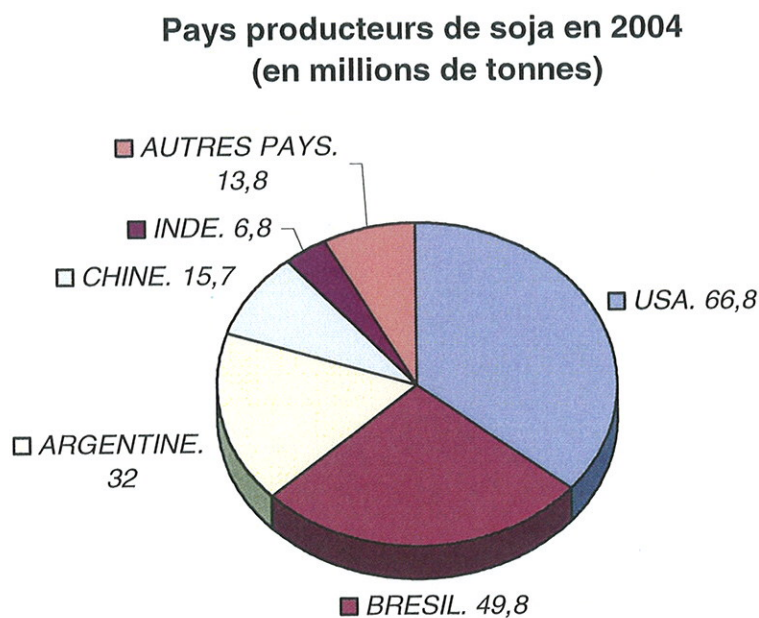
Tableau 1 : production mondiale de graines oléagineuses en 2005 (en millions de tonnes)

	1990	2005
Soja	108,5	209,5
Graines de coton	54,3	66,7
Colza	24,4	45,3
Arachides	23,3	36,5
Tournesol	22,7	30,7

Source : FAO, EUROSTAT

Les plus grands producteurs de graines de soja sont les Etats-Unis, le Brésil et l'Argentine. Ils détiennent, à eux seuls, plus de 80 % de la production mondiale. (PROLEA) (Figure 2)

Figure 2 : répartition de la production mondiale de soja en 2004 (en millions de tonnes)



Source : PROLEA

– Culture à l'échelle Européenne

Alors que la production mondiale d'oléagineux est en nette progression depuis 15 ans (tableau 1), la production de soja européenne a diminué de plus de moitié au profit de la culture du colza (tableau 2).

Tableau 2 : production Européenne (UE à 25) de graines oléagineuses en 2005 (en million de tonnes). (AGRESTE)

	1990	2005
Colza	10,4	15,9
Tournesol	5,0	3,9
Soja	2,2	0,9

Source : FAO, EUROSTAT

A l'échelle mondiale, la production Européenne de soja n'est plus qu'un détail. Avec 0,851 million de tonnes en 2005, elle représente 0,43 % de la production mondiale soit 273 000 Ha. (PROLEA)

A l'intérieur de l'Europe des 25, l'Italie a la part belle, avec 553 000 T soit les deux tiers de la production. La France arrive en deuxième position avec un peu moins de 150 000 T en 2005. Arrivent ensuite la Hongrie (83 000 T) et l'Autriche (61 000 T). (PROLEA)

– Culture à l'échelle nationale

Tableau 3 : production de graines oléagineuses en France (AGRESTE)

	1990	2005
<i>Production (millions de T)</i>		
Colza	1,975	4486
Tournesol	2,324	1518
Soja	0,255	142

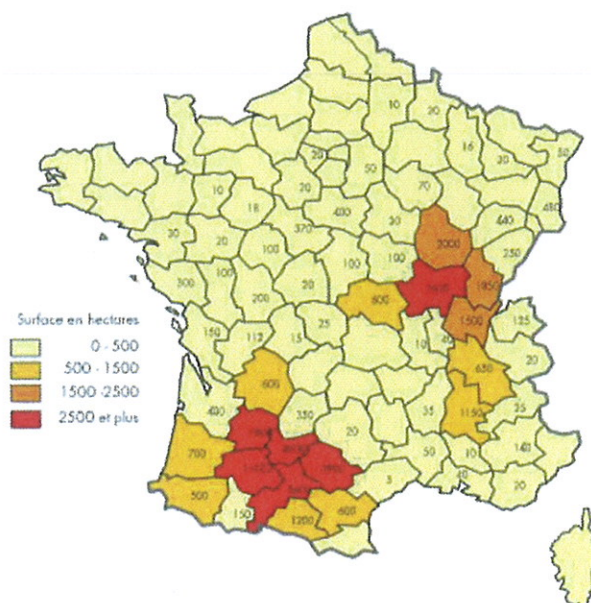
Source : FAO, EUROSTAT

En France, la culture des oléagineux progresse. En revanche la place faite au soja n'est pas majoritaire. (Tableau 3)

- La production de colza caracole en tête avec 4,4 millions de tonnes produites en 2005 suivie par la production de graines de tournesol (1,5 millions de tonnes). Enfin, le soja est loin derrière avec ses 145 000 T produites en 2005.
- En terme de surfaces cultivées, le colza représente 1,236 millions d'hectares alors que le soja ne pousse que sur 57 000 Ha. (PROLEA)

Sur le territoire français, les zones de culture du soja ne sont pas réparties de façon uniforme (figure 3). Elles se concentrent dans le Sud (Aquitaine, Midi-pyrénées) et dans le centre Est (Bourgogne).

Figure 3 : carte de répartition des surfaces cultivées pour le soja en 2005



Source : CETIOM

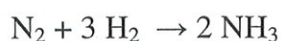
1.1.3.2 Atouts agronomiques, environnementaux et économiques liés à la culture du soja

○ Intérêt agronomique et environnemental

Cette plante pousse sur des sols peu calcaires, assez riches en eau.

L'une des caractéristiques de la culture de cette légumineuse est la nécessité d'inoculer les sols avec des bactéries du genre *rhizobium*. Ceci consiste à mélanger les graines et l'inoculum avant de semer le tout. (CETIOM)

Cette étape a une raison biologique (Raven, 2000). Les **rhizobiums** inoculés vont aller infecter les poils absorbants du système racinaire créant ainsi des **nodosités**, ou nodules. Ensuite ces bactéries vont transformer l'azote atmosphérique en ammoniac grâce à leur complexe enzymatique : *la nitrogénase* :



Le NH_3 produit permettra la formation d'acides aminés nécessaires à la plante, qui elle-même livrera aux rhizobiums des molécules carbonées comme substance énergétique. C'est en ça que ce type de plante enrichit le sol en azote, c'est un **engrais azoté naturel**. « Une culture de soja mobilise environ 300 kg d'azote par hectare dont 40 % est restitué au sol à la récolte. Une partie de cet azote est alors disponible pour la culture suivante ». (CETIOM)

De plus, aucun apport d'engrais n'est à rajouter sur la culture de soja, « les nodosités d'une plante bien inoculée fournissent 70 à 80 % de ses besoins en azote » (CETIOM), le reste provient des fournitures du sol. Le soja est bénéfique dans la rotation des cultures, il favorise un bon rendement pour les céréales cultivées sur une terre riche en azote, il leur est complémentaire (PROLEA).

Il permet d'allonger le délai de retour des autres cultures et ainsi de limiter les maladies et les parasites qui se développent dans le sol. (CETIOM)

Il est utile pour rompre le cycle de certaines mauvaises herbes, il permet donc une utilisation moindre d'herbicides. (CETIOM)

C'est une plante qui subit le moins de traitements phytosanitaires. Pour lutter contre le *scérotinia* (maladie du soja) il suffit d'utiliser des variétés adaptées et une irrigation raisonnée.

C'est une plante qui a des besoins modérément exigeants en eau.

En somme, la culture du soja est tout à fait adaptée à l'agriculture biologique. En 2001, la culture « bio » a dépassé les 5 % de la culture totale française de soja.

Le soja représente un net intérêt environnemental, c'est une plante sur laquelle on utilise peu de produits chimiques, pas d'engrais. Il « régénère » le sol en azote. L'introduire dans la rotation permet une bonne gestion des mauvaises herbes néfastes au rendement. Il permet donc d'améliorer la culture de céréales (blé,...) par la rotation des cultures.

o Intérêt industriel

La culture du soja présente aussi un intérêt industriel, n'oublions pas que plus des ¾ de la production est détenu par trois pays occidentaux (Brésil, USA, Argentine). En effet, les produits dérivés de la graine de soja sont nombreux : alimentation humaine ou animale, biocarburants, chimie verte.

- L'huile de soja est utilisée comme **diester**, pour les moteurs diesel. Elle est biodégradable et renouvelable
- De plus, dans le secteur de la **chimie verte**, on utilise des bioproduits issus d'huiles végétales. Il s'agit de certaines encres d'imprimerie, mais aussi de solvants non toxiques qui entrent dans la composition du bitume vert par exemple.
- Dans **l'alimentation animale**, les tourteaux de soja constituent un aliment de choix pour le porc et les volailles. « Les tourteaux sont les résidus solides obtenus après extraction de l'huile des graines ou des fruits oléagineux. » (ENVL). Ce sont les co-produits (sous-produits) de la fabrication de l'huile. La production en Europe de soja n'est pas assez élevée pour couvrir les besoins des élevages Européens, c'est pourquoi il est nécessaire d'importer des tourteaux du Brésil et des graines de soja des USA. Ceci reflète donc toute l'ampleur économique prise par la culture du soja dans le monde. (PROLEA)
- Dans **l'alimentation humaine**, l'huile de soja est la première consommée au monde. (PROLEA). Raffinée, elle peut être utilisée pour l'alimentation parentérale car elle est calorique et elle apporte des acides gras essentiels.

La **lécithine de soja** extraite est utilisée comme émulsifiante dans l'industrie agroalimentaire (margarinerie, chocolaterie). Cette lécithine permet de reconstituer, sans grumeaux, un produit déshydraté riche en lipides. C'est aussi un bon agent de glissement (démoulage). En pharmacie, la lécithine de soja permet d'obtenir des liposomes et des émulsions stables. (Bruneton, 1999)

On parle beaucoup des **isoflavones de soja** présentes dans les compléments alimentaires utilisés dans les troubles liés à la ménopause. Cette indication sera développée dans le chapitre dédié aux phytoestrogènes.

Les protéines de soja ont une bonne qualité nutritionnelle. Elles se présentent, une fois extraites, sous forme de farines deshuilées ou entières ou sous forme de **concentrés** ou d'**isolats**. Les isolats serviront de matière première pour fabriquer les préparations pour nourrissons à base de protéines de soja, cette utilisation sera traitée dans la chapitre dédié aux préparations pour nourrissons à base de protéine de soja.

Enfin, la graine de soja est transformée par des procédés simples en produits tels que le **tonyu** (jus ou « lait » de soja) ou le **tofu** (tonyu coagulé). Elle peut subir une **fermentation** à l'origine de divers aliments comme le tempeh, la sauce de soja, la miso ou le natto.

En plus de ses grandes qualités agronomiques, le soja a aussi des qualités nutritionnelles : c'est un aliment particulièrement intéressant.

1.1.4 Intérêt nutritionnel du soja (Lecerf, 1998)

Attention, il ne faut pas confondre ce que l'on appelle communément « pousses de soja » ou « germes de soja » avec le soja. En effet, les pousses de soja que l'on trouve dans le commerce sont, en réalité, des graines de **haricot mungo** germées (*Vigna radiata L.* ou *Phaseolus aureus R.*).

Le soja est un oléoprotéagineux. Sa graine est riche en matières protéiques ce qui lui confère ses qualités nutritionnelles. De plus, grâce à sa teneur en lipides, on l'exploite pour en tirer une huile riche en acides gras polyinsaturés présentant aussi un intérêt en matière d'équilibre nutritionnel.

Tableau 4 : la graine de soja (eau 8 %, matière sèche 91,4 %)

	Poids total	Poids sec
Protéines (%)	34,3	40-45
Lipides (%)	18,7	17-22
Glucides totaux (%)	31,6	38,4
Glucides digestibles (%)	13,6	16,4
▪ Amidon (%)	0,7	0,8
Fibres (%)	18	22
Matières minérales (%)	4,5	5,1

Source : LECERF JM, FRESSIN C, l'intérêt nutritionnel du soja, *Nutr. Clin. Métabol.* 1995 ; 9 : 137-14

– Les protéines du soja :

La qualité protéique du soja dépend de la présence de **facteurs antinutritionnels** (trypsine, chymotrypsine, phytohémagglutinines, glycoprotéines) qui réduisent la digestibilité. En revanche par des traitements thermiques, ces facteurs sont détruits ce qui améliore la valeur nutritionnelle.

Certains **acides aminés** comme l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la cystine, la phénylalanine, la tyrosine, la thréonine, le tryptophane, la valine sont en quantité suffisante pour conférer au soja sa qualité protéique. En revanche, comme dans la viande et le poisson, les **acides aminés soufrés** (cystine et méthionine) sont en quantité insuffisante.

Il faut noter que certains traitements modifient la teneur en acides aminés, notamment la fermentation qui induit une augmentation de la leucine.

Rappelons que la teneur protéique frôle les 40 %. D'un point de vue quantitatif, un produit dérivé tel que le jus de soja est aussi riche en protéines que **le lait de vache**. Quant au tofu, qui contient 7,5 à 12 % de protéines, il a une teneur protéique proche de notre **fromage blanc**. De plus, « ces protéines sont de bonne qualité, proches de celles des protéines animales auxquelles elles peuvent se substituer avantageusement. »

C'est pourquoi, par sa composition, le soja peut être utilisé comme seule source de protéines chez l'adulte. Par élargissement, pour les nourrissons et les jeunes enfants, il semble que les formules infantiles à base de protéines de soja aient une qualité protéique comparable aux formules infantiles dérivées du lait de vache. Nous verrons à travers une partie dédiée à

l'utilisation de ces formules quels problèmes de santé sont soulevés suite à ce mode de consommation.

« L'intérêt du soja réside dans sa capacité à supplémer efficacement les protéines des céréales : c'est ce qu'ont réalisé intuitivement la plupart des traditions alimentaires universelles, en associant des légumineuses (soja) à des céréales (riz, blé, maïs...). » (Lecerf, 1998)

Tableau 5 : teneur en protéines des produits issus du soja (38 % du poids total)

	Protéines (%)
Graine de soja	38
Produits de première transformation	
▪ Farine de soja	52
▪ Tofu	7,5 à 12
▪ Jus de soja (tonyu)	> 3,6
Produits fermentés du soja	
▪ Sufu	7,8
▪ Miso	14
▪ Natto	14,7
▪ Shoyu	5,3
▪ Tempeh	20,7
Matières protéiques du soja	
▪ Concentrés	67,5
▪ Isolats	93,5

Source : LECERF JM, FRESSIN C, l'intérêt nutritionnel du soja, Nutr. Clin. Métabol. 1995 ; 9 : 137-144.

- Les fibres du soja :

Tableau 6 : nature et effets des fibres de la graine de soja (18 % du poids total)

	Poids total	Poids sec	Fibres totales	Localisation	Effets potentiels
Fibres	17,7 %	22 %			
Fibres solubles	4,4 %	5,2 %	24,8 %	Fibres internes, de la pulpe de la graine, riche en pectine et hémicellulose solubles	Effets métaboliques (sur les lipides et les glucides)
Fibres insolubles	13,3 %	16,8 %	75,2 %	Fibres de l'enveloppe de la graine, riche en cellulose insoluble	Effets digestifs (sur le transit et la fermentation colique)

Source : LECERF JM, FRESSIN C, l'intérêt nutritionnel du soja, Nutr. Clin. Métabol. 1995 ; 9 : 137-144.

La graine de soja contient une part importante de fibres qui ont des effets digestifs bénéfiques.

- **Effet sur le transit intestinal** : en alimentation normale, un apport de 25 à 60g de fibres de soja augmente le bol fécal et diminue le temps de transit.
- **Effets sur les fermentations digestives** : elles entraînent une hypertrophie de la paroi colique avec augmentation de l'activité enzymatique des cellules épithéliales. Elles provoquent une prolifération bactérienne colique, pouvant avoir un rôle favorable sur la cancérogenèse colique.
- **Effets métaboliques** :
Sur les lipides plasmatiques : les fibres de soja entraînent une diminution du cholestérol total, du C-LDL, C-VLDL, et des triglycérides.
Sur le métabolisme glucidique : elles entraînent une diminution de la glycémie.

– Les lipides du soja :

Tableau 7 : les lipides du soja (18,7 % du poids total)

	Poids total (%)	Lipides totaux	Acides gras	Inconvénients	Avantages
Lipides	18,7				
Dont AG saturés	2,5	13,7%	Acide palmitique C 16 : 0 10,4 %	<i>AG à limiter pour l'équilibre nutritionnel, en faible proportion dans la graine de soja (38 %)</i>	
			Acide stéarique C18 : 0 3,4 %		
Dont AG monoinsaturés	4,5	24,3 %	Acide oléique C 18 : 1, n-9 24,1 %		
			Acide gadoléique C 20 : 1, n-9 0,2 %		
Dont AG polyinsaturés	11,6	62,0 %	Acide linoléique C 18 : 2, n-6 53,5 %	<i>AG à privilégier pour l'équilibre nutritionnel, le soja en contient majoritairement (62 %)</i>	<i>Rapport AG n-6/n-3 superposable au lait maternel</i>
			Acide α-linolénique C18 : 3, n-3 8,5 %		

Source : LECERF JM, FRESSIN C, l'intérêt nutritionnel du soja, Nutr. Clin. Métabol. 1995 ; 9 : 137-144.

Notre alimentation moderne est trop riche en lipides notamment en acides gras saturés, le soja est une bonne alternative car il comporte une majorité d'acides gras polyinsaturés et peu d'AG saturés ou monoinsaturés.

De plus, l'huile de soja contient de la vitamine E (γ tocophérol) et des phytostérols « dont on sait qu'ils entrent en compétition avec le cholestérol alimentaire » (Lecerf, 1998)

– Les glucides du soja :

Le soja est une légumineuse pauvre en glucides de type amidon (0,7 %) et en glucides de faible PM (Poids Moléculaire) de type stachyose, fructose, arabinose, saccharose... Le

raffinose et le stachyose sont des **facteurs antinutritionnels** sources de flatulences. Ils sont toutefois éliminés au cours d'un trempage long, ils ne seront donc pas présents dans les produits transformés (tonyu, tofu...). Le soja contient **très peu de lactose** contrairement au lait, ceci est un inconvénient pour l'absorption du calcium.

– Les minéraux du soja :

Tableau 8 : les minéraux du soja (tonyu et tofu) comparé au lait de vache

mg/100g	Lait de vache	Tonyu (« lait » de soja)	Tonyu enrichi	Tofu à 15% de MS (Matière sèche)
Calcium	120	15	60 à 100	130
Phosphore	95	45	100	110
Sodium	50	15	15	7
Fer	0,03	0,5	0,4	1,7
Magnésium	12	20	-	70
Potassium	144	130	-	180

Source : LECERF JM, FRESSIN C, l'intérêt nutritionnel du soja, *Nutr. Clin. Métabol.* 1995 ; 9 : 137-144.

« La pauvreté du soja en calcium représente un inconvénient pour cet aliment en substitut du lait de vache », il en contient 8 fois moins. (Lecerf, 1998).

Le **tonyu** (jus de soja) est plus riche en fer et plus pauvre en sodium que le lait de vache.

L'acide phytique présent dans le soja diminue la biodisponibilité du calcium, du fer et du zinc en les chélatant.

L'addition de vitamine C accroît la biodisponibilité du fer.

La graine de soja présente de nombreux avantages dans sa composition qui font d'elle un aliment de choix. Tous les acides aminés indispensables sont présents en quantité suffisante pour couvrir les besoins quotidiens d'un homme. De plus, la teneur en protéines avoisinant les 40 % fait du soja un aliment aux qualités protéiques indiscutables pouvant même remplacer la viande. Du point de vue lipidique, la graine de soja est source d'acides gras polyinsaturés, elle ne contient pas de cholestérol, on en fait une huile qui présente, elle aussi, des avantages nutritionnels par rapport à d'autres huiles plus riches en AG saturés. Enfin, les glucides (amidon) sont en petite quantité, seules les fibres alimentaires sont en quantité plus importante. Elles contribuent au transit intestinal.

1.1.5 De la graine aux produits transformés

Depuis des siècles, en Extrême-Orient, la graine de soja est à la base de l'alimentation comme source de protéines. Par différents modes de traitements, traditionnels (la fermentation) ou industriels (préparation de concentrés), on aboutit à divers produits alimentaires.

Ces aliments peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur mode de fabrication. Il existe les produits directement dérivés de la graine de soja qui servent de « matière première » dans la cuisine traditionnelle, il s'agit du tonyu et du tofu. Il y a ensuite tous les aliments fermentés à base de soja dont les procédés de fabrication et les saveurs varient en fonction des régions d'Extrême-Orient. Enfin il y a toutes les utilisations industrielles qui découlent des propriétés du soja (figure 4).

1.1.5.1 Les produits non fermentés (Colot, 2007) (Gauthier, 1996)

Le tonyu est ce que l'on appelle abusivement « lait » de soja. Ce produit est exclusivement issu des graines de soja mais on l'appelle, à tort, « lait ». En effet, son aspect comme sa valeur nutritionnelle est proche du lait de vache, c'est un aliment de choix dans les régimes végétariens. Le tonyu est naturellement riche en matières protéiques végétales et en lipides mais plus pauvre en calcium que le lait de vache. C'est pourquoi on a enrichi certains laits de soja en calcium afin que ses effets bénéfiques sur la minéralisation osseuse soient proches de celles du lait de vache.

Tableau 9 : éléments nutritifs du « lait » de soja et du lait de vache

	Lait ½ écrémé UHT pour 100 ml :	« lait » de soja pour 100 ml :
Valeur énergétique moyenne	47 Kcal (197 kJ)	38 Kcal (161 kJ)
Protéines	3,2 g	3,8 g
Lipides	1,55 g	2,1 g
dont AG saturés	0,9 g	0,3 g
Glucides	5,0 g	1,1 g
dont sucres simples	5,0 g	0,7 g
Fibres	0 g	0,8 g
Sodium	Traces	0,04 g
Calcium	120 mg	0 mg

Source : www.sojasun.com (15), bouteille de lait du commerce

Le « lait » de soja est répandu dans l'alimentation occidentale en **remplacement du lait de vache**.

Par ailleurs, le tonyu peut également servir de **matière première** dans la fabrication du tofu et d'autres produits industriels (desserts glacés, crèmes desserts...). Il est également possible de le faire fermenter car il constitue un bon milieu pour le développement des bactéries lactiques. En Orient, on retrouve traditionnellement ce type de produit nommé « soyogurt » ou « tairu », en Occident leur consommation est récente. (Gauthier, 1996)

Le tofu résulte de la **coagulation du lait** de soja à l'aide de sulfate de calcium ou de magnésium ou de sel marin (Gauthier, 1996). On obtient un produit naturellement riche en protéines que l'on découpe en cubes. Il peut être frit (dans la cuisine Indienne), utilisé comme base pour la préparation de produits fermentés (fabrication du sufu), ou utilisé comme matière première dans la cuisine industrielle. Consommé cru, il est nécessaire que les composés antinutritionnels soient éliminés à la fabrication (chapitre 1.1.3.). De plus, afin de conserver ce produit facilement altérable, il faut le stériliser ou le pasteuriser.

1.1.5.2 Les produits fermentés à base de soja

La **fermentation**, procédé ancestral, permet de transformer et de conserver un aliment, c'est le cas pour le soja. Elle peut se faire directement sur la graine elle-même, sur le tofu, le tonyu, ou avec d'autres céréales.

La fermentation, procédé biologique simple, permet la transformation de composés complexes : glucides, protéines et lipides en sucres simples, acides aminés et acides gras qui sont à l'origine des arômes. En effet, les produits fermentés ont des saveurs et des arômes bien plus relevés que des produits de transformation directe tels que le tofu ou le tonyu.

- Le miso, répandu au Japon et en Chine, est une pâte utilisée pour les soupes. Il résulte d'une fermentation de soja et de *koji* de riz ou d'orge (fermentation par un *aspergillus* de riz ou d'orge cuit). Il contient 14 % de protéines.
- Le shoyu est un ingrédient central dans la cuisine Japonaise, Indonésienne (*recap*) ou Chinoise (*chiang-yu*) pour relever viandes, poissons et légumes. On le connaît sous le nom de « sauce de soja ». C'est un mélange de blé et de soja fermentés qui est pressé et pasteurisé. Au final, c'est un aliment très riche en acides aminés, notamment en acide

glutamique, et en glucides. Il existe plusieurs sortes de sauces au soja en fonction des pays. Au Japon, il en existe 5 sortes, en particulier le *koikuchi* (50 % de blé et 50 % de soja) et le *tamari* (90 % de soja et 10 % de blé) qui se rapproche de la sauce Chinoise.

- Le tempeh est un aliment compact préparé à partir de graines entières de soja subissant une fermentation grâce au développement de micellium (*Rhizopus*). C'est un ingrédient qui peut remplacer la viande dans la cuisine traditionnelle Indonésienne car il contient 50 % de protéines (matière sèche). C'est l'aliment fermenté à base de soja le plus riche en protéines (20,7 g pour 100g de produit brut, tableau 10)
- Le natto est un agent aromatisant très utilisé au Japon souvent consommé avec du riz. Il est préparé à partir de graines de soja fermentées ce qui lui confère une teneur en acides aminés proche de celle de la graine de soja crue. C'est un aliment assez calorique (200 Kcal/100 g), il contient 14,7 % de protéines, 8,3 % de matières grasses et 9,3 % de glucides.

Tableau 10 : valeurs nutritives des principaux aliments du soja (pour 100 g de produit brut)

Aliment	Calories	Eau (%)	Protéines (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calcium (mg)	Phosphore (mg)	Sodium (mg)	Potassium (mg)
Soja	400	10.2	35.1	17.7	32	226	546		1500
Tofu	33	93	3.1	1.9	1.5	11.4	38	4	119
Sufu	79	74.9	7.8	5	2.5	0	37	3700	55
Miso	156	50	14	5	16.2	115	190	4600	
Natto	158	52.7	14.7	8.3	9.3	142	135	4842	580
Shoyu	39	75.5	5.3	1.3	2.5	59	100	5713	186
Tempeh	185	62.4	20.7	9.1	5.05	170	250		

Source : GAUTHIER S, DE PRENEUF J, ROCHEMAN M. *Aliments fermentés et fermentations alimentaires*. 2ème ed. Tome 2. Paris : Tec et Doc. 1996. 1 vol. 523 p. (Coll. Sciences et techniques agroalimentaires, microbiologie alimentaire)

Tous les aliments fermentés à base de soja (sufu, miso, natto, shoyu, tempeh) ont un point commun, ils contiennent une **forte teneur en sodium** même s'ils sont utilisés de façon diluée, ce qui est contre indiqué en cas d'hypertension artérielle. La teneur en protéines de tous les produits dérivés du soja (fermentés ou non) est toujours inférieure à la quantité contenue dans la graine seule ce qui laisse penser que **les procédés de traitement traditionnels tendent à diminuer la teneur en protéines alors que des procédés industriels vont concentrer les**

taux (un isolé contient près de 90 % de protéines). En plus de cela, dans les produits fermentés on note la présence de **vitamines B1, B2, B5**, et surtout **B12 (cyanocobalamine)**, qui est absente des végétaux, ce qui assure aux végétariens un apport quotidien en vitamine B12.

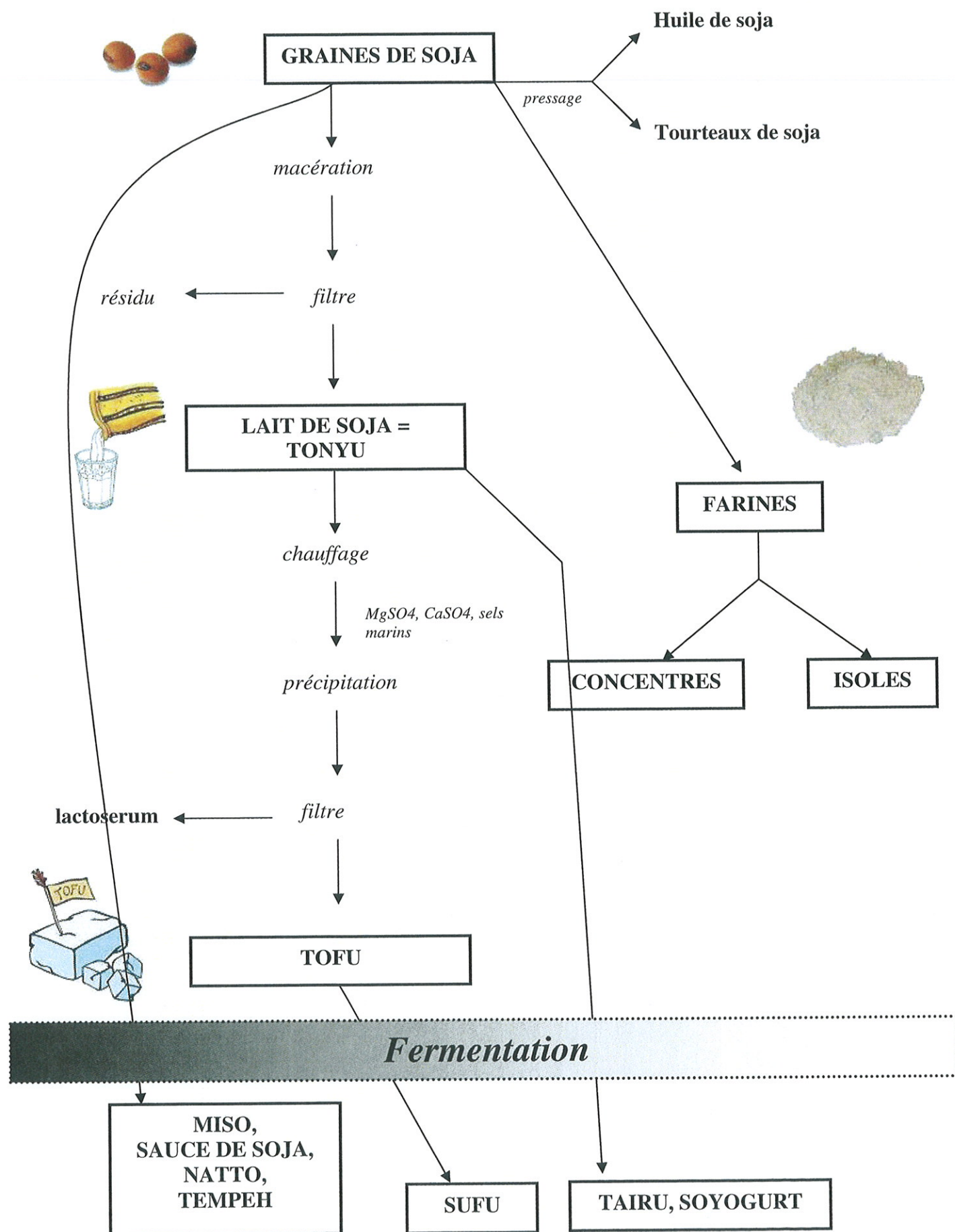
1.1.5.3 Exploitation industrielle de la graine de soja

Le soja étant une source naturellement importante de protéines, on l'exploite aussi pour la production de matières protéiques végétales : les farines, les concentrés et les isolés. Les farines sont délipidées et constituent la base pour la production d'isolés et de concentrés.

Les concentrés sont exempts de composés antinutritionnels et non protéiques ce qui améliore leurs qualités organoleptiques et nutritionnelles.

Quant aux isolés, ils ont la **teneur en protéines la plus élevée** (90 %). Ces matières protéiques végétales vont être utilisées par les industries agroalimentaires ou non alimentaires comme intermédiaires grâce à leurs propriétés fonctionnelles (viscosité, gélification, texturation). De plus, leurs qualités nutritionnelles seront exploitées pour élever l'apport protéique d'autres aliments.

Figure 4 : schéma de synthèse de la fabrication de produits à base de la graine de soja



En Occident, l'attrait pour cette graine augmente. La consommation de laits de soja (+ 0,5 % en 5 ans) desserts à base de soja (+ 3,6 % en 4 ans), plats composés à base de soja (+ 3,4 % en 5 ans) est en nette progression. De plus, comme nous l'avons vu, des produits comme le tofu ou le lait de soja sont facilement transposables aux produits laitiers, ils sont sources d'acides aminés de même nature, sources de vitamines. Le tofu peut remplacer l'apport de protéines animales par des protéines végétales ce qui en fait un aliment incontournable dans les régimes végétariens. Le lait de soja, enrichi en calcium, s'utilise de la même façon que le lait de vache.

La graine de soja est un aliment industriellement et traditionnellement incontournable. On le retrouve à la fois dans des plats traditionnels Asiatiques, dans la fabrication de produits de grande distribution et dans le panier de la cuisinière occidentale curieuse de découvrir de nouvelles saveurs ou ayant besoin de remplacer efficacement les protéines animales.

En plus de ces particularités agronomiques, alimentaires et industrielles, cette graine recèle une particularité intéressante : elle est riche en phytoestrogènes. Ces composés suscitent de nombreuses interrogations : quels sont leurs bénéfices et leurs inconvénients pour la santé humaine ?

1.2 Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes regroupent plusieurs molécules appartenant au monde végétal. On les retrouve dans de nombreuses plantes alimentaires courantes (haricot, pois, lentille, arachide, noix, thé, lin...). **Le soja est la plante qui en contient le plus**, et par conséquent les produits dérivés également. Les phytoestrogènes, comme leur nom l'indique, ont des effets hormonaux qui ont un impact sur le métabolisme humain. Ainsi l'étude des phytoestrogènes est au cœur de la recherche actuelle. Même si ces composés sont considérés comme « naturels » étant issus du monde végétal, il ne faut pas négliger leurs impacts physiologiques.

Les phytoestrogènes sont partout, ils sont utilisés pour leurs effets estrogéniques dans les compléments alimentaires pour la ménopause. On les retrouve également dans certains aliments (soja, aliments riches en lignanes). Présents dans les « laits » infantiles à base de soja destinés aux enfants en bas âge, ils peuvent exercer des effets délétères, ceci fait l'objet de nombreuses études. Afin de comprendre l'impact des phytoestrogènes sur l'organisme, nous développerons différents points clés.

Ainsi, après avoir donné une définition générale des phytoestrogènes, nous passerons en revue leur classification chimique, afin d'étudier leurs formes moléculaires qui sont à l'origine de leurs effets biologiques. Pour comprendre comment ils exercent leurs effets biologiques, nous examinerons leur biodisponibilité ainsi que les mécanismes moléculaires mis en jeu. Enfin, nous passerons en revue tous leurs effets connus sur l'organisme.

1.2.1 Définition

Les phytoestrogènes sont des substances présentes naturellement dans les plantes. Selon les auteurs du COT (Committee On Toxicity) on peut définir plus largement les phytoestrogènes comme **toute substance issue de plante qui est capable d'induire ou moduler une réponse estrogénique chez les vertébrés en se liant à des récepteurs estrogéniques.**

Plus simplement, la notion de phytoestrogène peut se voir sous deux angles : une notion fonctionnelle et une notion structurale.

Du point de vue **fonctionnel**, les phytoestrogènes peuvent être définis comme toute molécule d'origine végétale capable, par sa structure chimique et sa stéréochimie, de se lier aux récepteurs estrogéniques. En effet, ces molécules ont une structure chimique semblable à l'estradiol. Ils sont donc capables de se fixer aux récepteurs estrogéniques de l'homme et de l'animal. Ils peuvent également avoir un effet anti-estrogénique.

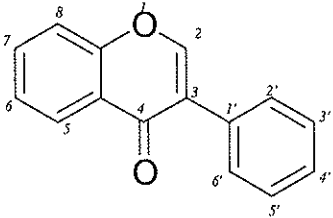
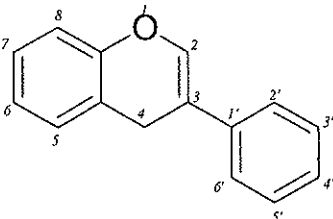
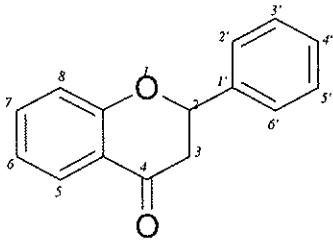
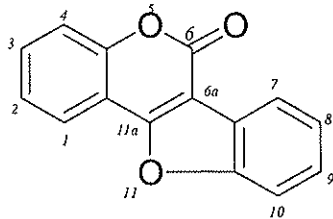
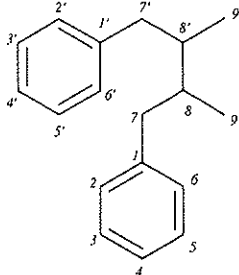
Du point de vue **structural**, les phytoestrogènes regroupent des molécules appartenant au vaste ensemble des polyphénols. Ils appartiennent principalement aux classes des isoflavones, des flavonones, des lignanes et des coumestranes. On les trouve naturellement dans les végétaux et, par conséquent, dans notre alimentation. Ils sont également présents dans bon nombre de compléments alimentaires utilisés dans le traitement hormonal substitutif. Ils sont, dans ce cas, préconisés pour leurs effets estrogéniques. En forte proportion dans la graine de soja, on retrouve ce type de composés dans tous les aliments à base de soja notamment les préparations infantiles à base de protéines de soja.

Comme nous l'avons vu précédemment, les phytoestrogènes ne constituent pas un groupe chimique à part entière. Ainsi, on peut appeler phytoestrogènes les molécules répondant aux critères de sélection suivants : ces substances doivent présenter une activité estrogénique démontrée *in vivo* (utéroprolifération, cornification vaginale) et *in vitro* (essai de liaison de ligands sur les récepteurs aux estrogènes, tests de prolifération cellulaire, tests d'expression des gènes dans les cellules mammaires et les levures). (AFSSA, 2005). Ces critères sont définis grâce aux travaux de l'OCDE (Organisation for Economic Cooperation and Development) sur les essais et l'évaluation des perturbateurs endocriniens.

1.2.2 Répertoire des phytoestrogènes

1.2.2.1 Les grandes classes de phytoestrogènes

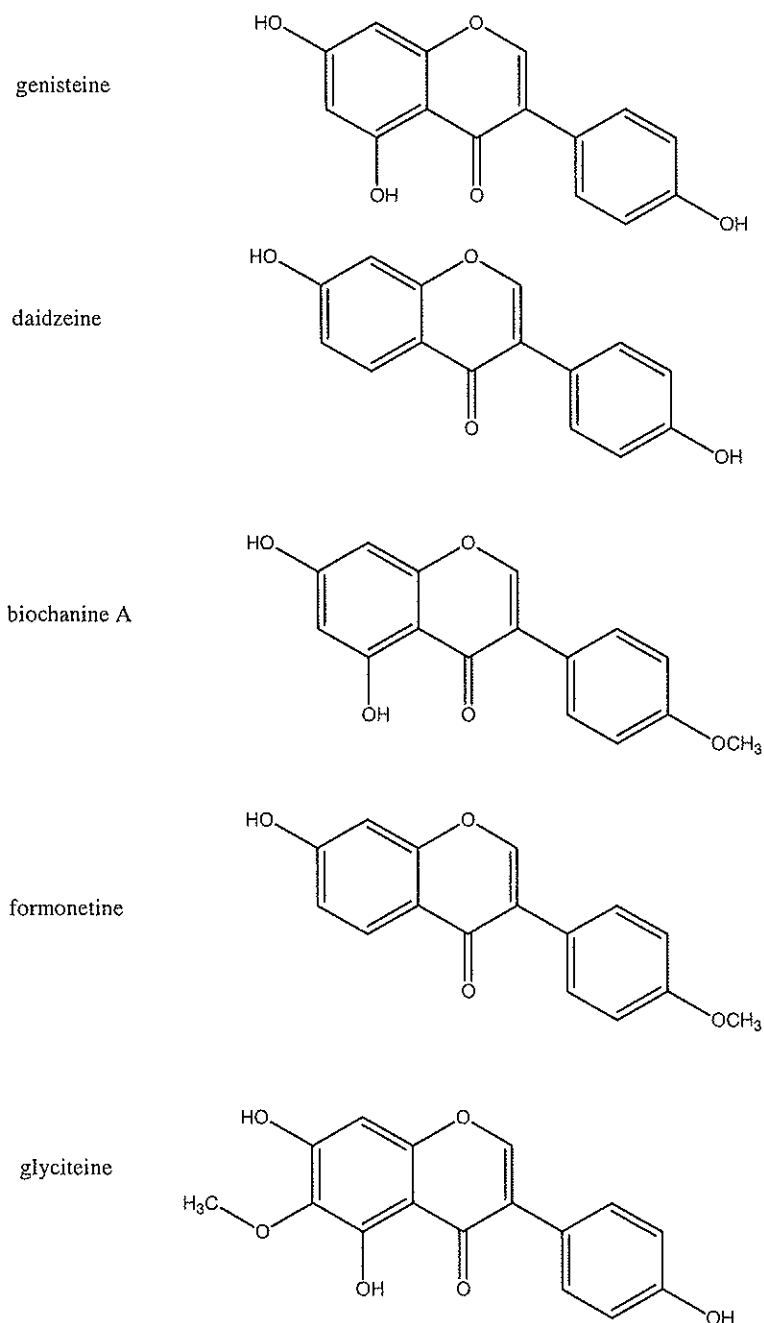
Tableau 11 : classification des phytoestrogènes, structures de base

<p>Isoflavones</p>	<p>Daidzéine Génistéine Glycitéine Formonétine Biochanine A</p>	
<p>Isoflavanes</p>	<p>Daidzine Génistine Glycitine Ononine Sissotrine</p>	
<p>Flavanones</p>	<p>8-phenylnaringénine 6-phenylnaringénine xanthohumol isoxanthohumol</p>	
<p>Coumestranes</p>	<p>coumestrol</p>	
<p>Lignanes</p>	<p>Matairesinol Seco-isolarici-resinol Larici-resinol Iso-larici-resinol</p>	

1.2.2.2 Classe des isoflavones

Elles sont représentées sous leur forme aglycone dans la figure 5.

Figure 5 : structures des principaux isoflavones (formes aglycones) :

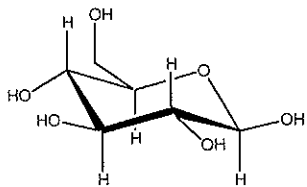
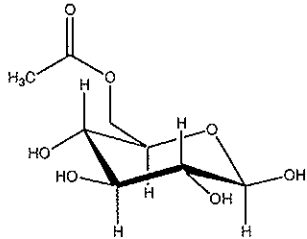
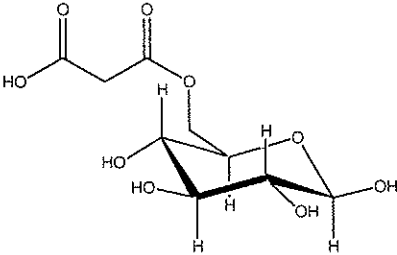


Les isoflavones sont les phytoestrogènes présents dans la graine de soja, on parle des « isoflavones du soja ». Elles se trouvent souvent dans les plantes sous forme de glucosides. Une molécule de glucose vient se fixer sur le groupement hydroxyle de l'isoflavone formant ainsi un complexe glucoside, ou forme glycosylée.

Dans certains cas, le groupement glucose peut être estérifié avec un groupement acétyl ou malonyl (Barnes *et al*, 1994). On obtient ainsi plusieurs molécules qui dérivent des formes aglycones.

Le tableau 12 rassemble tous les isoflavones sous leurs formes conjuguées ou non.

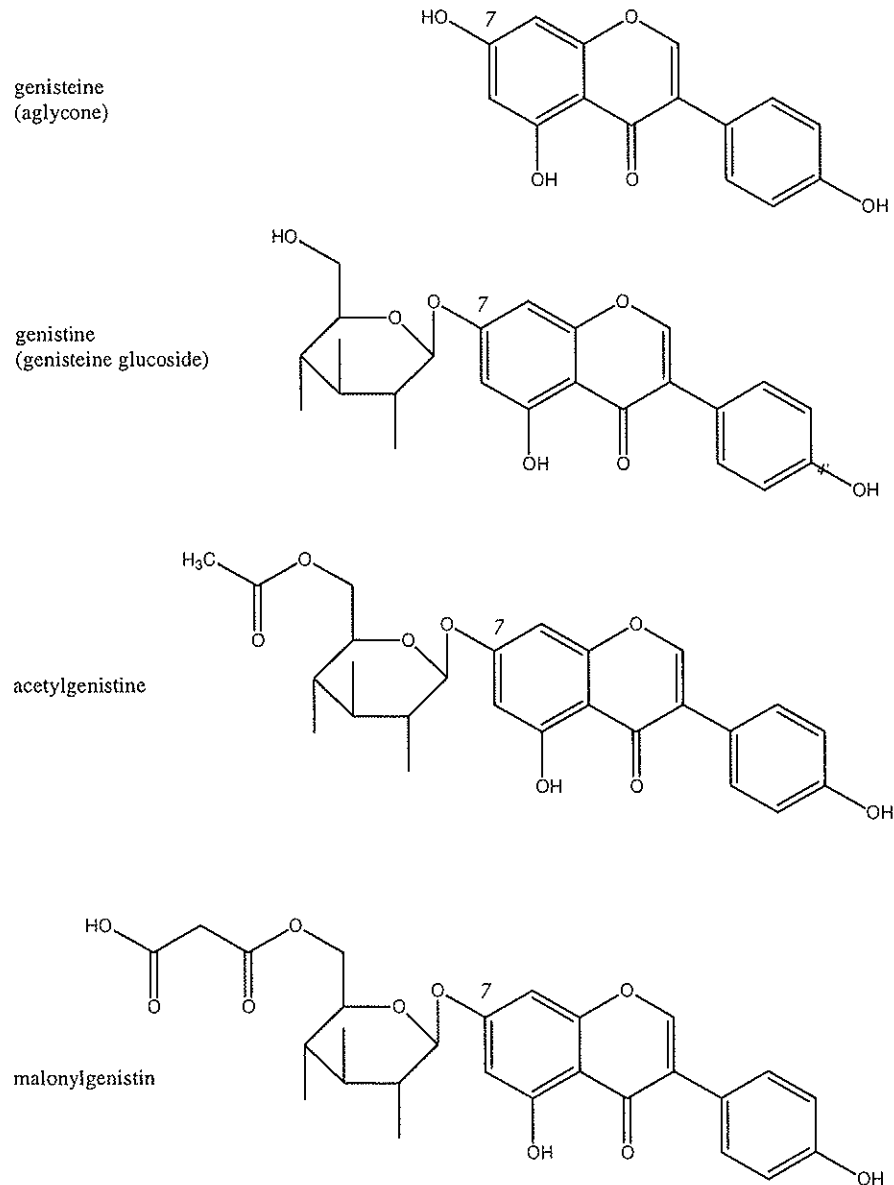
Tableau 12 : isoflavones sous forme aglycone, glucoside, acetylglucoside, malonylglucoside

Formes	groupements	molécules
Aglycones		Daidzéine Génistéine Glycitéine Formonétine Biochanine A
Glucosides		Daidzine Génistine Glycitine Ononine Sissotrine
Acetylglucosides		Acetyl daidzine Acetyl génistine Acetyl glycitine
Malonylglucosides		Malonyl daidzine Malonyl génistine malonyl glycitine

La **génistéine** et la **daidzéine** sont les composés les plus étudiés, ils ont une étroite similarité structurale avec l'estradiol.

Afin d'illustrer les formes glycosylées des isoflavones, prenons comme exemple la **génistéine** représentée dans la figure 6 sous ses différentes formes. Ainsi, on observe que le groupement glucosidique vient se fixer en 7 sur le cycle A.

Figure 6 : la génistéine sous sa forme aglycone, glucoside, acétylglucoside et malonylglucoside



Les isoflavones sont des molécules de bas poids moléculaire, elles sont hydrophobes. En revanche, les composés conjugués sont davantage hydrosolubles.

1.2.2.3 Classe des isoflavanes

La **glabridine** issue de la réglisse est un phytoestrogène dans le sens où elle exerce un effet utéro-trophique sur le rat. Elle appartient à la classe des isoflavanes différant des isoflavones par le degré d'oxydation du cycle central.

1.2.2.4 Classe des flavanones

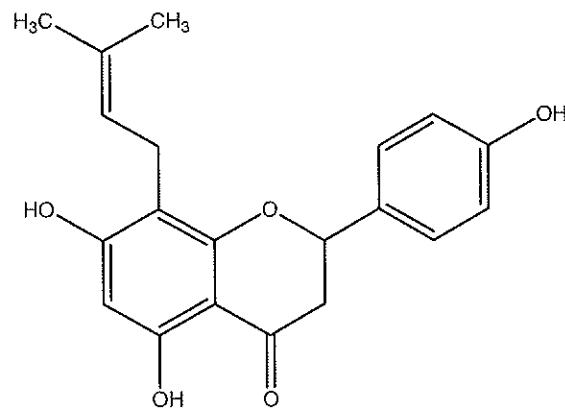
Les molécules de cette classe possèdent également des propriétés estrogéniques, c'est en ça que ce sont également des phytoestrogènes, il s'agit de :

- 8-prenylnaringénine
- 6-prenylnaringénine
- xanthohumol
- isoxanthohumol

Seule la **8-prenylnaringénine** (figure 7) a été étudiée, elle est présente dans le houblon et la bière.

La structure de ses composés est proche de celle des isoflavones. Ces molécules sont substituées par un groupement phényle et un groupement phénol. Ceci les rend davantage hydrophobes que les isoflavones.

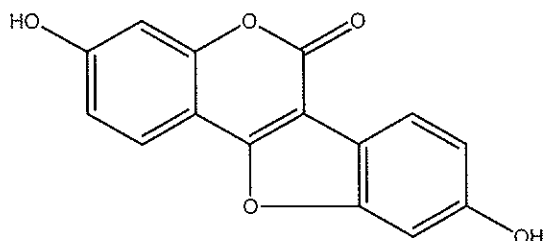
Figure 7 : structures de la 8-prenylnaringénine



1.2.2.5 Classe des coumestranes :

Ce sont des molécules moins étudiées, seul le **coumestrol** (figure 8) a été identifié dans des plantes. Les coumestranes sont des phyto-alexines qui apparaissent lors d'une attaque bactérienne ou fongique (AFSSA, 2005). Ce sont également des phytoestrogènes capables d'exercer une activité estrogénique bien supérieure à la génistéine. (AFSSA, 2005)

Figure 8 : structure du coumestrol



1.2.2.6 Classe des lignanes

Les principaux lignanes retrouvés dans les plantes sont (Setchell et Adlercreutz, 1988):

- matairésinol
- seco-isolarici-résinol
- larici-résinol
- iso-larici-résinol

Ces composés n'ont pas de propriétés estrogéniques eux-mêmes. En revanche, ils sont convertis par la flore intestinale en **entérolactones** et **entérodiols** (figures 9 et 10), molécules qui possèdent des propriétés estrogéniques (COT, 2003).

Figure 9 : structure de l'entérodiol

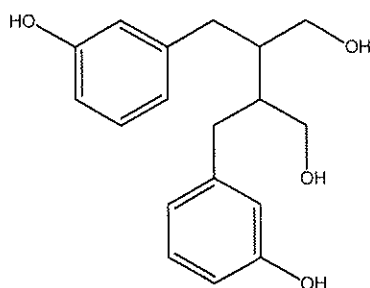
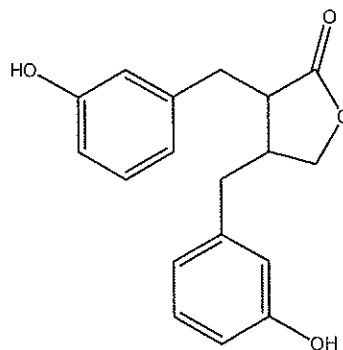


Figure 10 : structure de l'entérolactone



1.2.3 Teneurs des plantes en phytoestrogènes

De nombreuses plantes sont sources de phytoestrogènes, celles-ci sont répertoriées dans le tableau 13.

Tableau 13 : molécules estrogéniques et leurs sources (AFSSA, 2005)

Classe	Molécule	Plante source de la molécule
Isoflavones	Génistéine, Daidzéine, Biochanine A, Formonétine, Glycitéine	Soja et dérivés , haricot, trèfle, pois chiche, lentille, arachide, orge, seigle, noix, trèfle rouge, kudzu, houblon
Isoflavanes	Glabridine, Glabrène	Réglisse
Flavanones	Naringénine, 8-prenylnaringenine, 6-prenylnaringenine, Xanthohumol, Isoxanthohumol	houblon
Coumestranes	Coumestrol	Luzerne, pousses de soja (haricot mungo, <i>Vigna radiata</i>), trèfle, épinards
Lignanes	Matairesinol, Seco-isolarici-resinol, Larici-resinol, Iso-larici-resinol,	Graines de lin, tournesol, seigle, sésame, courge, cerises, pommes, poires, carotte, fenouil, ail, céleri, oignon, thé, café, pin, bouleau, sapin

A l'heure actuelle, 600 plantes possédant des effets estrogéniques sont répertoriées. Parmi elles, seules quelques plantes, comme le soja, ont réellement une action sur l'organisme.

A côté de cela, certaines plantes sont connues traditionnellement pour leurs propriétés hormonales. Ces connaissances n'ont pas toujours été scientifiquement vérifiées. On peut citer le cas de la **sauge**, retrouvée dans les répertoires de phytoestrogènes, mais n'ayant pas fait la preuve de son activité. De même que le **yam** contenant de la diosgénine (saponine stéroïdique) sert à la biosynthèse d'estroprogestatifs et de corticoïdes mais ne semble pas avoir un effet hormonal par voie orale ou locale. (AFSSA, 2005)

– Variabilité des teneurs en phytoestrogènes des plantes (COT, 2003)

La concentration en phytoestrogènes peut varier en fonction de différents facteurs.

Tout d'abord en fonction de **l'espèce** de la plante la teneur en daidzéine et en génistéine varie fortement. Ceci a été étudié (Franke *et al*, 1995) entre deux espèces de soja, la première (*soybean*) contient des valeurs plus faibles de daidzéine et de génistéine (en mg/kg) que la seconde espèce (*black soybean*).

Le **type de culture** peut également être à l'origine d'une différence de teneurs en isoflavones. En effet, le soja américain contient en moyenne 2,0 à 4,2 g/kg d'isoflavones alors que le soja japonais n'en contient que 1,2 à 2,3 g/kg (Wang and Murphy, 1994).

Enfin, les **conditions pédoclimatiques** peuvent influencer les concentrations en phytoestrogènes des plantes (Wang and Murphy, 1994).

– Teneurs des aliments en phytoestrogènes

Le soja est la source majeure de phytoestrogènes parmi les plantes comestibles. (Bingham *et al*, 1998). Par conséquent tous les aliments dérivés de la graine de soja sont également riches en phytoestrogènes. Les farines de soja, utilisées dans l'industrie agroalimentaire, sont des dérivés qui contiennent les quantités d'isoflavones les plus élevées (131-198 mg/100g).

Il est important de se pencher sur les teneurs que contiennent tous les aliments, fermentés ou non, dérivés de la graine de soja. De façon générale, les préparations culinaires traditionnelles ou industrielles peuvent **réduire** les concentrations en phytoestrogènes. Ces données sont répertoriées dans le tableau 14.

Tableau 14 : teneurs en phytoestrogènes (forme aglycone) de produits issus du soja fermentés ou non.

Aliment	Isoflavones sous forme aglycone	
	Génistéine (mg/kg)	Daidzéine (mg/kg)
« lait » de soja (tonyu)	0,10	0,14
Tofu	0,15	0,08
Tempeh	0,43	0,30
Miso	0,75	0,52
Sauce soja	0,04	0,05
Boisson au soja	0,037	0,034
Desserts au soja aux ferments vivants	0,17	0,17

Sources : Coward *et al* 1993, AFSSA 2005

– Teneurs en phytoestrogènes des aliments destinés aux enfants

Des évaluations portant sur des échantillons de lait de vache et de « lait » de soja ont été menées. Il en ressort que des isoflavones ont été détectées dans les poudres de « lait » de soja à des taux entre 18 et 41 mg/l (forme aglycone).

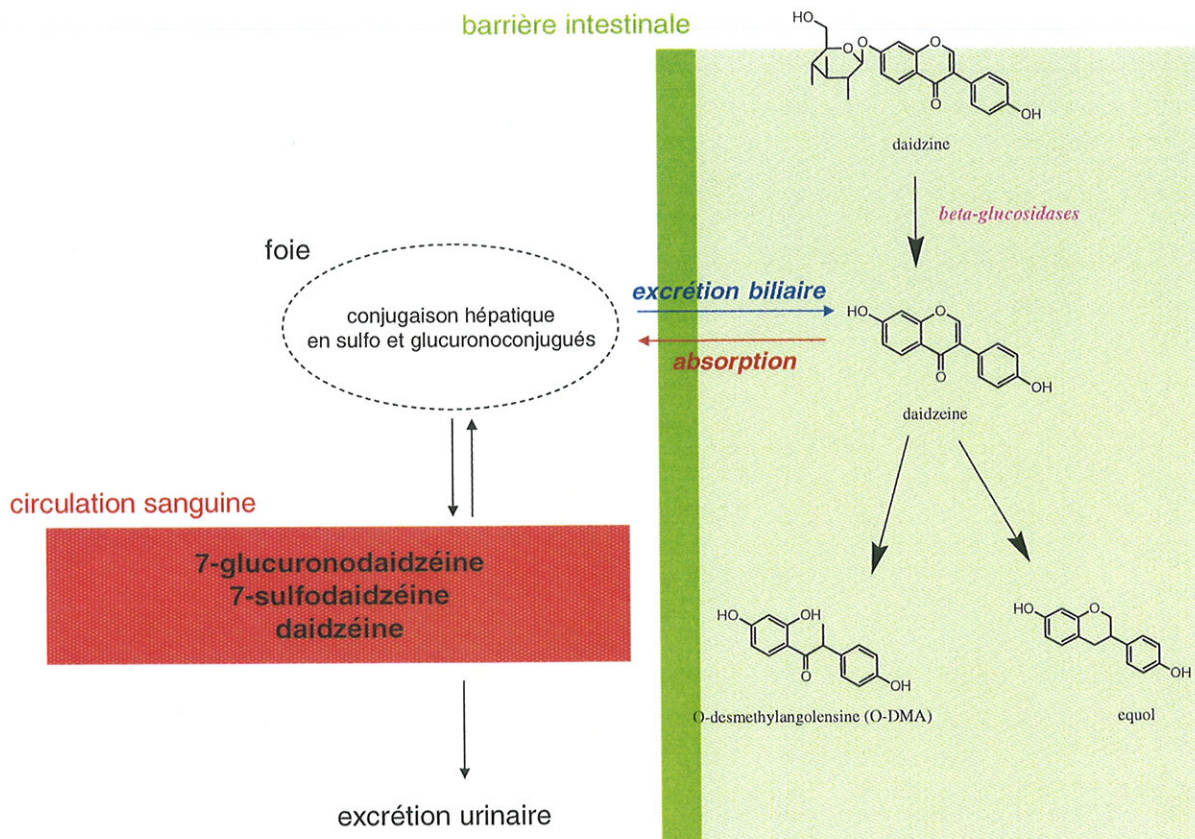
Enfin, les phytoestrogènes absorbés se retrouvent directement dans le lait maternel. Aussi, des évaluations ont été réalisées auprès de plusieurs types de femmes : omnivores, végétariennes et végétaliennes. Il ressort de cette étude que le lait maternel contenant le plus de phytoestrogènes est celui des femmes **végétaliennes** qui n'absorbent aucune source de protéines animales, œufs et laitages compris (Franke *et al*, 1995).

1.2.4 Biodisponibilité

1.2.4.1 Absorption

Les phytoestrogènes se trouvent dans l'alimentation sous la forme **glucoside**. Les formes glucosides entrent dans l'organisme par voie digestive et doivent subir une déglycosylation par les **β -glucosidases** afin d'être absorbées par les entérocytes. Les β -glucosidases sont des enzymes présentes sur la bordure en brosse des entérocytes au niveau jéjunal.

Figure 11 : absorption et métabolisation de la daidzine



La figure 11 illustre la métabolisation de la daidzéine. Après **déglycosylation** dans l'intestin, elle subit une **sulfoconjugaison** et une **glucuroconjugaison hépatique**. Une partie de ces composés sera excrétée par voie urinaire. Une autre partie repassera dans l'intestin via l'excrétion biliaire, ils seront ensuite ré-absorbés, ou transformés en métabolites (équol et O-DMA), ceci décrit le **cycle entéro-hépatique**.

Certaines études ont démontré que les isoflavones, sous forme aglycone, trouvées dans les aliments au soja fermentés, sont plus biodisponibles que les formes glucosides.

Les procédés de fermentation entraînent une diminution des teneurs en isoflavones des aliments à base de soja, or, les concentrations urinaires en isoflavones sont importantes. Cela signifie que les **procédés de fermentation du soja favorisent la biodisponibilité des phytoestrogènes** (Slavin *et al*, 1998).

1.2.4.2 Métabolisation

– Métabolisme par la flore colique :

La flore colique permet la métabolisation des isoflavones absorbées. La daidzéine se transforme en **équol** qui est connu pour être un **métabolite actif**.

De nombreuses études ont montré que des animaux pouvaient produire une telle molécule. En revanche, il semblerait que tous les humains ne soient pas capables de transformer la daidzéine en équol (Rowland, 2000). Seuls 30 à 40 % des occidentaux sont producteurs d'équol. Selon Setchell (2002) 53,5 % des femmes japonaises sont productrices d'équol. La différence des résultats entre l'homme et l'animal conduit à être prudent pour transposer à l'homme les effets démontrés chez l'animal.

– Métabolisme hépatique :

Arrivés au niveau du foie, les composés, glucuronidés ou non, vont être pris en charge par les enzymes de détoxification de phase I. Ces étapes n'ont pas fait l'objet d'études précises chez l'homme. Ensuite, des enzymes de phase II interviennent pour une activité de glucuronidation ou de sulfatation des composés.

Chez les mammifères, ce sont plutôt les processus de **glucuronidation** qui sont mises en jeu. Les enzymes de phase II, comme la UDPGT (Uridine Diphospho Glucuronyl Transferase) ou les sulfotransférases fixent des groupements glucuronides ou sulfates. Ainsi, la solubilité des composés dans l'eau augmente. Ceci facilite leur transport sanguin et donc leur élimination urinaire. Les isoflavones circulent dans le plasma sous la forme de glucuro-conjugués ou de sulfo-conjugués. Seul l'équol se conjugue faiblement aux groupements glucuronide ou sulfate. Une partie de ces métabolites hépatiques passent dans la bile et sont excrétés dans l'intestin où ils peuvent subir une ré-absorption, ils suivent ainsi le cycle entéro-hépatique.

1.2.4.3 Distribution

Après ingestion, les isoflavones pénètrent dans la circulation sanguine au bout de **15 à 30 minutes**. Pour une consommation de 50 mg d'isoflavones, les concentrations plasmatiques d'isoflavones sous forme libre sont 0,2 à 3,2 nmol/ml pour un adulte (Rowland, 2003). Par comparaison les estrogènes endogènes sous forme libre seront en quantité plus faible dans le plasma. Ceci est dû à leur forte liaison aux protéines plasmatiques (albumine et Sex Hormone Binding Protein).

En revanche, si l'on connaît les quantités d'isoflavones circulantes, leur distribution dans les tissus reste floue. De toute évidence, il semblerait que ces composés se retrouvent dans les **cellules mammaires** de la femme pré-ménauposée (Hargreaves, 1999) et dans le **liquide prostatique** (Morton, 1997). Chez l'animal, les isoflavones traversent la barrière encéphalique à des taux capables d'exercer une activité biologique. La génistéine et la daidzéine semblent avoir un important volume de distribution (Vd) ce qui prouve que la distribution des phytoestrogènes dans l'organisme est grande.

1.2.4.4 Excrétion

L'**élimination rénale** est peu étudiée. De plus, les taux urinaires de métabolites sont susceptibles de varier d'un individu à l'autre pour une même prise alimentaire.

L'**élimination fécale** est minime mais cette voie n'a pas été très étudiée. Selon des essais faits chez l'homme, il semblerait que seulement 1 à 4 % de la daidzéine et de la génistéine ingérée soit éliminée par voie fécale (Rowland, 2003). Chez les rongeurs, cette proportion est de 20 % (King, 1998).

Il existe une corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations urinaires d'isoflavones ingérées. Les taux urinaires reflètent globalement la quantité ingérée (Axelson, 1982a, 1982b, 1984).

1.2.4.5 Pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique sont fondamentales pour étudier les taux circulants de phytoestrogènes. Elles se déroulent en deux temps : **ingestions isolées** ou en « prise unique » et **ingestions réitérées**. A l'heure actuelle, ces études sont incomplètes pour réaliser une courbe pharmacocinétique des phytoestrogènes. Chez l'homme, seules les études en « prise unique » ont été réalisées, aucun travail de suivi cinétique n'a été étudié à ce jour. En ce qui concerne la résorption des phytoestrogènes, c'est-à-dire leur passage du tube digestif vers le sang, elle a été étudiée sur des modèles de laboratoire ce qui n'est pas transposable à l'homme. Il faut donc être prudent quant aux résultats de pharmacocinétique chez l'homme.

- Lors de prises uniques

Des mesures du Cmax, Tmax, AUC et ½ vie des isoflavones de soja ont été effectuées, lors de prises uniques, au cours de plusieurs études. Si l'on regarde l'étude faite par Setchell (2001), il en ressort les résultats suivants (tableau 15).

Tableau 15 : paramètres pharmacocinétiques des isoflavones aglycones et glycosylées lors d'une prise unique

Composés	Tmax (h)	AUC (µg/(ml*h))	Vd (L)	½ vie (h)
Génistéine (forme aglycone)	5,2	4,54 ± 1,41	161,1 ± 44,1	6,78 ± 0,84
Daidzéine (forme aglycone)	6,6	2,94 ± 0,22	236,4 ± 35,9	9,34 ± 1,3
Génistine (forme glucoside)	9,3	4,95 ± 1,03	112,3 ± 34,5	7,0 ± 0,76
Daidzine (forme glucoside)	9	4,52 ± 0,59	77 ± 14	4,59 ± 0,5

Source : Setchell 2001

C max : concentration maximale de phytoestrogènes atteinte dans le plasma après une ingestion

Tmax : temps au bout duquel on observe la concentration plasmatique maximale.

AUC : aire sous la courbe. Critère de pharmacocinétique permettant par intégration de connaître la quantité de composés passée dans le compartiment sanguin. Elle permet notamment de donner des pourcentages de résorption pour les composés considérés.

½ vie : elle caractérise les phases de résorption et d'élimination. C'est le temps nécessaire pour diminuer de moitié la concentration plasmatique.

- Lors de prises répétées

Pour évaluer les concentrations plasmatiques d'isoflavones, il a été effectué des mesures ponctuelles lors d'administration chroniques, il ne s'agit pas d'études cinétiques à proprement parler. Ainsi, il a été évalué la disponibilité plasmatique des phytoestrogènes. Il ressort de ces mesures, qu'une administration d'isoflavones de soja répartie en deux prises (matin et soir) induit des taux circulants supérieurs à ceux qu'entraîneraient une prise unique de la même quantité.

D'après ces études, il semblerait que les cinétiques de résorption intestinale, d'élimination rénale et biliaire soient relativement **courtes**. On peut donc en conclure que les isoflavones de soja ne sont pas susceptibles de s'accumuler de façon considérable dans l'organisme.

Etant donné que les phytoestrogènes sont des composés étrangers à l'organisme, ils peuvent être considérés comme des xénobiotiques. C'est pourquoi des études de pharmacocinétique sont indispensables pour sécuriser leur utilisation en santé humaine. (AFSSA, 2005)

1.2.4.6 Différences de concentrations plasmatiques entre les occidentaux et les asiatiques

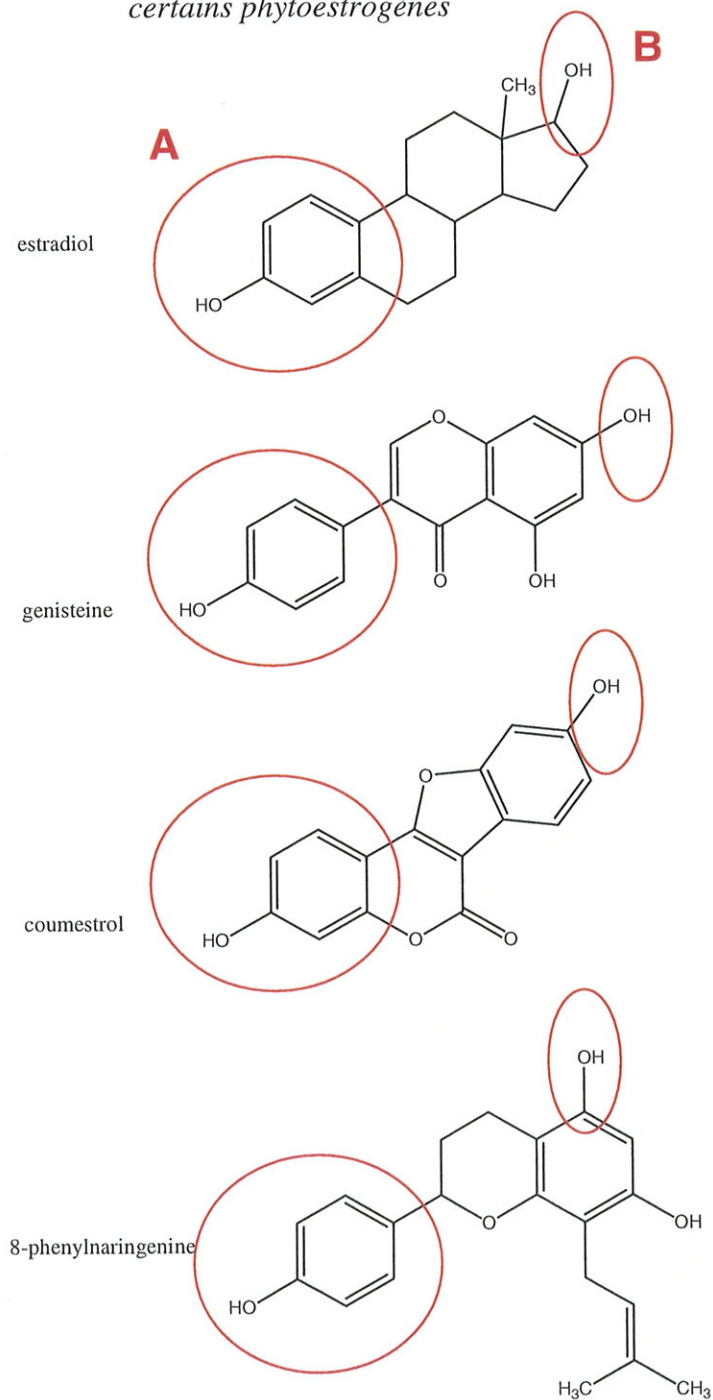
L'alimentation à base de soja est importante dans les pays asiatiques, par conséquent ces populations sont traditionnellement plus exposées aux phytoestrogènes du soja que les occidentaux. Cette différence est palpable quand on analyse les résultats des concentrations plasmatiques d'isoflavones de soja.

Après exposition chronique à des isoflavones de soja (daidzéine et génistéine) des populations occidentales et asiatiques (femmes et hommes confondus), il ressort que les concentrations plasmatiques moyennes mesurées sont supérieures chez les occidentaux par rapport aux asiatiques. Ceci suggère l'idée que le métabolisme asiatique s'est adapté. D'après Bennetau et Tulliez (AFSSA, 2005), « il pourrait donc être fait l'hypothèse, que chez les asiatiques après une exposition chronique, des mécanismes se mettent en place, soit pour réduire l'absorption, soit pour accélérer l'élimination. ». Pour expliquer en partie cela, il a été démontré que les sujets asiatiques possèderaient une flore intestinale capable de cataboliser rapidement la daidzéine (Zheng, 2003).

1.2.5 Modes d'action des phytoestrogènes : mécanismes moléculaires et cellulaires

Comme nous l'avons vu précédemment, les phytoestrogènes ont une structure similaire à l'estradiol. Ils possèdent tous un **noyau phénolique** et un groupement **hydroxyle**, de plus les distances entre ces deux groupements sont identiques dans chaque composé.

Figure 12 : comparaison structurale de l'estradiol et de certains phytoestrogènes



La figure 12 illustre la similarité structurale qui existe entre la molécule d'estradiol et certains phytoestrogènes. Chaque structure possède le noyau phénolique (A) et l'hydroxyle (B). La distance entre ces deux groupements (A et B) est la même dans chaque molécule (COT, 2003). Grâce à cette similarité, les phytoestrogènes sont capables de se lier à des récepteurs aux estrogènes, on peut donc les associer au groupe des **SERMs** (Modulateurs Sélectifs des Récepteurs des Estrogènes). Ils se lient aux RE (Récepteurs aux Estrogènes) avec une affinité inférieure que celle de l'estradiol. Parmi tous les phytoestrogènes, les **coumestranes** et les **isoflavones** sont les meilleurs ligands sur les RE. En revanche, les effets qui en résultent ne sont pas obligatoirement identiques à ceux de l'estradiol.

Les phytoestrogènes sont considérés comme des SERMs à faible potentiel de liaison aux RE, en effet, ils induisent des réponses biologiques à des doses inférieures à celle de l'estradiol.

1.2.5.1 Effets génomiques : action au niveau nucléaire

Les effets génomiques supposent une action sur la transcription de gènes pour exercer un effet biologique et donc une action sur les récepteurs nucléaires estrogéniques ou sur d'autres récepteurs.

– Au niveau des récepteurs nucléaires aux estrogènes (RE)

Les phytoestrogènes se lient aux RE avec des affinités différentes pour les deux isoformes (α et β). La génistéine, la daidzéine et le coumestrol se lient préférentiellement aux RE β (Miller 2003). La génistéine a une affinité 21 fois supérieure pour RE β que pour RE α .

D'après des études *in vitro*, les phytoestrogènes, en l'absence d'estrogènes, lient les REs et induisent des effets biologiques (Mueller, 2002).

Le coumestrol présente la plus forte affinité pour le RE α . Quant à la génistéine elle se lie préférentiellement au RE β par rapport aux autres phytoestrogènes étudiés (Nikov, 2000). Il semblerait que les phytoestrogènes modulerait l'activité transcriptionnelle des RE et ainsi avoir des **effets estrogéniques** ou **antiestrogéniques**.

En étudiant la puissance estrogénique des phytoestrogènes sur des modèles cellulaires, la génistéine et la daidzéine, les plus fréquemment rencontrés dans les compléments alimentaires à base de soja, stimulent les activités estrogéniques mais sont 10 à 10 000 fois moins puissants que l'estradiol.

- Actions sur d'autres récepteurs nucléaires

Les phytoestrogènes peuvent également agir au niveau des récepteurs nucléaires stéroïdiens tels que ceux des **androgènes** et de la **progestérone**. Ils pourraient être anti-prolifératifs et pro-apoptotiques (Zhang, 1999). De plus, ils peuvent agir sur d'autres fonctions nucléaires notamment l'action sur l'inhibition des topoisomérases II. A fortes doses (50 mg/kg/j) ils pourraient réduire les volumes de tumeurs de la vessie chez la souris en diminuant la croissance cellulaire et en augmentant l'apoptose (Zhou, 1998).

Il existe donc de nombreux arguments pour penser que les phytoestrogènes ont une action au niveau nucléaire. Cette action se fait par liaison aux récepteurs nucléaires des estrogènes. La conformation du RE lié aux phytoestrogènes paraît différente de celle du RE lié à l'estradiol. L'action biologique sera donc différente. La liaison préférentielle de la daidzéine et de la génistéine sur le RE β induit plutôt des **effets agonistes**, ils auraient donc un effet bénéfique.

1.2.5.2 Effets non génomiques des phytoestrogènes

Les effets non génomiques supposent l'absence d'effet direct sur la transcription de gènes pour exercer son effet biologique. Les mécanismes moléculaires de ces effets non génomiques sont de type biochimique. Cette définition n'exclue pas l'interaction possible avec les récepteurs aux estrogènes mais sans induction de leur activité de transcription. La présence de RE sur la membrane cytoplasmique des cellules de certains organes permet d'exercer un effet non génomique.

- Interaction avec les récepteurs membranaires des estrogènes

Il a été démontré la présence des récepteurs RE α et RE β à la surface des cellules (Collins, 1999). De même, ces récepteurs se retrouvent dans les mitochondries des cellules normales et dans les cellules mammaires cancéreuses.

Ces deux isoformes (RE α et RE β) pourraient avoir un rôle dans l'induction de **l'apoptose des spermatozoïdes et des cellules prostatiques** (Morrissey, 2004).

- Activité anti-facteur de croissance

Les phytoestrogènes peuvent être **anti-prolifératifs** au niveau des cellules normales et cancéreuses, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaires en bloquant la néo-

angiogénèse. De plus, l'interférence des phytoestrogènes avec les facteurs de croissance peut contribuer à un effet anti-estrogénique sans interaction avec les REs (Gillesby, 1998).

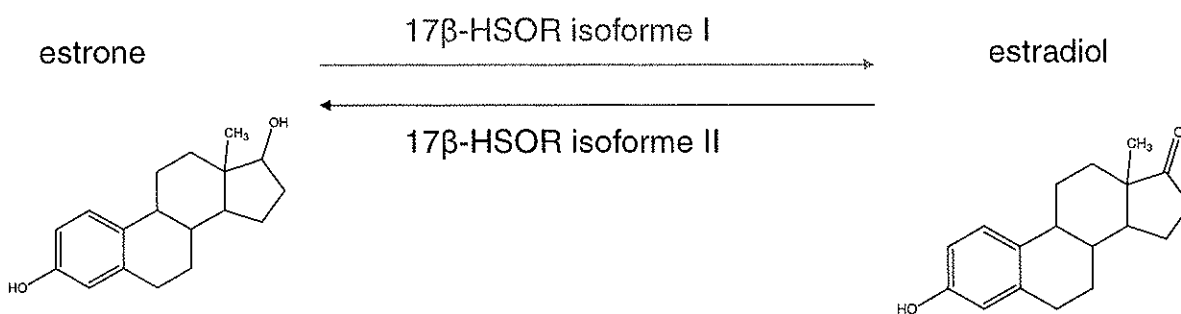
– Effets sur le transport des estrogènes

Les estrogènes circulent dans le sang lié à une protéine hépatique : SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). Cette protéine transporte aussi la testostérone avec une affinité deux fois plus forte que l'estradiol. 40 % de l'estradiol circule lié à cette protéine chez la femme. Seule 3 % se trouve sous forme libre.

Les phytoestrogènes sous forme glycosylée (génistine, daidzine) ne se lient pas à la SHBG alors que les formes aglycones actives (génistéine, daidzéine, équol) se lient. Aux concentrations auxquelles se trouvent les phytoestrogènes, il semble **peu probable** qu'ils puissent déplacer l'**estradiol** ou la **testostérone des sites de la SHBG**.

– Effets sur le métabolisme des estrogènes

○ *17-beta- hydroxysteroid- oxyréductase*



Les phytoestrogènes sont capables d'inhiber les isoformes I et II à des degrés divers en fonction du type de composé. La génistéine et le coumestrol inhibent préférentiellement l'isoforme I à des doses de 0,01 à 1 μM (Makela, 1995).

○ *inhibition de l'aromatase*

L'aromatase est une enzyme intervenant dans la conversion des androgènes en estrogènes. Les phytoestrogènes ont une activité **anti-aromatase** modérée à des concentrations pharmacologiques non atteintes par les régimes alimentaires habituels. Les lignanes sont des inhibiteurs plus puissants que les isoflavones (Pelissero, 1996).

○ *inhibition des stéroïdes-sulfatases et des sulfotransférases*

La sulfotransférase est une enzyme permettant l'addition d'un groupement sulfate (sulfatation) aux stéroïdes, leur solubilité est donc augmentée facilitant leur diffusion cellulaire. Les dérivés sulfates ainsi produits sont inactifs au niveau des récepteurs hormonaux. Les stéroïdes-sulfatases sont, quant à elles, des enzymes qui inversent la sulfatation précédemment induite et permettent de régénérer l'hormone stéroïde active.

Les phyoestrogènes, notamment la génistéine et la daidzéine, sont de puissants **inhibiteurs de la stéroïde-sulfatase** et peuvent augmenter la concentration des estrogènes actifs dans les tissus où se trouve cette enzyme (Kirk, 2001).

De plus, il semble que les phyoestrogènes jouent un rôle protecteur contre les cancers hormono-dépendants. **Ils augmentent l'inactivation des estrogènes en 2-hydroxystone** qui a une activité anti-cancéreuse.

○ *effets sur la régulation hypothalamo-hypophysaire de la production d'estrogènes*

La production d'hormones stéroïdes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des études menées chez le rat montrent que les phyoestrogènes peuvent activer la production de stéroïdes par les gonades. Cependant les mêmes effets ont été démontrés après absorption de lait de vache laissant penser que cet effet n'est pas propre aux phyoestrogènes.

En revanche, un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines chez l'enfant et chez la femme semble possible.

○ *activité anti-oxydante*

Les radicaux libres jouent un rôle dans le processus de cancérogénèse et dans le développement de maladies cardiovasculaires. Harper (1999) a montré que, *in vitro*, les phyoestrogènes pouvaient avoir un pouvoir **anti-oxydant** à des doses extraphysiologiques. Wilson (2001) a confirmé que la génistéine protège contre la **peroxydation des lipides** et **l'oxydation des LDL** mais toujours à des doses largement supérieures à celle que l'on rencontre dans les conditions physiologiques.

○ *effet sur la peroxydase thyroïdienne (TPO)*

Les phyoestrogènes sont capables d'exercer un **effet inhibiteur sur la TPO**. Ils peuvent ainsi réduire la production d'hormones thyroïdiennes. La génistéine, la daidzéine et la biochanine A

inhibent *in vitro* l'activité de la TPO. En revanche, en présence d'iodure cette activité disparaît.

1.2.6 Effets physiopathologiques des phytoestrogènes

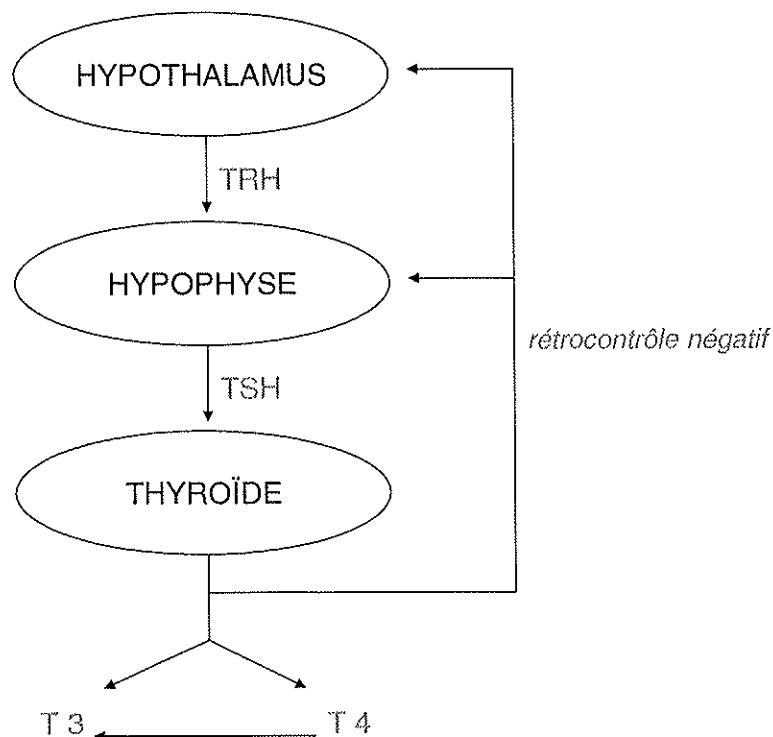
Cette synthèse sur les effets potentiels des phytoestrogènes a été faite sur la base des rapports rédigés par le Committee On Toxicity (COT, 2003) et par le comité de l'AFSSA (2005).

1.2.6.1 Sur la fonction thyroïdienne

Les phytoestrogènes ont un réel impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. La glande thyroïde est responsable de la production d'hormones impliquées dans la régulation du métabolisme. Des études menées chez l'animal et l'homme sont menées pour voir comment et à quels degrés sont impliqués les phytoestrogènes sur le métabolisme thyroïdien.

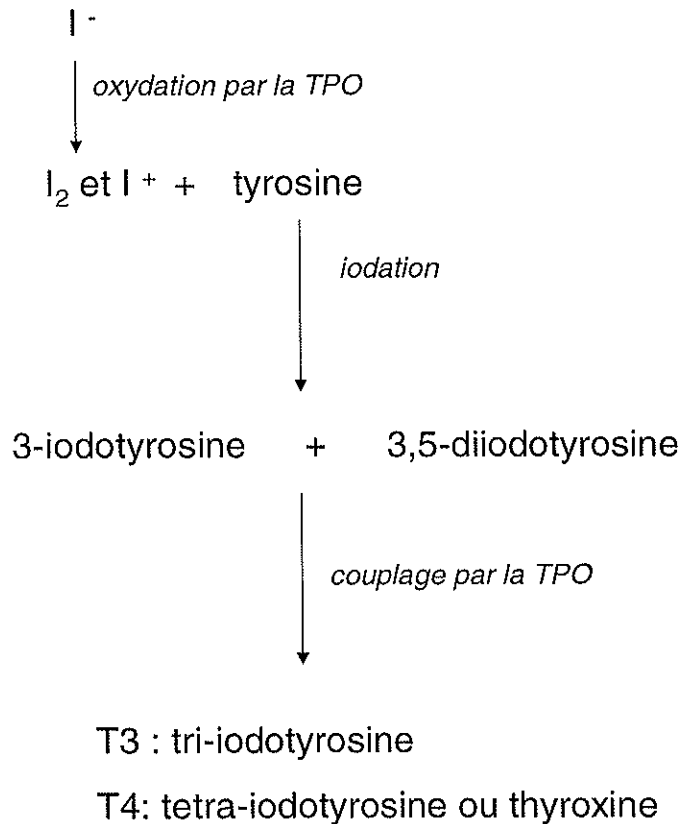
– Rappel de la fonction thyroïdienne

Figure 13 : régulation de la fonction thyroïdienne



TRH : thyroïd releasing hormone
TSH : thyroïd stimulating hormone
T3 : triiodothyronine
T4 : thyroxine

Figure 14 : synthèse des hormones thyroïdiennes



Les hormones T3 et T4 formées seront transportées vers les organes cibles grâce à la thyroïde Binding Globulin (TBG).

- Effets potentiels des phytoestrogènes

o Chez l'animal

Des études menées chez le rat ont mis en évidence qu'un régime à base de soja associé à une carence iodée ont des **effets goitrigènes**. Une carence en iode ainsi qu'un apport en isoflavones seraient à l'origine d'une augmentation de TSH induisant une diminution du taux de T4 et donc une augmentation du volume thyroïdien (Son, 2001).

En revanche, chez l'homme, un apport d'isoflavones ou de soja associé à une supplémentation iodée est **sans effet** sur la fonction thyroïdienne (COT, 2003). Ceci laisse penser que la carence en iode est un facteur clé de l'effet goitrigène dans la consommation de soja.

- Chez l'enfant

Il a été remarqué que les enfants nourris avec des formules infantiles à base de farines de soja étaient plus fréquemment atteints de goitres associés à une carence iodée (Van middlesworth, 1957). Si l'on substitue ces farines entières par des protéines de soja associées à une supplémentation en iode, on observe une réduction des goitres chez les enfants.

Suite à une enquête rétrospective sur une population d'enfants, il a été rapporté qu'un régime à base de soja pouvait induire des hypothyroïdies. Ceci reste à confirmer par une étude de suivi (Fort, 1990).

- Sur le traitement substitutif en hormone thyroïdienne : **L-thyroxine**

En cas de consommation de soja, il a été montré une augmentation des besoins en thyroxine de 18 à 20 % chez l'enfant hypothyroïdien (Jabbar, 1997).

L'AFSSA préconise de prévenir les médecins quant à l'augmentation des besoins en thyroxine chez des patients hypothyroïdiens consommant du soja.

- Sur le cancer de la thyroïde

Des taux élevés de TSH ont été associés à une augmentation des cancers de la thyroïde chez les rongeurs. Ceci n'est pas confirmé chez l'homme, en effet, une étude rétrospective a démontré le contraire : il semblerait que la consommation de soja **diminue la prévalence du cancer de la thyroïde chez l'homme.**

– **Mécanismes des effets des phytoestrogènes sur la thyroïde**

Les phytoestrogènes interagissent avec le métabolisme de la glande thyroïde par plusieurs mécanismes :

- Interaction avec la TPO (peroxydase thyroïdienne) (COT, 2003)

Les isoflavones, tels que la génistéine et la daidzéine, ont une similarité structurale avec les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

La TPO, à l'origine de l'oxydation de l'iode et de la formation des hormones T3 et T4 (figure 14), est inhibée par la génistéine, la daidzéine et la biochanine A *in vitro*. En revanche ces effets sont annulés quand on supplémente le milieu en iode.

L'exposition *in utero* de génistéine diminue de façon dose dépendante l'activité de la TPO sans retentir sur la synthèse de T3 et T4 (Chang, 2000).

- Interaction avec la TBG

Les phytoestrogènes peuvent potentiellement augmenter les concentrations en TBG. Ainsi la thyroxine se lie davantage à la TBG entraînant une diminution des taux de thyroxine libre. Si la thyroxine diminue, il va y avoir une augmentation de la sécrétion de TSH pour combler ce déficit. Cependant, cette régulation ne sera pas possible en cas de dysfonctionnement thyroïdien.

1.2.6.2 Sur la fonction immunitaire

Il est clair que les hormones influencent la fonction immunitaire. Les estrogènes peuvent moduler la réponse immunologique de façon très complexe.

- **Etudes *in vitro* de la fonction immunitaire**

Les études menées *in vitro* montrent que les phytoestrogènes peuvent **moduler la réponse immunitaire**. En revanche les résultats sont obtenus avec des doses extra-physiologiques ce qui impose la prudence. Certaines de ces études ont montré que la génistéine est capable d'inhiber la différenciation des monocytes et des macrophages (Jacob, 2002). De plus, la génistéine semble inhiber l'adhésion des neutrophiles (Takami, 2001).

- **Etudes *in vivo* sur des modèles animaux**

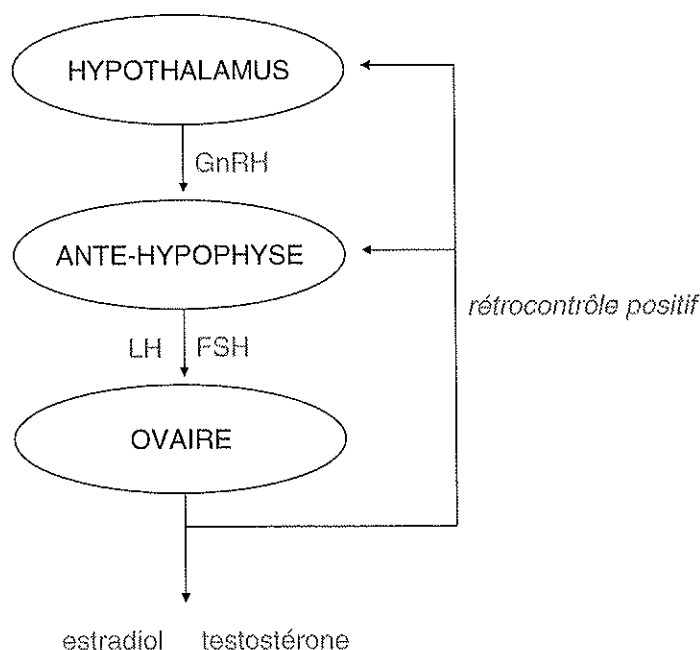
Les résultats, selon les études, sont discordants. Il est difficile de se prononcer sur la réelle implication des phytoestrogènes sur l'immunité animale. Il semble qu'ils entraîneraient une majorité d'effets immunodépresseurs sur les modèles animaux. En revanche, ces résultats ne sont pas forcément transposables à l'homme.

- **Etudes chez l'homme**

Les études sont là aussi **contradictoires**. Elles concernent la réponse immunitaire des individus qui ont été nourris dans leur enfance avec des PPS (Préparations à base de Protéines de Soja). Ceci sera développé au cours du paragraphe 2.4.3.

1.2.6.3 Sur la fonction hormonale chez la femme et l'homme

Figure 15 : contrôle de la fonction ovarienne



- Effets hormonaux des phytoestrogènes chez la femme ménopausée

Lors de la ménopause, il y a augmentation de la production de FSH entraînant une diminution des estrogènes notamment d'estradiol. Cette diminution n'est pas brutale, des fluctuations hormonales sont à l'origine de l'apparition des **troubles du climatère**. Ces troubles rassemblent différentes manifestations : problèmes vasomoteurs (bouffées de chaleur), modifications de l'humeur, troubles du sommeil, état de fatigue, phénomènes de sécheresse de la peau et des muqueuses, douleurs musculaires et articulaires.

Les bouffées de chaleurs, très caractéristiques de l'installation de la ménopause, sont inexplicables. Cependant, il est intéressant de remarquer que ce phénomène est **plus rare** chez les femmes du sud-est asiatique que dans les populations féminines occidentales. (Eden, 1998)

Les études de l'effet d'un apport d'isoflavones de soja sur les bouffées de chaleur ont fait l'objet de nombreuses études récentes. Elles ont été répertoriées, confrontées et analysées par les membres du comité de l'AFSSA. Il ressort de ces analyses que seulement 4 études sur 13 démontrent la diminution des bouffées de chaleur suite à la prise d'isoflavones de soja, 7 ont un effet comparable au placebo. Ainsi, **il n'est pas possible d'affirmer que la prise de**

compléments alimentaires à base d'isoflavones de soja est à l'origine de l'atténuation des bouffées de chaleur.

La discordance entre les résultats de toutes ces études peut impliquer la variabilité individuelle de la capacité de métabolisme des isoflavones. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la biodisponibilité, 30 % de la population féminine est productrice d'équol à partir de la daidzéine.

Par souci de prudence, il est préférable de ne pas recommander les compléments alimentaires à base d'isoflavones de soja chez des femmes ménopausées aux **antécédents de cancer du sein**.

– Effets hormonaux des phytoestrogènes chez la femme non ménauposée

Selon la même méthode, des données rapportant les effets des phytoestrogènes chez la femme ont été analysées.

D'après ces études, il semble que les isoflavones de soja peuvent **modifier la durée du cycle** et **diminuer la sécrétion ovarienne d'estradiol**. De plus, elles pourraient modifier le métabolisme des estrogènes dans le sens d'une diminution de leur activité biologique ce qui représente un effet minime, mais **protecteur contre le cancer du sein**.

– Effets sur l'ostéoporose

Rappelons que l'ostéoporose survient dans un climat de carence estrogénique. Le renouvellement des ostéoblastes (cellules qui construisent la trame osseuse) est inférieur à celui des ostéoclastes (cellules qui détruisent) ce qui fragilise la trame osseuse à l'origine de l'ostéoporose. Ainsi en assurant un apport estrogénique médicamenteux lors de la ménopause, on réduit le risque de fractures. Dans ce contexte on peut se demander si l'utilisation de phytoestrogènes a le même effet.

Cet effet des phytoestrogènes sur l'ostéoporose a été analysé sur le critère de **risque de fracture**. Les études cliniques menées sur les marqueurs du métabolisme osseux ne montrent **pas de résultats convaincants**. Aucune étude clinique ciblant l'impact des phytoestrogènes sur le risque de fracture n'est actuellement disponible (AFSSA, 2005).

Sur la densité minérale osseuse, il semble que l'apport en phytoestrogènes permet **d'éviter les processus de déminéralisation** démontrés dans les situations de carence estrogénique. Toutefois aucune étude à long terme n'est disponible (AFSSA, 2005). L'effet bénéfique sur la

densité minérale osseuse observé dans certaines études cliniques doit être confirmé par davantage d'études de qualité (Gerber, 2006).

Sur le remodelage osseux, des études de courte durée ne fournissent aucune preuve convaincante de l'effet des phytoestrogènes sur les marqueurs du remodelage osseux (AFSSA, 2005).

– Effets hormonaux des phytoestrogènes chez l'homme

Les effets hormonaux des phytoestrogènes chez l'homme n'ont pas fait l'objet d'autant d'études que chez la femme. Seules quelques enquêtes épidémiologiques et études d'intervention ont été réalisées. Ceci ne permet donc pas de conclure clairement sur l'impact des isoflavones sur la fonction testiculaire et le métabolisme des androgènes. En revanche, il a été observé une tendance discrète vers **l'augmentation de la SHBG** qui influence le métabolisme et l'activité biologique de la testostérone et de l'estradiol.

1.2.6.4 Sur la fonction cérébrale

Les récepteurs aux estrogènes (RE α et RE β) sont largement distribués dans le système nerveux central (SNC). Les phytoestrogènes ont la capacité de se fixer sur ces récepteurs, l'hypothèse de leur capacité à exercer chez l'homme un effet sur le SNC et les fonctions cognitives est donc posée.

– Expériences réalisées chez les rats et les primates

De nombreuses expériences ont été réalisées sur des modèles animaux : les rats et les primates. Il ressort de ces études que les phytoestrogènes ont bien une action hormonale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Patisaul (2001) a expérimenté l'interaction des phytoestrogènes sur la capacité d'accouplement des rats, sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il en conclut que les isoflavones de soja ont un effet **anti-estrogénique** et que le mélange des isoflavones sériques issues de la consommation de soja n'a pas la même action que la génistéine seule.

L'expérience réalisée par Whitten (1995) sur des rats mâles est la seule étude qui montre une atteinte de la fonction de reproduction liée à l'absorption de phytoestrogènes. En effet, le coumestrol à dose alimentaire perturberait le comportement sexuel de jeunes rats mâles à travers le lait maternel.

Chez le primate, Shively (2003) a étudié l'influence des isoflavones de soja et des hormones stéroïdes sur la réponse au stress. Il semble que les phytoestrogènes et les estrogènes sont à l'origine de **l'amélioration de l'anxiété** et de la dépression chez la femelle primate.

Les estrogènes et phytoestrogènes atténuent le comportement de soumission des femelles, il semble qu'ils s'opposent à la diminution du contenu du SERT (Protéine de Transport de la Recapture de la Sérotonine), ils auraient donc un effet « anti-dépresseur ».

– **Etudes réalisées chez l'homme**

Une seule étude épidémiologique réalisée chez l'homme a fait grand bruit aux USA. Elle a mis en évidence une corrélation entre la consommation de tofu avec la détérioration des fonctions cognitives et l'atrophie cérébrale. Le comité de l'AFSSA n'a pas retenu cette étude en raison des biais méthodologiques importants.

En revanche, quelques études d'intervention ont été menées. Même si elles portent sur des durées courtes, il en ressort que les isoflavones de soja auraient un **effet favorable sur les fonctions cognitives**. D'après l'étude de File (2001), les femmes soumises aux isoflavones présenteraient une amélioration de leur mémorisation, de leur humeur et de leur flexibilité mentale. Celle de Dufy (2003) vient corroborer ces résultats sur l'amélioration des fonctions cognitives.

Ces études sont insuffisantes en nombre pour prouver que les isoflavones ont un effet favorable sur les fonctions cognitives.

1.2.6.5 Sur les cancers

Des observations épidémiologiques ont mis en évidence des variations d'incidences de cancers dans les pays asiatiques, consommateurs de phytoestrogènes, par rapport aux populations occidentales. Il semblerait que ces microconstituants végétaux soient susceptibles de participer à la prévention des cancers.

– Le cancer du sein

Il est le plus fréquent chez la femme avec plus de 40 000 nouveaux cas par an dont 11 000 décès. Les études épidémiologiques ont recensé un taux d'incidence et un taux de mortalité nettement moins importants au Japon qu'en France. (AFSSA, 2005).

o Etudes épidémiologiques

Elles sont très nombreuses. Trois sortes d'études ont été réalisées :

- *Les études cas-témoins* qui sont des études d'observation rétrospectives dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celle de sujets indemnes (les témoins). D'après l'analyse de ces enquêtes, on observe une **réduction de risque d'apparition du cancer du sein chez les femmes asiatiques** (y compris les migrantes) quelles que soient les durées d'exposition. Chez les femmes occidentales, l'absorption de lignanes semble diminuer ce risque même si ces études restent rares. Dans tous les cas, cette diminution de risque se manifeste uniquement dans un état physiologique en situation d'activité estrogénique. (AFSSA, 2005)

- *Les études prospectives* consistent en la surveillance d'une population dans laquelle on enregistre l'apparition d'un évènement « apparition du cancer ». Chez les femmes asiatiques les études prospectives confortent les études cas-témoins. Chez les femmes occidentales, on constate un faible apport d'isoflavones et l'absence d'effet ou une faible augmentation de risque.

- *Les études d'intervention* permettent d'établir une relation de cause à effet entre un facteur de risque et une pathologie. Trois marqueurs ont été examinés : la cytologie du liquide de sécrétion mammaire (Pettrakis, 1988), la cytologie de l'épithélium mammaire, la densité du sein à la mammographie (Boyd, 1998). Cependant ces trois résultats ne nous permettent pas de conclure que les compléments en phytoestrogènes modifient les marqueurs de risques de cancer du sein. Seul un léger effet estrogénique apparaît chez la femme préménopausée. De façon générale, une **approche nutritionnelle globale**, riche en isolavones, lignanes et fibres diminueraient l'intensité des facteurs de risque de cancer (Berrino, 2001).

o Etudes expérimentales

Les rongeurs sont les modèles animaux les plus utilisés pour étudier la cancérogénèse mammaire et les isoflavones. Il a été remarqué que l'action des isoflavones sur le cancer du

sein dépend de la dose et de la durée d'exposition. A faibles doses, elles exercent un effet estrogénique. A fortes doses, on peut concevoir que les phytoestrogènes agissent comme des estrogènes en excès. Ces effets sont également observés *in vitro*.

Les études portant sur l'exposition pré-pubertaire (J15, J21) et à l'âge adulte concordent dans le sens d'un **effet protecteur des phytoestrogènes**. En revanche, l'exposition *in utero* et néonatale (0 à 8 jours) comportent un risque de **développement de tumeur mammaire**. Ces résultats doivent inciter à la prudence quant à l'apport de phytoestrogènes à ces périodes de la vie.

– Le cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre présente en France un taux d'incidence et de mortalité le plus faible d'Europe. En revanche, le Japon a un taux encore plus bas qu'en France.

De la même façon que dans le cancer du sein des études épidémiologiques (cas-témoins) et des études expérimentales sur les rongeurs ont été effectuées.

A partir des données épidémiologiques, il est **difficile de conclure** du rôle spécifique des phytoestrogènes dans la protection du cancer de l'endomètre. Ce que l'on peut affirmer, c'est qu'un apport régulier de phytoestrogènes (lignanes) tend à diminuer l'obésité viscérale.

Les études sur les modèles animaux sont peu nombreuses. En revanche, une étude de carcinogénicité menée chez la souris montre qu'une exposition néonatale de génistéine induit une incidence d'adénocarcinome utérin dans la progéniture (Newbold, 2001).

– Le cancer de l'ovaire

Une seule étude épidémiologique a été faite sur la consommation de lignanes ce qui est **insuffisant pour conclure**. Les données expérimentales, peu nombreuses, suggèrent un effet protecteur mais elles doivent être complétées par des études expérimentales *in vivo*.

– Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est devenu le premier cancer chez l'homme. Cette incidence n'a cessé d'augmenter ces 15 dernières années ce qui semble lié à la détection de l'antigène PSA.

Les études épidémiologiques (cas-témoins et prospectives) montrent que les phytoestrogènes **réduisent le risque de cancer**. L'étude cas-témoins Kolonel (2000) montre qu'un apport en soja entraîne une réduction de risque de 38 %.

Des études cliniques ont démontré qu'un régime enrichi en soja inhibe la prolifération de tumeurs prostatiques spontanées, chimio-induites ou transplantables. Les extraits d'isoflavones diminuent la taille des tumeurs chez la souris et chez l'homme. De plus, chez le rat la consommation de soja chez le jeune a un effet préventif vis-à-vis du cancer de la prostate (AFSSA, 2005).

– Le cancer du testicule

C'est un cancer relativement rare. Il touche plutôt les hommes jeunes (entre 15 et 35 ans)

Très peu d'études épidémiologiques ont été menées pour étudier une relation entre les phytoestrogènes et le cancer du testicule.

D'un point de vue expérimental, les données sont aussi **très rares** et peu approfondies. Chez le rat, lors d'une surexposition *in utero*, on observe une modification de la morphogénèse des testicules chez les jeunes rats. Aucune étude similaire n'a été faite chez l'homme. Par mesure de prudence, il faut considérer la grossesse comme une fenêtre à risque pour l'embryon.

– Le cancer du côlon

Comme beaucoup de cancers, le cancer du côlon est moins répandu au Japon qu'en France. Il touche préférentiellement les hommes.

Outre les facteurs alimentaires comme la consommation excessive de viandes (charcuterie) et la consommation insuffisante de fibres, certains auteurs ont suggéré que des **facteurs hormonaux** pourraient jouer un rôle dans le cancer du côlon (Potter, 1995). Cette hypothèse reste à confirmer.

Une seule étude épidémiologique a été réalisée sur les femmes asiatiques pour vérifier cette hypothèse. Cette étude apporte peu de soutien à cette hypothèse.

Certaines études expérimentales réalisées sur des modèles animaux tendent à montrer un **effet préventif** des phytoestrogènes sur le cancer du côlon.

– Le cancer de la thyroïde

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la thyroïde, les phytoestrogènes semblent bien avoir un impact sur le fonctionnement thyroïdien. **Aucune étude** ne démontre que les phytoestrogènes ont une relation avec le cancer de la thyroïde.

– Le cancer de la vessie

Très peu d'expériences épidémiologiques et expérimentales ont été mises en œuvres pour démontrer un possible effet des phytoestrogènes sur le cancer de la vessie. Il est alors difficile de conclure objectivement sur cet effet.

En conclusion, il semble que les phytoestrogènes aient un impact sur l'incidence des cancers chez l'Homme. En revanche, les études, épidémiologiques et expérimentales, sont très inégales dans ce domaine. La recherche autour du cancer du sein est importante, il en ressort que la consommation d'isoflavones de soja réduit le risque de cancer de façon significative chez la femme asiatique. Ceci été observé lors de nombreuses enquêtes épidémiologiques mais aussi lors d'expérimentations animales. La prudence est de mise lors d'une exposition *in utero* et néonatale : les isoflavones augmenteraient la sensibilité de la progéniture aux cancérigènes mammaires.

En ce qui concerne les cancers de l'endomètre et de la prostate, la réduction de risque peut être qualifiée de possible dans les conditions d'exposition des populations asiatiques.

Pour le cancer du testicule aucune étude épidémiologique ne prouve l'impact des phytoestrogènes sur ce cancer. Cependant, les données expérimentales montrent que les isoflavones peuvent exercer leur effet estrogénique *in utero* résultant en des anomalies génétiques pourvoyeuses de cancers.

Pour les autres cancers (ovaire, côlon, thyroïde, vessie), il est délicat de conclure tant les études sont peu nombreuses.

1.2.6.6 Sur les maladies cardiovasculaires (AFFSA, 2005)

Les estrogènes ont, naturellement, un rôle athéroprotecteur. Ils sont capables de réduire l'athérosclérose première cause des maladies cardiovasculaires chez la femme avant la ménopause. *A contrario*, cet effet protecteur des estrogènes contre les complications de l'athérosclérose est progressivement perdu chez les femmes ménopausées. Par extrapolation, la question est de se demander si les phytoestrogènes ont une action semblable.

– **Etudes épidémiologiques**

Des études épidémiologiques sur l'association entre consommation de phytoestrogènes et indicateurs de risques cardiovasculaires ont été menées. Il ressort des ces trois études (Vanharanta, 1999, De Kleijn 2001, Van Der Schouw, 2002) une **absence d'effet des**

phytoestrogènes sur les paramètres lipidiques et un effet possible des lignanes sur le syndrome métabolique.

– **Etudes d'intervention**

Des études cliniques d'intervention ont également été réalisées, elles se basent sur les isoflavones absorbées pures et sur les isoflavones absorbées sous forme de protéines de soja.

Lors de la prise de protéines de soja, certaines études indiquent dans leur ensemble que les protéines de soja apportées à raison de 33 mg/j ont une **activité bénéfique en terme de risque cardiovasculaire sur le C-LDL**. De plus, ces préparations à base de protéines de soja n'ont **pas d'action sur la triglycéridémie**. Elles semblent posséder un rôle bénéfique sur le risque cardiovasculaire en améliorant la **vasotonicité** (à partir de 45 mg/j de génistéine). Une autre étude montre qu'un apport de 118 mg/j présente l'effet inverse.

Cependant, il est difficile de savoir si cet effet est dû aux isoflavones puisque les études dans ce domaine sont plus rares.

D'autres travaux indiquent que les préparations de protéines de soja à des doses de 30 mg/j ont une action bénéfique sur le cholestérol plasmatique. On ne connaît pas le rôle exact des phytoestrogènes.

– **Etudes sur les modèles animaux**

Des études ont été faites chez le singe et chez la souris. Les conclusions sont **contradictoires**. Les résultats issus des expérimentations faites sur le singe ne permettent pas d'attribuer des effets bénéfiques des isoflavones sur la plaque d'athérome. Chez la souris, les résultats sont en faveur d'un effet anti-athéromateux des isoflavones.

– **Etudes *in vitro***

Des études réalisées *in vitro* permettent de comprendre les mécanismes qui s'opèrent *in situ*. Il faut les analyser avec précaution car nous savons que les dérivés conjugués des phytoestrogènes, constituant les formes circulantes les plus abondantes, n'ont pas les mêmes propriétés que les formes aglycones. Ces études montrent que les isoflavones peuvent agir sur quatre cibles cellulaires présentes sur la paroi artérielle : cellules endothéliales, monocytes/macrophages, CMVL (Cellules Musculaires Vasculaires Lisses) et plaquettes.

- Effets estrogéniques

Les isoflavones ont la capacité de se lier aux récepteurs estrogéniques. Le coumestrol, la génistéine et l'équol sont les phytoestrogènes qui ont la même affinité que l'estradiol. La daidzéine, en revanche, a une affinité 200 fois inférieure (Morito, 2001). Par conséquent, **les isoflavones sont capables d'agir sur les récepteurs estrogéniques présents dans la paroi artérielle.**

- Effets non estrogéniques

S'ajoutent à ces actions de type estrogénique des effets non estrogéniques qui semblent être majoritairement impliqués dans les actions **anti-athérosclérotiques** et **anti-thrombotiques**. Les isoflavones sont des polyphénols capables de diminuer l'oxydation des LDL. La génistéine et la daidzéine ont une activité **anti-aggrégante** (Dobrydneva, 2002).

Au niveau des cellules musculaires vasculaires lisses (CMVL), différents travaux démontrent que les isoflavones sont potentiellement **anti-athérosclérotiques**.

A cela s'ajoute des propriétés **antioxydantes** comparables à celle des estrogènes ; l'équol semble avoir l'activité anti-oxydante la plus élevée. Les isoflavones, grâce à leurs propriétés antioxydantes, s'opposent directement à l'oxydation des LDL *in vivo* réduisant ainsi l'apparition des LDLox fortement athérogéniques.

Il est démontré que les isoflavones peuvent se lier à d'autres récepteurs que les RE : les PPAR (α et γ). Ces récepteurs sont impliqués dans l'adipogénèse, la dyslipidémie, la sensibilité à l'insuline et les phénomènes inflammatoires. Ainsi, la prise de quantité élevée de soja conduit à penser que l'action des PPAR γ joue un **rôle protecteur**.

Sorenson (1994) s'est penché sur l'effet des isoflavones sur les îlots de langherans en culture. L'exposition à des doses extraphysiologiques de génistéine augmente la sensibilité des cellules de langherans au glucose. La génistéine peut diminuer l'**insulinémie** et l'**insulinorésistance** impliqués dans le diabète de type 2.

Les phytoestrogènes, micro constituants présents naturellement dans les plantes, sont des composés qui présentent une similarité structurale avec l'estradiol. Cette similarité structurale est à l'origine de similarités fonctionnelles. Les phytoestrogènes ont fait l'objet de nombreuses études afin d'évaluer leur action et leurs effets biologiques chez l'homme, en revanche l'état actuel des connaissances est insuffisant en matière de consommation, de biodisponibilité et de sécurité.

Les phytoestrogènes présents en grande quantité dans le soja se retrouvent par voie de conséquence en forte proportion dans les produits dérivés de la graine de soja : plats traditionnels (miso, tempeh, tofu, tonyu...), plats industriels contenant de la lécithine de soja et laits à base de protéines de soja destinés aux nourrissons et enfants en bas âge. Même si elle reste marginale, la consommation de ces laits semble être en relative augmentation en France. Ainsi, par souci de sécurité alimentaire il est important de se demander si une telle consommation de laits riches en phytoestrogènes peut avoir des conséquences biologiques sur le développement global des enfants. C'est ce que nous développerons au sein de la deuxième partie de ce travail.

2. DES PHYTOESTROGENES AUX LAITS INFANTILES A BASE DE SOJA

Les formules infantiles à base de protéines de soja ont été introduites en 1909 par Ruhräh. Par la suite, elles ont été utilisées pour traiter les diarrhées du nourrisson. En 1929, Hill et Stuart ont élargi les indications : ils préconisaient ces mêmes laits pour les nourrissons intolérants au protéines du lait de vache (Zoppi, 1999).

Depuis les années 1970, le mode de préparation et la composition des préparations ont beaucoup évolué. Désormais, ces formules répondent aux critères définis par les directives de la commission de la communauté européenne. (Bocquet, 2001)

Dans plusieurs pays on constate une augmentation de la consommation de ces formules infantiles. Aux Etats-Unis, cette consommation a doublé au cours de ces dernières années et atteindrait près de 25 % de la consommation totale des laits infantiles (AAP, 1998).

En France, la consommation a également évolué : en 1996 elle était de 0,5 % (par rapport à la consommation totale de formules infantiles), en 2000 elle représentait 1,7 % et 2,3 % en 2003. Dans le cadre d'une telle augmentation de consommation, on comprend qu'il est important de mesurer l'impact physiopathologique de ces laits chez les jeunes enfants.

Avant d'analyser cet impact, il est nécessaire de connaître quelles sont ces formules infantiles à base de protéines de soja, quelles sont leurs allégations et leurs indications. Par la suite, nous évaluerons les apports en phytoestrogènes que reçoivent les nourrissons alimentés avec de tels produits. Dans une partie dédiée à la biodisponibilité des phytoestrogènes, nous verrons en quoi le nourrisson ne subit pas la même exposition qu'un adulte. Enfin, grâce aux travaux scientifiques, nous développerons les effets de la consommation de formules infantiles à base de protéines de soja chez l'enfant en bas âge. Pour conclure, nous croiserons les recommandations récentes sur l'utilisation de ces formules infantiles faites dans les pays anglo-saxons, en Europe et en France.

2.1 A propos des formules infantiles à base de soja

Les formules maternisées à base de protéines de soja sont appelées injustement « laits », il est plus juste de parler de préparations à base de protéines de soja (PPS). Ces PPS sont des produits fabriqués à partir d'isolats de soja (Bocquet, 2001). Seuls les isolats, contenant près de 90 % de protéines de soja, sont autorisés dans la fabrication des préparations à base de protéines de soja. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.1.5. dédié aux utilisations du soja, les isolats et les farines sont les produits industriels les plus riches en protéines de soja.

Il est nécessaire de bien différencier les « laits » de soja utilisés comme PPS et le « lait » ou jus de soja encore appelé « tonyu ». Certains parents pourraient être tentés de donner du tonyu à la place d'un PPS en raison de leur moindre coût. Ce genre de produits n'entre pas dans le cadre des directives de la Commission de la Communauté Européenne, ils ne doivent pas être utilisés avant l'âge de trois ans. En effet, le tonyu n'est pas adapté aux besoins nutritionnels du nourrisson et il peut contenir encore plus de phytoestrogènes que les PPS.

2.1.1 Produits disponibles sur le marché

Aujourd'hui les PPS commercialisées en France sont nombreuses : **Modilac[®] soja, Gallia[®] soja, Nutrilon[®] soja, Prosobee[®] soja, Nutricia[®] soja**. Ces préparations destinées aux nourrissons doivent répondre aux critères de composition définis par les directives de la commission de la communauté européenne. Elles apportent entre 67 à 72 kcal/100ml. Elles sont sans lactose, sans saccharose, sans gluten, sans protéines de lait de vache.

Dans le guide du Vidal 2006 apparaissent quatre « laits » de soja. Voici, résumé dans le tableau 16, les caractéristiques de ces formules infantiles en fonctions des marques. Ces laits sont disponibles en pharmacie.

Tableau 16 : résumé des caractéristiques des formules infantiles à base de protéines de soja

	Prosobee soja®	Nutricia soja®	Modilac soja®	Gallia soja®
Formes et présentations	Poudre instantanée 1 ^{er} âge (0 à 4 mois) et 2 ^{ème} âge (4 mois à 1 an)			Poudre instantanée de 0 à 1 an
Valeur énergétique (pour 100 g de poudre)	1 ^{er} âge : 520 kcal 2 ^{ème} âge : 474 kcal	1 ^{er} âge : 511 kcal 2 ^{ème} âge : 479 kcal	1 ^{er} âge : 511 kcal 2 ^{ème} âge : 488 kcal	498 kcal
Propriétés	Préparation à base de protéines de soja exclusivement végétales (100 % protéines isolées de soja), ne contenant ni galactose, ni saccharose. Sa formule conserve une composition adaptée aux besoins nutritionnels du nourrisson. Ils ne contiennent pas de protéines de lait de vache.			
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Intolérance au lait de vache - Allergie aux protéines de lait sans allergie croisée aux protéines de soja - Manifestations coliques : ballonnements, gaz - Episodes diarrhéiques 			

Source : Vidal 2006

2.1.2 Composition

Les PPS sont des produits diététiques enrichies en méthionine, en carnitine et en taurine (AAP, 1998). La supplémentation en **méthionine** se fait depuis les années 1970, les chercheurs se sont rendus compte que la méthionine était nécessaire pour un gain de poids optimal, pour l'excrétion d'urée, et la synthèse d'albumine. La **carnitine**, quant à elle, est indispensable pour l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne. Enfin, la **taurine** est un antioxydant qui agit sur la sécrétion biliaire (AAP, 1998).

Elles contiennent diverses **substances antinutritionnelles** : facteurs antitrypsiques, lectines, raffinose, saponines et phytates.

Les **phytates** diminuent la biodisponibilité du calcium ce qui pose problème pour l'alimentation du nourrisson (Rieu, 2006). Cependant, chez les enfants nés à terme, au cours de la première année, il n'a pas été mis en évidence de différence dans la minéralisation osseuse entre les nourrissons recevant du lait de vache et ceux recevant du « lait » de soja. Chez l'animal recevant des préparations pauvres en phytates, une meilleure absorption du zinc

est observée. Chez le nourrisson, c'est l'absorption du manganèse qui est améliorée quand ils sont nourris avec des laits appauvris en phytates (Bocquet, 2001).

La teneur en **aluminium** des PPS a été également soulevée. Les taux d'aluminium (500 à 2400 µg/L) sont plus élevés que dans le lait de vache. En revanche, replacé par rapport à la consommation quotidienne, les valeurs restent inférieures à 1mg/kg/j ce qui est la limite supérieure tolérable d'apport en aluminium. Le problème se pose en cas d'insuffisance rénale, c'est pourquoi les procédés de fabrication devraient être modifiés de façon à diminuer les teneurs en aluminium des PPS.

Les industriels ne notifient pas sur la boîte les taux de phytates et d'aluminium, ils n'indiquent pas non plus les teneurs en phytoestrogènes de ces formules. Ainsi, certains auteurs (Bennetau-Pelissero *et al*, 2004) ont analysés les quantités de phytoestrogènes sur 4 de ces préparations de protéines de soja maternisées. Elles sont répertoriées dans le tableau 17.

Tableau 17 : quantité de phytoestrogènes dans des préparations de protéine de soja maternisées reconstituées et prise quotidienne pour un nourrisson de 4 mois.

Marques analysées	Génistéine (µg/ml)	Daidzéine (µg/ml)	Total (µg/ml)	Prise quotidienne	Quantité d'isoflavones ingérée (mg/j)
Modilac soja®	17,4	13,1	30,5	900 ml	27,5
Nutrilon soja®	26,5	11,6	38,1	900 ml	34,3
Gallia soja®	22,2	11,2	33,4	900 ml	30,1
Prosobee soja®	11,1	6,3	17,5	900 ml	15,7

Source : Bennetau *et al* 2004

Auparavant, Setchell (1997) a mesuré les taux d'isoflavones dans 7 PSS vendues aux Etats-Unis. Les concentrations en isoflavones s'étalent entre 32 et 47 µg/ml ce qui représente, pour un nourrisson de 4 mois, une prise quotidienne de 28 à 47 mg d'isoflavones. On peut donc remarquer que les formules présentes sur le marché Français ont des teneurs en isoflavones moins importantes que les formules vendues aux Etats-Unis.

2.1.3 Des contradictions dans les indications

Les indications médicales des PPS sont au nombre de trois :

– **Allergie aux protéines de lait de vache**

L'allergie aux protéines de lait de vache dans la population générale est évaluée entre 0,1 % et 7,5 %. Dans la population pédiatrique, la proportion d'enfants allergiques est de 3 %. Chez eux, les allergies surviennent, en moyenne, au 11^{ème} mois. Chez l'adulte, l'apparition de ces allergies est de plus en plus fréquente, ce sont les femmes les plus souvent touchées (8 cas sur 10). Il semble que depuis ces 20 dernières années, la fréquence des allergies en général augmente alors que l'allergie au lait de vache reste constante.

L'allergie survient lorsqu'un individu développe une réponse immunitaire anormale contre une protéine alimentaire. Ceci est caractérisé par la synthèse d'immunoglobulines de type IgE. Une des caractéristiques du lait est qu'il contient des protéines de haut poids moléculaire (PM) qui peuvent être reconnues par les IgE en cas de phénomène allergique. Ces protéines de lait sont des lactoglobulines α et β , des albumines sériques, des lactoferrines, des caséines. Dans 85 % des cas, seules les lactoglobulines sont reconnues. Chez l'enfant, l'incidence de ces allergies est expliquée, en partie, par la modification de la flore intestinale liée au mode d'alimentation.

Les manifestations allergiques sont dues à la production excessive d'IgE. L'allergie au lait de vache se matérialise par différents symptômes : dermatite atopique, troubles digestifs, vomissements et diarrhées, coliques, refus alimentaire, entéropathies, rectorragies ou choc anaphylactique.

En cas d'allergie avérée, il est nécessaire de procéder à un certain nombre de tests immunologiques. Il s'agit de tests par provocation labiale, tests cutanés, tests de provocation par voie orale. Des tests de perméabilité intestinale sont pratiqués en cas de signes digestifs prédominants.

Afin de limiter l'apparition de ces allergies, la solution est d'éviter l'allergène par une alimentation adaptée. Le traitement de ces allergies consiste en la substitution des protéines lactées bovines par des protéines ayant subies une hydrolyse poussée. Le but est de réduire,

par traitement enzymatique, la taille des macromolécules afin d'obtenir des molécules de taille inférieure à 1200 Da. Ainsi, les IgE ne pourront reconnaître de telles molécules et aucune allergie ne se déclenchera. Des études américaines ont montré que le taux d'allergie à ce type de produit est rare et concerne moins de 10 % des enfants allergiques au lait de vache. Cependant l'Académie Américaine de Pédiatrie a recommandé de ne pas utiliser les PPS chez les nourrissons allergiques au lait de vache même en cas d'allergie à ces formules à base d'hydrolysats de protéines. Ces recommandations ont été suivies en France.

Une étude vient atténuer cette mesure. Elle remet en cause l'exclusion des protéines de soja chez les nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache.

En effet, Zeiger *et al*, ont pratiqué des tests immunologiques sur des enfants allergiques au lait de vache. Il ressort de cette étude que seuls 14 % de ces enfants sont également allergiques aux protéines de soja. Ainsi, il semble que les enfants allergiques aux protéines du lait de vache à médiation IgE pourraient recevoir des PPS après étude de leur tolérance.

En France, en cas d'allergie aux protéines de lait de vache, le comité de nutrition préconise ces préparations d'**hydrolysats de protéines de lait** qui sont, de plus, remboursées par la sécurité sociale. Il s'agit d'**hydrolysats de protéines du lactoserum** (Alfaré[®], Peptijunior[®]), d'**hydrolystats de caséine** (Galliagène progress[®], Nutramigen, progestimil[®]), d'**acides aminés de synthèse** (Neocate[®]). Un inconvénient leur est imputable : leur goût prononcé rend l'acceptation difficile par le nouveau-né. C'est dans ce cadre qu'une étude sur la saveur des laits infantiles a été faite par Pedrosa *et al* (2006). Ainsi, ces auteurs ont comparé les saveurs de ces formules infantiles. Il ressort de cette étude que les formules à base de protéines de soja (PPS) ou de riz ont un goût moins désagréable que les hydrolysats de caséine.

Dans ce contexte, l'utilisation des laits de soja semble désuète face au nombre de produits disponibles en cas d'allergies aux protéines de lait de vache. Il est difficile de recenser la quantité d'enfants nourris aux « laits » de soja, le Comité de Nutrition de la Société Française évalue ce pourcentage de 2 à 3 % aujourd'hui (Bennetau, 2004).

– Intolérance au lactose et au galactose

Jusque dans les années 70, les PPS étaient utilisées comme aliments diététiques sans lactose en cas d'intolérance au lactose. A cette époque l'intolérance au lactose était réputée fréquente

au cours des diarrhées aiguës du nourrisson. De nos jours, l'utilisation des préparations sans lactose n'est indiquée qu'en cas d'aggravation de la diarrhée à la reprise du lait.

L'indication des PPS dans la galactosémie congénitale, par déficit en 1-phosphate-uridyl-transférase, n'est pas préconisée en France du fait de leur teneur en raffinose et stachyose pouvant libérer du α -1,4 galactose sous l'action des α galactosidases bactériennes.

– **Prévention des maladies allergiques**

Dans ce cas, l'indication des PPS n'est pas retenue ; c'est l'allaitement maternel qui est recommandé ou, à défaut, une formule infantile à base d'hydrolysats de protéines. Une étude montre qu'il n'y a pas de différences sur l'incidence des manifestations allergiques entre les enfants nourris au lait de vache et ceux nourris avec des PPS. Par contre, l'incidence est plus faible chez les enfants nourris au sein et chez les enfants qui ont reçu une préparation hypoallergénique.

Les PPS ont été largement utilisées aux Etats-Unis et au Canada dans les troubles fonctionnels du nourrisson comme les régurgitations, l'agitation, les coliques sans démonstration évidente de leur efficacité.

L'utilisation des PPS est limitée d'un point de vue diététique dans le sens où elles n'apportent pas de nouveauté dans le traitement des troubles du jeune nourrisson. On utilisera préférentiellement des formules adaptées dérivées du lait de vache plutôt que des « laits » de soja.

En revanche, les PPS restent indiquées pour des motifs éthiques et religieux. A défaut d'allaitement maternel, les PPS sont utilisées dans les familles végétaliennes qui refusent d'alimenter leur nourrisson avec des préparations à base de lait de vache.

2.1.4 Utilisations chez les enfants nés à terme ou prématurément

Aux Etats-Unis, l'AAP distingue les enfants nés à terme et les enfants nés prématurément pour leur donner des PPS.

– **Enfants nés à terme**

Une alimentation à base de protéines de soja et une alimentation avec du lait de vache ont été comparées. Il semble que les apports énergétiques sont les mêmes dans les deux cas. De plus, le taux d'albumine sérique est normal. La minéralisation osseuse est équivalente, elle se fait

dans de bonnes conditions quel que soit le type de lait utilisé (AAP, 1998). L'AAP autorise donc l'utilisation de PPS chez les enfants nés à terme.

– Enfants prématurés

Les enfants nés prématurément et pesant entre 1500 et 1800 g ont été nourris avec une PPS. Il est apparu un moindre gain de poids et de taille, des taux d'albumine sérique plus bas que s'ils avaient été nourris par des formules infantiles à base de lait de vache (AAP, 1998).

Par mesure de prudence, les PPS ne doivent pas être utilisées pour nourrir les enfants prématurés. Les formules infantiles à base de lait de vache sont les seules préconisées pour ces enfants.

En France, le comité de l'AFFSA n'évoque pas cette distinction entre enfants nés à terme et enfants prématurés dans l'utilisation des laits de soja.

2.2 Apport en phytoestrogènes dans l'alimentation du nourrisson

2.2.1 Analyse des teneurs en isoflavones des aliments destinés aux nourrissons

Evaluer la teneur en phytoestrogènes des PPS est un point clé pour chiffrer la quantité que les nourrissons peuvent absorber. Malheureusement, aucune de ces teneurs ne figurent sur les emballages des PPS.

o Analyse des PPS

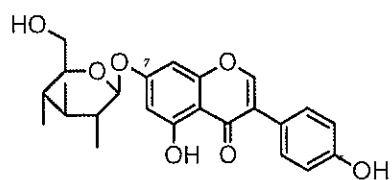
Setchell *et al* (1997) ont analysé par HPLC les teneurs en phytoestrogènes de 5 PPS commercialisées aux Etats-Unis.

Les composés majoritaires qui ont été identifiés sont les formes **glucosides** des isoflavones c'est-à-dire la daidzine et la génistine (figure 16). Leur proportion représente 79,5 % de la totalité des isoflavones présentes. Les traitements industriels permettant la transformation du soja en isolats qui eux-mêmes permettent la fabrication des PPS ne modifient pas la structure moléculaire des isoflavones. Ainsi, les isoflavones des PPS se trouvent sous forme glucoside dans les mêmes proportions que dans la graine de soja. De plus ces PPS contiennent les formes 6-malonylglycosides et 6-acétylglucoside de la génistéine et de la daidzéine. La glycitine est également présente dans les PPS (figure 16).

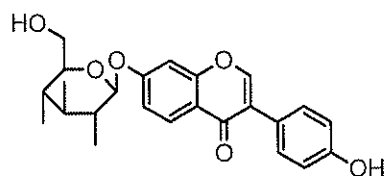
Les concentrations en isoflavones de ces préparations varient entre 32 et 47 mg/L avec 67,1 % de génistéine (et conjugués) et 28,7 % de daidzéine (et conjugués) ce qui fait de la **génistéine et de ses conjugués les composés majoritaires dans les PPS.**

Les formes **aglycones** dans ces formules sont minoritaires, leur proportion représente 3,2 à 5,8 % de la totalité des isoflavones présentes.

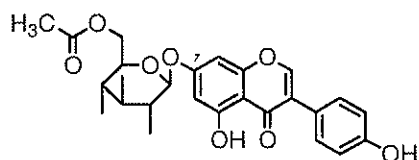
Figure 16 : isoflavones présentes dans les PPS



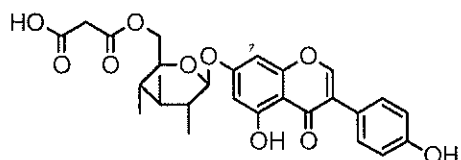
génistine



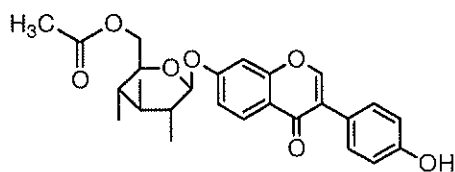
daidzine



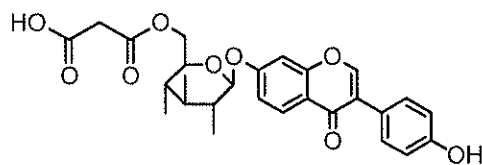
acetylgenistin (6-acetylglucoside de la gensiteine)



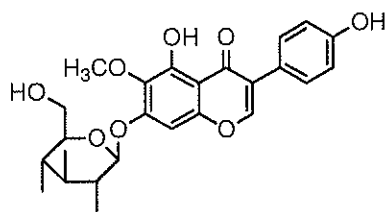
malonyl genistine (6-malonylglucoside de la genisteine)



acetyl daidzine (6-acetylglucoside de la daidzine)



malonyl daidzine (6-malonylglucoside de la daidzine)



glycitrine

En France, la même étude a été menée par Bennetau (2004) sur 4 PPS, les résultats sont donnés dans le tableau 17. Les teneurs totales en isoflavones de ces PPS sont comprises entre 17 et 38 mg/L dont 11,1 à 26,5 µg/ml de génistéine et 6,3 à 13,1 µg/ml de daidzéine.

Irvine *et al* ont analysé quatre formules infantiles à base de protéines de soja. Ces résultats varient en fonction des formules. La concentration en génistéine varie de 83 à 92 µg/g et la concentration en daidzéine varie de 44 à 55 µg/g de poudre à reconstituer. Ces résultats sont difficilement comparables aux autres études car ils sont exprimés en µg/g.

Une étude similaire a été faite en Grande-Bretagne (COT, 2003), les concentrations des PPS en isoflavones varient de 18 à 41 mg/L.

○ *Analyse du lait de vache*

Antignac (2004) a analysé des échantillons de lait de vache du commerce, les concentrations en isoflavones sont de 0,1 à 5 µg/mL mais des concentrations plus élevées d'équol (14,1-293 µg/L) et d'entérolactone (14,3-94,4 µg/L).

Quelles que soient les études réalisées, les teneurs en isoflavones du lait de vache sont nettement inférieures aux PPS.

Le lait de vache et le lait maternel contiennent des quantités notables d'équol, ce qui n'est pas retrouvé dans les PPS (COT, 2003).

○ *Analyse du lait maternel*

Les valeurs d'isoflavones dans le lait maternel varient en fonction de l'alimentation de la mère. Une étude (Franke, 1996) a montré que les mères consommant des aliments à base de soja ont, dans leur lait, des concentrations importantes en isoflavones. Ces auteurs ont noté que chez une femme consommant de façon modérée du soja, la concentration totale en isoflavones dans leur lait maternel est d'environ 100 nmol/L soit 27 µg/L.

Si un nourrisson boit 150 ml/kg/j de ce lait maternel, il reçoit 4,9 µg/kg/j ce qui reste bien inférieur à l'apport d'une PPS.

Après l'ingestion de graines de soja grillées (5, 10 ou 20g), on observe une augmentation rapide et dose-dépendante des isoflavones dans le lait maternel. Ces isoflavones détectées dans le lait maternel apparaissent légèrement après leur apparition dans les urines. Les concentrations maximales d'isoflavones dans le lait maternel sont atteintes 10 à 14 heures après l'ingestion de soja. Le retour à la normale s'observe au bout de 2 à 4 jours. Les types de métabolites retrouvés dans le lait maternel sont les mêmes que ceux retrouvés dans les urines.

2.2.2 Analyse des apports en phytoestrogènes des PPS

A l'âge de quatre mois, un nourrisson absorbe 900 à 1000 ml de lait par jour. Alimenté avec une PPS, il reçoit entre 41 et 45 mg d'isoflavones par jour soit 6 à 9,3 mg/kg/j alors qu'un adulte consommateur de soja peut recevoir 0,7 à 1,4 mg/kg/j s'il consomme 57 à 85 g d'aliments à base de soja (Rieu, 2006).

Par comparaison, le tonyu apporterait quotidiennement des teneurs en isoflavones d'environ 127 mg pour un nourrisson de 4 mois soit 18 mg/kg/j. Les compléments alimentaires utilisés par les femmes lors de la ménopause affichent des apports quotidiens variant de 20 à 72 mg/j (Bennetau-Pellisero, 2001) soit 0,33 à 1,2 mg/kg/j. Ainsi, il est clair que, rapporté au poids des individus, les apports en isoflavones sont les plus importants chez les enfants nourris avec des PPS.

Tableau 18 : comparaison des apports en isoflavones dans trois sortes d'aliments à base de soja : les PPS, le tonyu, les compléments alimentaires à base de soja

	PPS	Tonyu	Compléments alimentaires pour la ménopause
Apports en isoflavones (mg/kg/j)	6 à 9,3 (Setchell, 1998)	18 (Bennetau-Pellisero, 2004)	0,33 à 1,2 (Bennetau-Pellisero, 2004)

Si l'on considère que les isoflavones ont une activité biologique, et si l'on respecte les principes de base de la toxicologie alimentaire, il conviendrait de limiter l'exposition des nourrissons à des doses 100 fois inférieures à celles qui ont un effet sur le modèle le plus sensible. Ces données montrent que l'on est loin du compte (Bennetau, 2004).

2.2.3 Analyse des concentrations plasmatiques des enfants nourris avec des PPS

De plus, Setchell a mesuré les concentrations plasmatiques de deux isoflavones : génistéine et daidzéine, ces résultats sont synthétisés dans le tableau 19. Ces données reflètent les apports que reçoivent les nourrissons quand ils sont alimentés avec des PPS.

Tableau 19 : comparaison des concentrations plasmatiques en génistéine et en daidzéine chez les enfants nourris avec des PPS, avec du lait de vache et avec du lait maternel.

Enfants nourris exclusivement avec :	Génistéine		Daidzéine	
	µg/L	µmol/L	µg/L	µmol/L
⇒ Des PPS	684	2,53	295,3	1,16
⇒ Du lait de vache	3,16	0,0116 soit 11,6 nmol/L	2,06	0,0081 soit 8,1 nmol/L
⇒ Du lait maternel	2,77	0,0102 soit 10,2 nmol/L	1,49	0,0056 soit 5,6 nmol/L

Source : Setchell, 1997

Il est indéniable que des enfants nourris avec des PPS reçoivent des taux d'isoflavones bien plus importants que s'ils sont nourris au sein ou avec des formules à base de lait de vache. Les nourrissons nourris exclusivement avec des PPS **constituent le sous groupe le plus exposé aux phytoestrogènes** (Rieu, 2006). Il semble que les concentrations plasmatiques des nourrissons alimentés avec des PPS soient 2 à 5 fois supérieures que les concentrations plasmatiques d'adultes recevant 50 mg d'isoflavones. De plus, il apparaît que les concentrations plasmatiques chez les nourrissons alimentés avec des PPS sont nettement supérieures aux concentrations plasmatiques d'un adulte Japonais (40 à 240 µg/L) qui consomme régulièrement des aliments à base de soja. (Setchell *et al*, 1997, 1998)

Les concentrations circulantes des isoflavones sont 13 000 à 22 000 fois supérieures aux concentrations circulantes d'estradiol qui sont de l'ordre de 40 à 80 pg/L. Même si les isoflavones sont 1 000 à 10 000 fois moins puissantes que l'estradiol pour exercer leurs effets, il semble qu'à ces concentrations elles peuvent avoir des effets biologiques (Setchell *et al*, 1997).

2.2.4 Comparaison des apports entre occidentaux et asiatiques

Dans les pays asiatiques, traditionnellement, on ne donne pas de préparations à base de protéines de soja aux nourrissons au cours des 4 à 6 premiers mois. En revanche, les mères peuvent consommer des protéines de soja au cours de leur grossesse ce qui expose le nourrisson à des doses d'isoflavones dès sa vie fœtale. De plus, ces isoflavones passent dans le lait maternel et les nourrissons en reçoivent des petites quantités au cours de l'allaitement.

(COT, 2003). En tout état de cause, les nourrissons d'origine asiatique recevant des isoflavones *in utero* ou via l'allaitement maternel en reçoivent moins que s'ils absorbent des PPS (Adlercreutz *et al*, 1999).

De plus, d'après Quak et Tan (1998), moins de 3 % des enfants asiatiques sont confrontés au soja avant un an.

Franke *et al* (1998) ont mesuré des taux d'isoflavones de 50 ng/ml dans du lait maternel d'une femme absorbant 40 mg d'isoflavones. Cela revient à une exposition quotidienne de 45 µg/j pour un bébé allaité par sa mère.

Dans une autre étude réalisée sur des femmes Japonaises, Aldlercreutz (1999), ne détecte pas d'isoflavones dans leur lait maternel, les taux étant inférieurs à la limite de détection. En revanche, ce même auteur a prouvé que la barrière placentaire est perméable aux isoflavones (voir chapitre 2.2.3).

Ainsi il se pourrait que les asiatiques, en particulier les Japonais, excrètent plus rapidement les isoflavones et leurs métabolites que les occidentaux. On peut émettre l'hypothèse que les populations asiatiques exposées depuis très longtemps à ces composés auraient développé des méthodes d'excrétions plus efficaces que les occidentaux. Des études complémentaires seraient nécessaires dans ce domaine.

2.3 Biodisponibilité des isoflavones chez le nourrisson

2.3.1 Développement de la flore digestive chez les nourrissons

Certains facteurs physiologiques, que n'ont pas les adultes mais présents chez les nourrissons, peuvent influencer la pharmacocinétique et le métabolisme des isoflavones. Parmi ces facteurs, la flore digestive du nourrisson semble être à l'origine des différences de métabolismes entre l'adulte et le nourrisson.

A la naissance le contenu intestinal est stérile. A l'âge d'une semaine la flore intestinale commence à se développer. La colonisation par des bactéries dépend de certains facteurs : la composition de la flore intestinale de la mère, le mode d'accouchement (par césarienne ou par voie naturelle), l'hygiène, l'environnement de l'enfant. La flore intestinale des nouveaux-nés a un potentiel redox supérieur à celui des adultes. Les premières bactéries qui vont coloniser l'intestin du nouveau-né seront des entérobactéries, des streptocoques et des staphylocoques. Ces bactéries aérobies sont capables d'exercer un métabolisme oxydatif. Ensuite, apparaissent des bactéries anaérobies du type *bifidobacterium*, *clostridium* ou *bacteroides* (COT, 2003).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la biodisponibilité des phytoestrogènes, la flore digestive est primordiale dans le métabolisme des phytoestrogènes. Toutefois, il est assez difficile de connaître à quel âge l'enfant acquiert la flore intestinale nécessaire pour métaboliser les isoflavones.

2.3.2 Métabolisation des isoflavones chez le nourrisson

Les isoflavones absorbées sous forme de glucosides sont hydrolysées par les bactéries intestinales. Ensuite, elles sont métabolisées dans le foie puis excrétées dans les urines (voir chapitre sur la biodisponibilité). Chez l'enfant, le métabolisme est encore mal connu.

– Activité enzymatique intestinale

Les isoflavones sont métabolisées par les **β -glucosidases** intestinales (voir chapitre 1.2.4 sur la biodisponibilité). L'activité de ces β -glucosidases dépend de l'âge de l'individu. Chez les enfants, son activité est augmentée alors qu'elle est plus basse chez les adultes.

– Production d'équol

On ne dispose que de très peu d'informations sur la capacité des nourrissons et des enfants à produire de l'équol à partir de la daidzéine.

L'équol est un métabolite de la daidzéine. Ainsi on en retrouve dans le lait de vache et dans le lait maternel. En revanche, puisque c'est un métabolite, il est en très faible quantité dans les PPS. Après analyse des concentrations plasmatiques d'équol chez les enfants recevant des PPS et chez ceux recevant du lait de vache, on retrouve de plus petites quantités d'équol dans le plasma des enfants nourris avec des PPS que chez ceux nourris avec du lait de vache.

L'étude faite par Rowland (2003) sur des enfants de 4 à 6 mois et de plus de 6 ans montre que ceux-ci sont capables d'excréter des quantités importantes de génistéine, de daidzéine et de glycitéine dans leur urines. Il ressort de cette étude l'idée que la production de O-DMA à partir de la daidzéine se fait plus précocement dans l'enfance (de 4 à 6 mois) alors que la capacité de produire de l'équol apparaît plus tard (au-delà de 6ans). L'incapacité de certains individus pour transformer la daidzéine en équol est probablement due à l'absence de certaines bactéries de la flore intestinale (Rowland, 2003). De même, Setchell (1998) considère qu'un nourrisson de 4 mois n'est pas un producteur d'équol à cause de l'immatunité de sa leur flore digestive.

Seuls 30 à 40 % des adultes sont producteurs d'équol. D'après les expériences *in vitro*, l'équol est connu pour être un composé ayant des effets estrogéniques supérieurs à l'autre métabolite produit : le O-DMA. Ainsi il est important de mesurer sa production chez les nourrissons recevant des PPS.

– Excrétion urinaire de la génistéine et de la daidzéine

Chez le jeune enfant le métabolisme est encore mal connu. Toutefois, des études ont montré que les phytoestrogènes sont bien digérés puisqu'on retrouve les métabolites de la daidzéine et de la génistéine dans l'urine des nourrissons (Irvine, 1998). De plus, des enfants de 4 semaines, nourris avec des PPS, sont capables de digérer, d'absorber et d'excréter la

génistéine et la daidzéine de façon aussi efficace qu'un adulte consommant des produits à base de soja (Irvine, 1998).

L'excrétion urinaire de daidzéine représente 38 % de la quantité ingérée, et l'excrétion urinaire de génistéine représente 13 % de la quantité ingérée (Irvine, 1998). Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, les concentrations plasmatiques sont suffisamment élevées pour exercer des effets biologiques chez le nourrisson (Setchell *et al*, 1997).

2.3.3 Passage trans-placentaire des phytoestrogènes (COT, 2003)

Etudes chez le rat

Des doses de génistéine (20, 34 et 75 mg/kg) ont été administrées, par voie orale, à des rats femelles en gestation. Deux heures après cette administration, la concentration plasmatique en génistéine a été mesurée chez la mère, chez le fœtus et dans le cerveau du fœtus. Les résultats montrent que, quelle que soit la dose de génistéine administrée, les concentrations en génistéine sont plus faibles dans le plasma du fœtus et dans son cerveau que dans le plasma maternel (Doerge *et al*, 2001).

Après avoir administré par voie intraveineuse des doses de daidzéine chez les rats au bout de 18 jours de gestation, on étudie l'impact sur le foie. La quantité de daidzéine retrouvée dans le foie du fœtus représente 3 % de la quantité retrouvée dans le foie de la mère (Degen *et al*, 2002).

Etudes chez l'homme

L'étude du passage des phytoestrogènes à travers la barrière placentaire a fait l'objet d'une étude menée par Adlercreutz *et al* (1999) sur des femmes Japonaises consommant des aliments riches en soja. Ces auteurs ont mesuré le taux d'isoflavones (daidzéine, génistéine, équol et O-DMA) et des lignanes (entérolactone et entérodiol) dans le plasma maternel au moment de l'accouchement, dans le cordon ombilical et dans le liquide amniotique.

Des taux notables de daidzéine, de génistéine, de O-DMA, d'équol et de lignanes (entérolactone et entérodiol) ont été retrouvés dans le liquide amniotique et dans le plasma du

cordon ombilical ce qui prouve que **les phytoestrogènes et leurs métabolites peuvent passer du compartiment maternel vers le compartiment fœtal**. Cependant, les concentrations mesurées *in utero* sont 10 fois plus basses que les concentrations plasmatiques des enfants nourris avec des PPS.

2.4 Conséquences de la consommation de phytoestrogènes chez les enfants et les nourrissons

Si l'intérêt des isoflavones est actuellement retenu dans la prévention des maladies cardiovasculaires et du cancer du sein, on s'interroge aujourd'hui sur les risques éventuels des isoflavones ingérés à fortes doses, et de façon prolongée, chez des jeunes enfants. De nombreuses études ont été réalisées sur des modèles animaux. Cependant pour des problèmes éthiques évidents, on manque d'études cliniques et biologiques pour apprécier les conséquences à long terme de l'administration précoce et prolongée de quantité de phytoestrogènes chez les jeunes enfants. Nous allons donc passer en revue tous les effets potentiels que peuvent avoir les phytoestrogènes sur la santé du nourrisson et de l'enfant (Rieu, 2006).

2.4.1 Effets sur la croissance, développement sexuel et la fertilité

Bien que les PPS soient utilisées depuis plus de 30 ans aux Etats-Unis, il n'a pas été rapporté, chez les enfants qui en consomment, de troubles particuliers de la croissance ou du développement endocrinien. En revanche, des résultats expérimentaux démontrent le contraire ce qui impose la prudence quant à l'utilisation de ces laits chez les enfants. Des travaux réalisés chez l'homme et l'animal (rat, souris, singe et chien) ont été récemment menés, nous ferons donc le point sur les études scientifiques réalisées dans ce domaine.

– Effets sur la croissance

Chez l'homme

Des études anciennes (Kohler, 1984, Kulkarni, 1980) ont montré que la croissance n'était pas normale chez les enfants nés prématurément (pesant entre 1500 et 1800 g) et nourris avec des PPS.

L'étude de Naud *et al* (1979) corrobore cette idée. Il a été remarqué que le gain de taille et de poids corporel est moindre chez les prématurés nourris avec des PPS que chez ceux nourris avec du lait de vache.

Chez l'animal

Une étude récente a été faite sur des singes marmosets (Tan *et al*, 2006). Elle consiste à nourrir un groupe de singes mâles avec des formules standard à base de lait de vache (Standard Formula Milk, SMA) et l'autre groupe avec des PPS. Après avoir effectué des analyses sanguines toutes les dix semaines, les animaux sont sacrifiés à l'âge de 120-138 semaines.

Pour ce qui est de leur croissance, les singes des deux groupes présentent une croissance normale. Leur gain de poids est le même dans les deux groupes.

De plus, la taille de certains organes a été mesurée dans les deux groupes (prostate, testicules, hypophyse, rate, thymus, pénis). Il semble que la croissance de ces organes soit normale quel que soit le type de lait utilisé.

Une expérimentation similaire faite sur des rats vient corroborer le fait que les PPS ne modifient pas le poids corporel ni le poids des testicules des rats mâles (Mc Vey *et al*, 2004).

D'après ces expérimentations menées chez le singe, proche modèle de l'homme, et chez le rat, **l'utilisation de PPS chez les jeunes animaux ne semble pas modifier leur croissance**. En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser ces laits chez les enfants nés prématurément (AFSSA, 2005, AAP, 1998).

– Effets sur les taux circulants de testostérone

Chez l'homme (Bennetau, 2004)

La sécrétion de LH survient naturellement chez le nourrisson mâle dans les 6 mois suivant sa naissance, elle est accompagnée d'une sécrétion significative de testostérone. Cette sécrétion de testostérone néonatale participe notamment au développement sexuel des enfants masculins. Chez le primate, c'est le même mécanisme qui s'opère.

Chez le singe marmoset (Sharpe *et al*, 2002) (Bennetau, 2004)

Après avoir administré à des jeunes singes des quantités de PPS représentant 45 à 80 % de celles que reçoivent les nourrissons humains nourris avec des PPS. L'auteur (Sharpe, 2002) a observé une **diminution des taux de testostérone néonatal**. Il n'a pas pu corrélérer cette baisse de testostérone à une baisse de LH car ces mesures ne sont pas possibles chez cette espèce. En revanche, il a observé **une augmentation du nombre de cellules testiculaires de Leydig** notamment celles exprimant une enzyme clé dans la synthèse des stéroïdes (la 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase). D'après cet auteur, si l'on ne sait pas précisément quel est le rôle de cette sécrétion néonatale de LH et de testostérone, on ne peut pas déduire si l'effet est bénéfique ou néfaste. Il serait donc nécessaire, selon lui, de faire une étude de corrélation afin de voir si la prise de soja dans l'enfance peut induire des troubles de la reproduction (Bennetau, 2004).

Chez le singe marmoset (Tan et al, 2006)

Chez le singe marmoset, pour évaluer le développement pubertaire, des dosages de testostérone ont été fait à 10 semaines d'intervalle. Le début de la puberté s'observe entre 40 et 60 semaines ce qui est similaire dans les deux groupes. Il n'y a pas non plus de différences significatives entre les taux plasmatiques de testostérone mesurés dans les deux groupes. Ainsi, **les PPS ne semblent pas modifier les taux hormonaux de testostérone**, elles ne modifient pas le développement pubertaire du singe mâle. Cette étude plus récente vient contredire l'étude précédente.

– *Effets sur le développement sexuel (Zung, 2001)*

Chez l'animal

D'après des études récentes menées chez l'animal, il y a des facteurs qui influencent les effets des isoflavones sur le développement sexuel : le moment d'exposition aux isoflavones (*in utero*, ou post natal), la dose administrée et l'âge des animaux.

Chez la souris, l'exposition de la femelle gestante à la génistéine augmente la densité des bourgeons terminaux des glandes mammaires de la progéniture femelle (Hilakivi-Clarke, 1998). Chez la chienne gestante, l'exposition de génistéine *in utero* ou après la naissance des chiots, induit la diminution de la taille des ovaires et de l'utérus, ainsi qu'une diminution des taux circulants d'estradiol et de progestérone (Awoniyi et al, 1998).

Dans une autre étude faite chez le rat, il est démontré que l'exposition à des teneurs de génistéine en période post-natale altère l'hypophyse des animaux ce qui modifie la production de GnRH (Faber, 1991).

Chez l'homme

Une enquête épidémiologique récente a été faite pour évaluer l'impact d'une alimentation infantile à base de PPS sur la santé (Strom, 2001) (AFSSA, 2005).

Cette enquête a été réalisée chez 120 hommes et 128 femmes âgés de 20 à 34 ans qui ont été alimentées entre 1965 et 1978, de la naissance à 4 mois, avec des PPS ou avec du lait de vache « classique ». Ces individus ont répondu à un questionnaire très détaillé composé de 30 items. Ces items portent sur le poids, la taille des individus, l'âge de la puberté, le syndrome prémenstruel, la régularité de cycles, les règles, les grossesses, les avortements, le nombre d'enfants, l'existence de malformations chez les enfants, les maladies hormonales, les cancers...

Les résultats statistiques qui se dégagent sont peu nombreux. Les différences significatives entre le groupe d'individus ayant reçu des PPS et ceux ayant reçu du lait de vache sont un **discret allongement de la durée des règles** (0,37 jours de plus) et leur caractère plus **inconfortable** chez les femmes ayant reçues des PPS dans leur enfance entre 0 et 4 mois. Ceci corrobore les études d'interventions réalisées chez les femmes Japonaises. Ces dernières, par rapport aux femmes occidentales, ont un cycle menstruel plus long (de 1 à 2 jours en moyenne).

En conclusion, chez l'homme, jusqu'à présent **il n'a pas été observé de troubles de la croissance ou de la puberté** sauf dans le cas des enfants prématurés chez qui l'utilisation de PPS n'est donc pas recommandée. On manque d'études cliniques et biologiques pour apprécier les conséquences à long terme, notamment sur la fertilité, de l'administration précoce et prolongée de quantités élevées d'isoflavones (Rieu, 2006). Parallèlement, de nombreuses expérimentations ont été réalisées dans ce domaine sur des modèles animaux. Ceci a permis de mettre en évidence que **les phytoestrogènes ont réellement des effets sur les concentrations hormonales circulantes et sur la fonction de reproduction animale.**

Par mesure de précaution, il convient de tenir compte de l'étude de Sharpe (2002) en premier lieu.

Sachant que le marmoset est le meilleur modèle pour les suivis endocriniens et la transposition à l'homme, il serait prudent de ne pas donner des isoflavones de soja à des

enfants en bas âge. Du point de vue de Bennetau (2004), la perturbation naturelle d'une hormone ne paraît pas être un effet bénéfique.

En complément de ces études, et en l'état actuel des connaissances, l'AFSSA considère qu'il serait indispensable de réaliser des enquêtes prospectives basées sur les dosages hormonaux chez les nourrissons alimentés pendant plusieurs mois avec des PPS ainsi que des enquêtes rétrospectives portant sur la puberté, la fertilité, la qualité du sperme d'adultes ayant consommé des PPS durant leur enfance.

2.4.2 Effets sur la minéralisation osseuse

L'effet des phytoestrogènes sur la minéralisation osseuse est largement étudié chez la femme ménopausée (voir paragraphe 1.2.6.3. sur l'ostéoporose). En revanche, les études faites sur la minéralisation osseuse des enfants nourris avec des PPS sont beaucoup moins nombreuses et relativement anciennes. Nous synthétiserons les résultats de ces études et nous les compléterons avec les quelques données plus récentes.

Les études sur la minéralisation osseuse des enfants nourris avec des PPS donnent des **résultats discordants** (Zung *et al*, 2001).

L'étude de Sellars *et al* (1971) compare des enfants nourris avec des PPS à des enfants nourris au sein ou avec du lait de vache. A l'âge de 3 mois, on observe une moindre augmentation de la minéralisation osseuse. Par ailleurs, cette différence s'estompe chez les enfants âgés de 6 mois. De même, d'autres études postérieures viennent corroborer ces résultats (Chan, 1987, Kohler, 1984). Il semble que les enfants nourris avec des PPS dans les premiers mois de leur vie ont une ossification diminuée par rapport aux enfants du même âge nourris avec du lait de vache ou du lait maternel et ce déficit semble abolit dès le 6ème mois. Pour expliquer le fait que la minéralisation osseuse soit plus lente chez les enfants nourris avec des PPS, certains auteurs pensent que cela est dû à **l'absence de lactose dans les PPS** à l'origine de l'absorption intestinale de calcium, ou à la présence **d'acide phytique** qui inhibe l'absorption de calcium et de phosphore provenant de l'alimentation (Zeigler, 1983, Allen, 1982).

D'autres études plus récentes apportent des compléments dans ce domaine. Ainsi, après avoir comparé un groupe d'enfants nourris avec des PPS à un autre groupe nourri au sein et supplémenté en vitamine D, Steichen *et al* (1987) n'ont pas mis en évidence de différence significative dans la minéralisation osseuse entre les deux groupes d'enfants.

Hilleman *et al* (1988) ont mis en évidence que la biodisponibilité des éléments minéraux est meilleure si l'on améliore la suspension de ces minéraux dans les PPS. Ainsi, les enfants nourris avec ces PPS « améliorées » ont une minéralisation comparable aux enfants nourris avec du lait de vache ou avec du lait maternel.

L'étude de Verkataramam *et al* (1992) corrobore l'observation précédente. Il a démontré que si l'on améliore la suspension des éléments minéraux (calcium, phosphore, magnésium) contenus dans les PPS, les enfants nourris à l'aide de ces préparations ont une minéralisation normale comparable voire supérieure, à celle d'un groupe d'enfant nourris au sein ou avec du lait de vache.

Il est donc difficile de porter un jugement sur l'impact réel des PPS sur la minéralisation osseuse des enfants en bas âge tant les résultats anciens et récents sont discordants. Cependant, la piste de la **précipitation des ions calcium et phosphore** au sein des PPS semble être à l'origine de la moindre biodisponibilité des éléments minéraux et donc de la moindre minéralisation osseuse. En tout état de cause, **les phytoestrogènes du soja contenus dans les PPS ne seraient pas impliqués dans la modification de la minéralisation osseuse** chez l'enfant alimenté avec des formules au soja.

2.4.3 Effets sur la réponse immunitaire

Etudes chez la souris (Yellayi et al, 2002)

Lors de cette étude on a observé une atrophie du thymus quand on injecte de la génistéine en sous-cutané à une souris ovariectomisée. De plus, la génistéine entraîne une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.

Etudes chez l'homme

Zoppi (1983) a démontré que les enfants nourris avec des PPS dans la petite enfance présentaient une **plus faible réponse aux vaccins**, notamment le DTCOQ POLIO, et qu'ils étaient plus fréquemment atteints d'affections bénignes de la sphère rhino-pharyngée.

Cordle (2002) et Ostrom (2002) ont comparé la réponse immunitaire de nourrissons nourris avec des PPS et des nourrissons alimentés au sein puis avec du lait de vache. Ceci a été fait au cours de la première année de leur vie. Le taux d'anticorps sériques (Ige et IgA) produits

suite à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et *Hemophilus influenzae* type b **ne sont pas significativement différents** que ce soit à 6, 7 ou 12 mois. De plus, le pourcentage de lymphocytes B, T et de cellules NK n'est pas différent, seules les cellules NK CD57 sont plus élevées chez le groupe d'enfant nourri au sein.

Selon Fort (1990), chez 59 enfants atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes, 31 % d'entre eux avaient reçu une PPS dans leur enfance contre 13 % dans le groupe témoin. Cette découverte a été fortuite puisque initialement elle devait corrélérer la prise de soja et le diabète insulino-dépendant (Bennetau, 2004).

L'enquête épidémiologique de Strom (2001) a mis en évidence une **surconsommation de médicaments anti-allergique** et anti-asthmatique chez les adultes ayant reçus des PPS dans leur enfance par rapport à ceux qui ont reçu du lait de vache.

De plus, Lack (2003) a mis en évidence que 24,5 % des enfants allergiques à l'arachide ont consommé des PPS ou des jus de soja au cours des deux premières années, contre 8,3 % chez les témoins. Il semblerait que la prise précoce de PPS pourrait produire chez l'enfant une hypersensibilité à certains des épitopes de l'allergène de l'arachide.

Ainsi il est intéressant de se demander s'il existe une réelle relation entre la prise de PPS dans l'enfance et la survenue d'allergies ou de maladies auto-immunes.

Les travaux récents réalisés sur des animaux (Yellayi, 2002) montrent bien que les phytoestrogènes, notamment la génistéine, ont un **impact néfaste sur le système immunitaire**. Ils sont à l'origine d'un développement anormal du thymus et de la réponse immunitaire ce qui incite à être prudent sur l'effet qu'ils ont chez l'enfant. A cela s'ajoute des études d'observations faites chez les nourrissons consommant des PPS comparés à ceux n'en consommant pas, elles montrent qu'il y a bien une différence entre les deux cas de figure. Les individus ayant reçu des PPS dans leur enfance sont plus touchés par les allergies. Pour évaluer le risque à moyen et à long terme des PPS sur la réponse immunitaire, des études cliniques et biologiques seraient indispensables.

2.4.4 Effets sur la glande thyroïde

L'impact des phytoestrogènes contenus dans les PPS sur la glande thyroïde a fait l'objet d'études dont certaines assez anciennes. Ainsi, nous allons répertorier quels sont les effets engendrés sur la thyroïde du nourrisson nourris avec des PPS.

– Cas d'hypothyroïdies accompagnés de goitres

Des études réalisées dans les années 1960 ont rapporté que plusieurs cas d'hypothyroïdies, accompagnés de goitres, sont survenus chez des enfants nourris avec des PPS. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.2.6.1. dédié au système thyroïdien, ces goitres disparaissent lorsqu'on additionne de l'iode aux PPS. Depuis ces observations, les préparations que l'on trouve actuellement sur le marché sont **supplémentées en iode**.

– Modification des besoins en L-thyroxine

Plus récemment, certains auteurs ont soulevé un **problème de régularisation de TSH chez des nourrissons hypothyroïdiens traités par la L-thyroxine** (Levothyrox[®]). En effet, si un nourrisson atteint d'hypothyroïdie congénitale et traité par la L-thyroxine est nourri avec des PPS, on remarque **la persistance de taux élevés de TSH** 49 jours après la mise sous traitement par L-thyroxine à la dose de 14,5 µg/kg/j (Chorazy, 1995).

D'après Jabbar (1997), quand on donne des PPS à un enfant atteint d'hypothyroïdie congénitale, **la dose de L-thyroxine doit être augmentée**. Inversement, quand l'alimentation avec des PPS est interrompue, il faut penser à diminuer les doses de L-thyroxine. L'arrêt de la prise de soja permet un retour à la normale du taux de TSH.

De plus, chez une femme hypothyroïdienne absorbant des quantités importantes de soja après avoir pris sa L-thyroxine, on observe une impossibilité à réguler les hormones thyroïdiennes. En différant dans le temps la prise de soja, on a pu revenir à des taux corrects de TSH et conformes à la prescription (Bell, 2001).

Le mécanisme invoqué pour expliquer ce phénomène est une perturbation de l'absorption intestinale de L-thyroxine en présence de soja (Jabbar, 1997). Selon les auteurs du COT (2003), ce phénomène est dû à la perte de L-thyroxine par les selles ou à des interactions avec la TBG (Thyroïd binding globulin) protéine transporteuse des hormones thyroïdiennes. Des études complémentaires seraient indispensables pour mieux comprendre ce phénomène.

Ces découvertes sont fondamentales dans le traitement des hypothyroïdies chez le jeune enfant mais aussi chez l'adulte. Afin que le traitement de l'hypothyroïdie soit le meilleur possible, il est important de moduler les doses de L-thyroxine si l'individu reçoit du soja. Compte tenu de l'augmentation croissante de la consommation de soja et notamment de PPS dans notre alimentation quotidienne, **il serait nécessaire de sensibiliser les médecins à ce phénomène.**

2.5 Recommandations sur l'utilisation des PPS

En France, les PPS commercialisées contiennent des quantités importantes d'isoflavones s'étalant entre 18 et 38 mg/l (Bennetau, 2004). Aux Etats-Unis, ses quantités peuvent atteindre 47 mg/l (Setchell, 1997). De ce fait, les nourrissons alimentés exclusivement avec des PPS constituent le groupe le plus exposé aux phytoestrogènes.

C'est dans ce contexte que les scientifiques du monde entier se sont posés la question de l'innocuité des phytoestrogènes de soja chez le jeune enfant. Des avis et des recommandations ont été donnés dans plusieurs pays ces dernières années. En France, c'est l'AFSSA qui a tranché sur cette question. Nous allons donc voir quels sont les recommandations des pays anglo-saxons (Grande –Bretagne, Nouvelle-Zélande, Etats-Unis et Irlande) dans ce domaine et nous terminerons par l'avis rendu par l'AFSSA en 2005.

2.5.1 Recommandations anglo-saxonnes sur l'utilisation des PPS chez les nourrissons (COT, 2003)

Des pays comme la Grande-Bretagne et la Nouvelle Zélande ont donné des recommandations précises sur l'utilisation de PPS chez les enfants, basées sur des références scientifiques précises avant que la France ne le fasse.

En 2002, en **Angleterre** le « department of health » estimait que les enfants nourris avec ce type de lait ne dépassaient pas 1 à 2 % de la totalité des enfants nourris avec des laits maternisés dans le pays. La position de cette instance est, bien sur, de privilégier en premier lieu l'alimentation au sein, en second lieu l'alimentation avec des formules maternisées à base

de lait de vache et en dernier recours les PPS notamment chez les végétariens qui ne peuvent pas allaiter et qui ne veulent pas donner de lait de vache à leur nourrisson.

En **Nouvelle-Zélande** 13 % des enfants reçoivent des PPS. En 1998, le ministère de la santé de Nouvelle Zélande a recommandé que les PPS ne devaient être utilisées que dans des conditions médicales précises (allergie au lait de vache, intolérance au lactose, galactosémie). En revanche, les médecins connaissent l'interaction potentielle du soja avec la glande thyroïde des enfants, ils sont donc aptes à adapter les doses de L-thyroxine en fonction de l'apport de soja.

Aux **Etats-Unis**, 25 % des enfants sont nourris avec des PPS ce qui est bien plus important que dans les pays européens. L'AAP (1998) considère que les PPS sont une bonne alternative quand l'enfant ne peut pas être nourri au sein ou avec des laits maternisés à base de lait de vache. Ils reconnaissent que les PPS n'apportent pas d'avantages par rapport au lait de vache, mais ils recommandent l'utilisation des PPS chez les enfants intolérants au lactose ou souffrant de galactosémie congénitale. De plus, les PPS sont conseillées aux parents végétariens pour nourrir leurs enfants. Cependant, ils s'opposent à l'utilisation des PPS chez les enfants nés prématurément pesant moins de 1800 g.

En **Irlande**, en 1992, 5 % des enfants entre 3 et 9 mois recevaient des PPS. Ainsi, en 1997, le comité "Infant Feeding Sub-Committee of the Food Safety Advisory Board" estime que les PPS ne doivent être utilisées que dans des conditions précises (intolérance au lactose, galactosémie et allergie au lait de vache médiée par des IgE). Tout comme les autres pays, ils recommandent ces laits pour des parents végétariens désireux de ne pas donner de protéines animales à leur progéniture. Ils reconnaissent que les PPS ne doivent pas être utilisées chez les enfants prématurés.

Toutes ces recommandations se rejoignent sur plusieurs points :

- ⇒ l'allaitement maternel est à privilégier, c'est l'aliment le plus adapté aux nourrissons.
- ⇒ les PPS n'apportent pas d'avantages par rapport aux formules maternisées à base de lait de vache.
- ⇒ Les PPS doivent être utilisées dans le cadre d'indications précises : intolérance au lactose, allergie au lait de vache, galactosémie.
- ⇒ Elles peuvent être utilisées chez des enfants de parents végétariens

Il est intéressant de noter que l'AAP est la moins prudente dans l'utilisation des PPS. En effet, cette académie considère que les PPS sont « une alternative efficace pour apporter les éléments nutritifs nécessaires pour une croissance et à un développement normal ».

2.5.2 Recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

Ce comité a synthétisé les informations disponibles en 2006 sur la composition et l'utilisation des PPS en substitution du lait maternel ou du lait de vache.

Leurs recommandations sont précises :

- Les formules infantiles maternisées dérivées du lait de vache doivent être choisies **en priorité** quand l'enfant ne peut pas être nourri au sein.
- Les PPS doivent être utilisées dans des circonstances précises car elles ont des **inconvenients nutritionnels**, elles contiennent de fortes teneurs en aluminium, en phytates et en phytoestrogènes et les effets à long terme ne sont pas connus.
- Les **indications précises** sont : une intolérance persistante au lactose, une galactosémie, une allergie au lait de vache, des considérations éthiques (végétariens).
- En cas d'allergie au lait de vache ou d'intolérance au lactose, ils recommandent de donner **en priorité des hydrolysats de protéines de lait de vache**. Les protéines de soja ne doivent pas être utilisées chez les enfants présentant des allergies pendant les six premiers mois de leur vie. Par la suite cela est possible si, et seulement si, la tolérance aux protéines de soja a été établie chez ces enfants.
- Les PPS ne jouent pas de rôle dans la prévention des allergies.
- Il n'est pas établi que les PPS jouent un rôle bénéfique dans les coliques, les régurgitations du nouveau-né
- Les fabricants devraient **réduire les concentrations** des facteurs anti-trypsiniques, des lectines, des substances goitrigènes, des phytates, de l'aluminium et des phytoestrogènes dans les PPS.

Certaines de ces recommandations recourent les recommandations anglo-saxonnes.

Cependant, le comité ESPGHAN impose davantage de prudence car il tient compte de tous les composés contenus dans les PPS, phytoestrogènes compris.

2.5.3 Recommandations de l'AFSSA en France en 2005

En France, la consommation des PPS est mineure mais elle ne fait qu'augmenter depuis ces dernières années. D'après le SFAED (Syndicat Français des Aliments de l'Enfance et de la Diététique), la consommation est passée de 0,5 % en 1996 à 1,7 % en 2000 et à 2,1 % en 2003. Cependant, cette consommation reste bien inférieure à la consommation des pays anglo-saxons notamment des Etats-Unis.

Dans ce cadre, il est nécessaire de se demander quels sont les effets de tels composés sur la santé du nourrisson et du futur adulte. Ainsi, des travaux ont été réalisés sur des modèles animaux. Il semble bien que les phytoestrogènes aient un impact sur les fonctions de développement endocrinien et sur le système immunitaire de l'animal. Cependant, malgré la forte exposition des nourrissons aux phytoestrogènes 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'études à long terme sur la fertilité.

C'est dans ce contexte que **l'AFSSA a rendu un avis** sur la consommation de PPS chez le nourrisson. Ces recommandations sont exposées comme suit :

- Recommandations à visée de connaissance et de recherche :
 - o Des études sont nécessaires pour contrôler **l'état hormonal** des nourrissons alimentés avec des PPS et pour apprécier leur développement à long terme : croissance et puberté. Des études approfondies, cliniques et biologiques devraient être entreprises pour apprécier **l'état neuro-endocrinien, la fertilité, la qualité du sperme** des adultes qui ont reçu des PPS dans leur enfance.
 - o Des études analytiques doivent être entreprises sur **le contenu en phytoestrogènes des formules infantiles à base de lait de vache**, compte tenu de l'évolution des pratiques en alimentation animale, notamment par l'utilisation de tourteaux de soja riches en phytoestrogènes.

– Recommandations de santé publique :

- 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, 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. D'après l'AFSSA, **ce type de préparation « allégée » en phytoestrogènes n'est pas disponible sur le marché Français**. La nouvelle directive européenne concernant les PPS est en cours d'élaboration et devrait préciser que leur concentration en isoflavones doit être inférieure à 1 mg/l de préparation reconstituée en équivalents-aglycone.
- **Les médecins** prenant en charge les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale **doivent être informés** que les phytoestrogènes présents dans les PPS peuvent entraîner des besoins plus élevés en thyroxine chez leurs malades.

– Recommandations à visée d'information du consommateur

- Compte tenu de leur composition, les **tonyus** (« jus » ou « lait » de soja) sont contre-indiqués pour l'alimentation des enfants de 0 à 3 ans.
- L'**étiquetage** de toute préparation diététique à base de protéines de soja destinée au nourrisson et aux enfants en bas âge doit préciser la teneur en phytoestrogènes, exprimés en équivalents-aglycones.
- La **concentration en phytoestrogènes** des formules infantiles à base de lait de vache devrait être régulièrement précisée compte tenu de l'évolution des pratiques en alimentation animale.

Les recommandations françaises sont plus strictes et imposent davantage de prudence que les recommandations anglo-saxonnes. En effet, les anglo-saxons n'évoquent pas la consommation de tonyu qui peut être nocive chez l'enfant de moins de trois ans, ils ne parlent

pas non plus du fait qu'il faille revoir le dosage de L-thyroxine chez les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale.

Par ailleurs, l'AFSSA ne tient pas compte du fait qu'il n'est pas souhaitable de donner des PPS à des enfants nés prématurément.

On pourrait penser que l'AFSSA élude le problème des teneurs en phytates, en aluminium, en lectines, en facteurs anti-trypsiques des PPS. Le fait est que l'angle de vue des experts de l'AFSSA se place sur les phytoestrogènes contenus dans les PPS et non sur les PPS à part entière comme le fait le comité ESPGHAN.

Si l'on tient compte des recommandations de ces deux comités (ESPGHAN et AFSSA), **les PPS ne constituent pas un aliment de choix dans la nutrition d'un nourrisson** du fait de la présence de composés anti-nutritionnels (phytates, aluminium...). Ils ont des effets encore mal connus à long terme, notamment sur la fertilité et le développement endocrinien.

CONCLUSION

En choisissant d'étudier une plante : **le soja**, je me suis penchée sur des composés originaux capables d'exercer des effets biologiques et présents en forte proportion dans le soja : **les phytoestrogènes**. C'est en scrutant toutes les actions de ces composés que j'ai décidé de m'arrêter sur un point important : **leurs effets chez le jeune enfant nourris avec des laits infantiles à base de soja**. Ce point relève d'un problème de santé publique, c'est pourquoi l'AFSSA a rendu un avis en 2005 sur un tel mode de consommation.

Dans une première partie consacrée au soja, j'ai voulu mettre en exergue toutes les vertus de cette graine. Ainsi, j'ai mis en évidence son intérêt nutritionnel. Elle représente une source importante de protéines. Elle peut remplacer efficacement la viande ou le poisson. On comprend aisément pourquoi elle a été déclinée sous la forme de différents plats asiatiques traditionnels (tempeh, tairu, shoyu...). En occident, nous avons petit à petit adopté ce type d'alimentation. Ainsi, on retrouve du soja partout, sous forme « brute » : tofu, tonyu. Mais aussi sous forme de produits plus industriels : laits infantiles à base de protéines de soja, boissons lactées au soja, yaourts... Autant dire que le soja s'est occidentalisé.

De plus à travers sa culture qui s'est peu à peu mondialisée, j'ai voulu montrer tout son intérêt en agronomie. Le soja a de nombreux atouts environnementaux. Cultivé, il n'a besoin que de très peu d'engrais, il s'adapte tout à fait à l'agriculture biologique.

Quant aux produits dérivés du soja, ils sont nombreux. L'huile de soja est utilisée comme biocarburant. Les tourteaux, sous-produits issus de la fabrication de l'huile, constituent un aliment complet et adapté au bétail. A cela s'ajoute tous les produits dérivés issus de la graine de soja : la lécithine de soja utilisée dans l'industrie agroalimentaire, les isoflavones de soja prescrits dans le traitement des troubles liés à la ménopause.

Cette dernière indication est due, nous l'avons largement abordé, aux effets hormonaux des phytoestrogènes. Ainsi, au sein d'un chapitre dédié aux phytoestrogènes, j'ai cherché à cerner ces microconstituants végétaux présents en grande quantité dans la graine de soja.

Les phytoestrogènes ne constituent pas un groupe chimique à part entière. En revanche, leur point commun est de présenter une similarité structurale avec l'estradiol. Ainsi, ils ont fait l'objet de nombreuses recherches pour comprendre leur mode d'action sur l'organisme animal mais aussi pour évaluer leurs effets.

L'action potentielle des phytoestrogènes, leur biodisponibilité a été évaluée à plusieurs niveaux. Tout d'abord, sur le système hormonal, plusieurs études épidémiologiques faites sur des femmes européennes et asiatiques montrent que les phytoestrogènes ont bien une action

estrogénique. De plus, les phytoestrogènes seraient capables de perturber les concentrations circulantes de testostérone chez le singe.

La sécurité d'emploi des phytoestrogènes a été évaluée comme s'il s'agissait d'un médicament. Il ressort de ces études que des apports de 1 mg/kg/J pour un adulte ne représentent pas de danger particulier. En revanche, il faut considérer le nourrisson et l'enfant comme des sujets plus vulnérables. Ainsi, dans une deuxième partie, j'ai voulu mettre l'accent sur le problème de l'alimentation des nourrissons à l'aide de laits infantiles à base de protéines de soja.

Le lait le plus adapté au nourrisson, quelle que soit la région du globe, est le lait maternel. En Asie, on ne donne jamais de soja ou d'aliment dérivé à un nourrisson de moins de un an. On peut donc considérer comme un mauvais usage le fait de donner des laits à base de protéines de soja à des nourrissons. Ce fait nous semble logique. En revanche, peu d'études ont été faites pour démontrer que l'apport de phytoestrogènes est néfaste pour le développement de l'enfant.

Rappelons que les phytoestrogènes sont présents dans les PPS à des concentrations allant jusqu'à 47 mg/L ce qui représente un apport de 9,3 mg/kg/j pour le nourrisson. En comparaison, les compléments alimentaires à base d'isoflavones de soja donnés aux femmes souffrant de troubles climériques apportent seulement 1,2 mg/kg/j de phytoestrogènes. Ceci laisse penser qu'à de telles doses, les phytoestrogènes exercent bien une action hormonale sur les nourrissons puisqu'ils sont donnés à des doses bien moindres pour pallier une carence estrogénique. De plus, l'exposition des nourrissons se fait de façon continue. Tout ceci laisse penser que l'exposition aux phytoestrogènes dès l'enfance est néfaste mais sans avoir été clairement démontré *in vivo* sur le modèle humain. Donner des composés ayant une action hormonale à des nourrissons semble être une incongruité. Cependant, elle reste à être démontrée au sein d'études cliniques sur les phytoestrogènes.

Par précaution, il n'est pas recommandé de donner des laits à base de protéines de soja à des enfants de moins de 3 ans, c'est ce que préconise l'AFSSA.

Il est indéniable que le soja est une plante intéressante notamment à niveau nutritionnel. Ainsi, le soja et ses dérivés fleurissent sur les rayons des magasins. En revanche, l'usage que l'on en fait pour nourrir les enfants en bas âge reste douteux d'un point de vue médical. Le soja n'est pas une plante adaptée aux nourrissons du fait des phytoestrogènes qu'elle contient. Ainsi se dessine une limite dans la consommation du soja.

BIBLIOGRAPHIE

AAP, American Academy of Pediatrics. Soy protein-based formulas : recommendations or use in infant feeding. 1996, *pediatrics*. 101, p.148-153.

AFSSA, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations. 2005, 370 p.

Aldlercreutz H, Yamada T, *et al.* Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth. 1999. *Am J Obstet Gynecol.* p. 180737-743

Allen LH. Calcium bioavailability and absorption : a review. 1982, *Am J Clin Nutr*, 35, p. 783-808

Antignac J, Cariou R, Le Bizec BF. New data regarding phytoestrogens content in bovine milk. *Food Chem.* 87, p. 275-81

Awoniyi CA, Roberts D, Veeramachaneni DN *et al.* Reproductive sequelae in female rats after in utero and neonatal exposure to the phytoestrogen genistein. 1998, *Fertil Steril*, 140, p. 1243-7

Axelsson M, Sjoval J, Gustafsson BE, Setchell KD. Soya, a dietary source of the non-steroidal estrogen equol in man and animals. 1984. 102, p. 49-56

Aygon M. Les phytoestrogènes chez les nourrissons alimentés par des préparations à base de protéines de soja. Thèse d'exercice en pharmacie. Toulouse : université Paul Sabatier-Toulouse, 2006, 67 p.

Balmir F, Stack R, Jeffrey E, Jimenez MD, Wang L. A extract of soy flour influences serum cholesterol and thyroid hormones in rats and hamsters. 1996. 126, p. 3046-53

Barnes S, Kirk M, Coward L. Isoflavones and their conjugates in soyfoods : extraction conditions and analysis by HPLC-mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 1994, 42:2466-2474.

Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. 2001, *Endocr Pract.* 7, p. 193-4

Bennetau-Pelissero C, Sauvant P, Peltre G, Auriol P, Rocca A, Rance F. Phytoestrogènes du soja : problèmes posés chez le nourrisson allergique au lait de vache consommant des formules à base de soja. *Cahiers de nutrition et diététique.* 2004. 39 : p. 25-32.

Bennetau-Pelissero C. Les phytoestrogènes dans l'alimentation et la thérapie : discussion. *Cah. Nutr. Diet.*, 2001, 36, 25-26.

Berrino F, Bellati C, Secreto G *et al.* Reducing bioavailability sex hormones through a comprehensive change in diet : the diet and androgens randomized trial. 2001. *cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10, p. 25-33

- Bertrand JP, Laurent C, Leclercq V. Le monde du soja. Paris : éditions la découverte, 1983, 122 p.
- Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Coward A. phytoestrogens : where are we now ? *Br Journal of nutrition*. 1998. 79:393-406
- Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun JP, Dupont C, Frelut ML, Ghisolfi J, Goulet O, Putet G, Rieu D, Turck D, Vidailhet M. Préparations pour nourrissons et préparations de suite à base de protéines de soja : données actuelles. 2001, *archives de pédiatrie*. p. 1226-33.
- Boyd NF, Lodwood GA, Martin IJ *et al*. Mammographic densities and breast cancer risk. 1998. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 7, p. 1133-44
- Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} éd. Paris : Tec et Doc, 1999, 1120 p.
- Chan GM, Leeper L, Book LS. Effects of soy formulas on mineral metabolism in term infants. 1987, *Am J Dis Child*, 141, p. 527-30
- Chang HC, Doerge DR. Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. 2000. 168, p. 224-252
- Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG *et al*. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula case report and review of the literature. *Pediatrics*. 96, p. 148-50
- Collins P, Webb C. Estrogen hits the surface. 1999. *Nat Med*. 5, p. 1130-1
- Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, Thomas DJ *et al*. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year, part 2: immune cells population. 2002. *J Pediatr gastro Nutr*. 34, p. 145-53
- COT, Committee On Toxicity of chemicals in foods, consumer products and the environment. Phytoestrogens and health. Ed. Crown, 2003, 441 p.
- Coward L, Smith M, Kirk M, Barnes S, Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am Journal Clinique of Nutrition*. 1998. 68:14865
- Crespy V, Morand C, Besson C *et al*. Comparison of the intestinal absorption of quercetin, phloretin and their glucoside in rats. 2001. *Jnal Nutr*. 131, p.2109-14
- De kleijn MJJ, Van der schouw YT, Wilson PWF *et al*. Dietary intakes of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal US women. 2001. *J Nutr*, 132, p. 276-82
- Degen GH, Janning P, Diel P, *et al*. Transplacental transfer of the phytoestrogen daidzein in D/Han rats. 2002. *Arch Toxicol*. 76, p. 23-29

Dobrydneva Y, Williams RL, Morris GZ, Blackmore PF. Dietary phytoestrogens and their synthetic structural analogues as calcium channel blockers in human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002. 40, p. 399-410

Doerge DR, Churchwell MI, Chang HC, Newbold RR, Delclos KB. Placental transfer of the soy isoflavone genistein following dietary and gavage administration to sprague dawlet rats. 2001. *Reprod Toxicol.* 15, p.105-110

Eden J. phytoestrogens and the menopause. 1998. *Bailleres Clin Endoc Metab.* 12, p. 581-587

ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition). Soy protein infant formulae and follow-on formulae : a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. 2006, *Jnal of pediatric gastroenterology and nutrition,* 42, p. 352-361

Faber KA, Hughes CL, the effect of neonatal exposure to diethylstilbestrol, genistein, and zearalenone on pituitary esponsiveness ans sexually dismorphic nucleus volume on the castrated adults rats. 1991, *Biol Reprod.* 45(4), p. 649-53

Fort P, Moses N, Fasano M *et al.* Breast and soy formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. 1990. 9, p. 164-167

Franke AA, Custer LC, Tanaka Y. Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. 1998, *Am J Clin Nutr,* 68, p. 1468S-1473S.

Franke JL. Phytoestrogens in breast milk, another adavantage of beast feeding ? *Clin Chem.* 1996, 42 : 841-2.

Gauthier S, de Preneuf J, Rocheman M. Aliments fermentés et fermentations alimentaires. 2^{ème} ed. Tome 2. Paris : Tec et Doc. 1996. 1 vol. 523 p. (Coll. Sciences et techniques agroalimentaires, microbiologie alimentaire)

Gerber M. Soja et phytoestrogènes. *Archives de pédiatrie.* 2006. vol 13. p. 534-538.

Gillesby B, Zacharewski T. Xenostrogen :mechanism of action and strategie for identification and assessment. 1998. *Envir Toxicol Chem-Annual Review.* 17. p.3-14

Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE *et al.* Two-week soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. 1999. *Jnal of Clin Endocrinology and metabolism.* 84, p.4017-24

Harper A, Kerr DJ, Gescher A, Chipman JK. Antioxydant effects of isoflavonoids and lignans, ans protection against DNA oxidation. 1999. *Free Radic Res.* 31, p.149-60

Hilakivi-Clarke L, Cho E, Clarke L. Maternal genistein exposure mimics the effects of estrogen on mammary gland development in female mouse offsprings. 1998, *Oncol rep.* 5(3), p. 609-16

Irvine C, Shand N, Fitzpatrick MG, Alexander S. Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy or dairy based infant formulas. 1998, 68 (suppl), p. 1462S-1465S.

Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function test in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* 1997. p. 280-282

Jacob S, Sudhakaran PR. Molecular mechanism involved in matrix dependant upregulation of matrix metalloproteinase in monocyte macrophage. 2002. 6(5), p. 335-40

King RA. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. 1998. *American Jnal of Clinical Nutrition.* 68, p. 1496S-1499

Kirk CJ, Harris RM, Wood DM *et al.* Do dietary phytoestrogens influence susceptibility to hormone-dependant cancer by disrupting the metabolism of endogenous estrogens? 2001. *Biochem Soc Trans.* 29, p.209-216

Kohler L, Meeriwise G, Mortensson W. Food intake and growth of infants between 6 and 26 weeks of age on breast milk, cow's milk formula or soy formula. 1984, *Acta Paediatr Scand.* 73, p. 40-48

Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG *et al.* Rickets in very low birth weight infants. 1980, *jnal pediatr.*, 96, p. 249-52

Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. 2003. *N Engl J Med.*, 348, p. 977-85

Lecerf JM, Fressin C. L'intérêt nutritionnel du soja. *Nutrition clinique et métabolique.* 1998, 9, p. 137-144.

Makela S, Poutanen M, Lehfineni J, Kostian ML *et al.* Estrogen specific 17 beta hydroxysteroid oxyreductase type 1 as a possible target for the action of phytoestrogens. 1995. *Proc Soc Exp Biol Med.* 208, p.51-9

Miller C.P, Collini M.D, Harris H.A, constrained phytoestrogens and analogues as ErbA selective ligands. *Biorg Med Chem Lett.* 2003, p. 2399-2403

Morito K, Hirose T, Kinjo J *et al.* Interaction of phytoestrogens with estrogens with estrogen receptor alpha and beta. 2001. *Biol Pharm Bull.* 2001. 24, p. 351-6

Morrissey C, Oneil A, Spengler B *et al.* Apigenin drives the production of reactive oxygen species and initiates a mitochondrial mediated cell death pathway in prostate epithelial cells. 2004. *Prostate.*

Morton MS, Ferreira A, Monteiro L *et al.* Measurement and metabolism of isoflavonoids and lignans in the human male. 1997. *Cancer letters.* 114, p. 145-151

Mueller S.O. Overview of in vitro tools to assess the estrogenic and antiestrogenic activity of phytoestrogens. 2002. *Journal chromatography analytic technol biomed life sci,* 777, p. 155-165

Naude SP, Prinsloo JG, Haupt CE. Comparison between humanized cow's milk and a soy product for premature infants. 1988, *S Afr. Med J.* 55, p.982-6

Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. 2001. *Cancer Res.* 61, p. 4325-8

Nikov G.N, Hopkins N.E, Boue S, Alworth WL. Interactions of dietary estrogens receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. 2000. *environ health prespect*, 108, p. 867-72.

Ostrom KM, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR *et al.* Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year, part 2:vaccin response and morbidity. *J Pediatr gastro Nutr.* 34, p. 137-44

Patisaul HB, Dindo M, Whitten PL, Young LJ. Soy isoflavone supplements antagonize reproductive behavior and estrogen receptor alpha et beta dependent gene expression in the brain. 2001. *Endocrinology.* 142, p. 29496-52

Pelissero C, Lenczowski MJ, Chinzi D, Davail-cuisset B *et al.* Effects of flavonoids on aromatase activity, n i vitro study. 1996. *Jnal Steroid Biochem Mol Biol.* 57, p. 215-23

Petrakis NL, King EB. Cytological abnormalities in nipple aspirates of breast fluid from women with severe constipation. 1988. *Lancet.* 2, p. 1203

Potter JD. Hormones and colon cancer. 1995. *J Nat Cancer Inst.* 87, 1039-40

Quak SH, Tan SP. Use of soy protein formuleas and soy food for feeding infants and children in Asia. 1998, *Am J Clin Nutr.* 68, p; 1444S-46S.

Raven H, Evert R, Eichorn S. *Biologie végétale.* 6^{ème} éd. Paris : de boeck université, 2000, 944 p.

Richelle M, Prodmore-Marten S *et al.* Hydrlysis of isoflavone glycosides to aglycones by beta-glucosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. 2002. *J Nutr.* 132, p.2587-2592

Rieu D. Soja et alimentation du nourrisson et de l'enfant. *Archives de pédiatrie.* 2006. vol 13. p. 534-538.

Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala C, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phytoestrogens. 2003. *british journal of nutrition*, 89, suppl 1, p. 45-58.

Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H *et al.* Interindividual varaition of metabolism of soy isoflavones ans lignans:influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. 2002. *Nutr Cancer.* 36, p.27-32

Sellars WA, Halpern SR, Johnson RB *et al.* New growth charts : soy, cow and breast milk consumption. 1971, *Ann Allergy*, 29, p. 126-34.

Setchell K, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi J. Isoflavone content of infant formulas and the metabolite fate of these phytoestrogens en early life. 1998, *Am. J Clin Nutr*, suppl 68, p. 1453S-1465S

Setchell KD, Brown NM, Desai P *et al.* Bioavailability of pure isolavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr.* 2001. 131, p. 1362S-1375S

Setchell KD, Brown NM, Zimmer-Nechemias, Brashear WT, Wolfe BE *et al.* Definitive evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycoside in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. 2002. *Am J Clin Nutr* (in press)

Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and diseases. In : role of the gut flora in toxicity and cancer, academic press Ltd 1988, 315-345.

Sharpe RM, Martin B, Morris K, Creig I *et al.* Infant feeding with soy formula milk : effect on the testis and blood testosterone levels in marmoset monkeys during the neonatal testicular activity. 2006. *human reproduction.* 4, p. 896-904

Shively CA, Mirkes SJ, Lu NZ *et al.* Soy and social stress affect serotonin neurotransmission in primates. 2003. *The pharmacogenomics journal.* 3, p. 114-121

Slavin JL, Karr SC *et al.* Influence of soybean processing, habitual diet, and soy dose on urinary isoflavonoid excretion. *Am J Clin Nutr.* 1998, 68, p.14925-14955

Son HY, Nishihawa A *et al.* Lack of effect of soy isoflavone on thyroid hyperplasia in rats receiving an iodine deficient diet. 2001. *Jpn Jnal cancer Res.* 92, p. 103-108

Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. Effect of tyrosine kinase inhibitors on islets of langherans:evidence for tyrosine kinase in the regulation of insulin secretion. *Endocrinology.* 134, p. 1975-8

Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Bamhart KT *et al.* Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. 2001. *Jama.* 286, p. 807-14

Takami M, Herrera R, Petruzzelli L. Mac-1-dependent tyrosine phosphorylation during neutrophil during adhesion. 2001. *Am J Physio cell Physio.* 2001. 280(5), p. 1045-56

Tan K, Walker M, Morris K, Greig I, Mason JJ, Sharpe R. Infant feeding with soy formula with soy formula milk : effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. 2006, 21, p. 896-904.

Van der Schouw YT, Pipje A, Lebrun CE *et al.* Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. 2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22, p. 1316-22

Van middlesworth L, Re-evaluation of certain aspects of iodine metabolism. 1957. *Recent Prog Hom Res.* 16, p. 405-438

Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, *et al.* Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone : a prospective population based case control study. 1999. *Lancet*, 354, p.2112-5

Venkataramam PS, Luhar H, Neylan MJ. Bone mineral metabolism in full term infants fed human milk, cow milk-base, and soy-based formulas. 1992, *American Jnal of diseases of children*. 146, p. 1302-5

Vidal 2006, le dictionnaire. 2006, éditions du Vidal 2006.

Whitten PL, Lewis C, Russel E, Natfolin F. Phytoestrogen influence on the development of behavior and gonadotropin function. 1995. *Proc Soc Exp Biol Med*. 208(1), p.82-86

Wilson T, March H, Ban WJ, Hou Y *et al.* Antioxidant effects of phyto and synthetic estrogens in cupric ion induced oxidation oh human low density lipoproteins in vitro. 2002. *Life Sci*. 70, p. 2287-97

Yellali S, Naaz A, *et al.* The phytoestrogen genistein induce thymic and immune changes. 2002, 99, p. 7616-21

Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA *et al.* Soy allergy in infants and children with IgE associated with cow's milk allergy. 1999, *J Pediat*, 134, p. 614-622

Zeigler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. 1983, *Jnal Pediat Gastroentero Nutr*, 2, p. 288-94

Zhang H, Leculyse E, Liu L, Hu M, *et al.* Rat pregnane X receptor : molecular cloning, tissue distribution, and xenobiotic regulation. 1999. *Arch Biochem Biophys*, 368 p., p. 14-22.

Zheng Y, Hu J, Murphy PA *et al.* Rapid gut transit time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. 2003. *Jnal Nutr*. 133, p. 3110-6

Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, Tanaka T, *et al.* Inhibition of murine bladder tumorigenesis isoflavones via alterations en the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. 1998. *Cancer res*, 58, p. 5231-8.

Zoppi G, Gasparini R, Mantovanelli F, Gobio-Casali L *et al.* Diet and antibody response to vaccinations in healthy infants. 1983. *Lancet*. 2, p. 11-4

Zoppi G, Guandalini S. The story of soy formula feeding in infants : a road paved with good intentions. 1999, *journal of pediatrics of gastroenterology and nutrition*. Vol 28, p. 541-543.

Zung A, Reifen R, Kerme Z, Zadik Z. Phytoestrogens: the pediatric perspective. 2001, 33 : p.112-118

RESSOURCES DOCUMENTAIRES ELECTRONIQUES

AGRESTE, la statistique agricole. Oléagineux et protéagineux. [en ligne]. In : ministère de l'agriculture et de la pêche, France. Site disponible sur : <http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Gaf06p097-2.pdf> (page consultée le 01/06/2007)

CETIOM (centre technique interprofessionnel des oléagineux métropolitains). Stades repères [en ligne]. In : CETIOM, France. Site disponible sur : <http://www.cetiom.fr/index.php?id=4212> (page consultée le 01/06/2007)

CETIOM (centre technique interprofessionnel des oléagineux métropolitains). Le soja, une culture de choix dans vos assolements. [en ligne]. In : CETIOM, France. Site disponible sur : <http://www.cetiom.fr/index.php?id=1178> (page consultée le 01/06/2007)

COLOT C, LOUIS H. les protéines de soja et leur utilisation en agroalimentaire. [en ligne]. In : université de Rouen, France. Site disponible sur : <http://www.univ-rouen.fr/ABISS/L3CAB/soja/index.htm> (page consultée le 01/06/2007)

ENSA (European Natural Soyfood Association). Tout sur le soja [en ligne]. In : ensa-eu, Belgique. Site disponible sur : http://www.ensa-eu.org/public/fr/about_soy_fr.php (page consultée le 01/06/2007)

ENVL (Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon). Les tourteaux, présentation, définitions. [en ligne]. In : ENVL, France. Site disponible sur : <http://www.vet-lyon.fr/ens/nut/webbromato/cours/cmtourte/introtou.html> (page consultée le 01/06/2007)

PROLEA la filière française des huiles et protéines végétales. Soja [en ligne]. In : PROLEA, France. Site disponible sur : <http://www.prolea.com/index.php?id=1479> (page consultée le 01/06/2007)

SOJASUN. Composition nutritionnelle des boissons sojasun. [en ligne]. In : Sojasun, France. Site disponible sur : http://www.sojasun.com/index.php?d=infos_dietetiques&p=boissons

Liste des figures

Figure 1 : cycle de développement du soja	17
Figure 2 : répartition de la production mondiale de soja en 2004 (en millions de tonnes)	19
Figure 3 : carte de répartition des surfaces cultivées pour le soja en 2005	21
Figure 4 : Schéma de synthèse de la fabrication de produits à base de la graine de soja	34
Figure 5 : structures des principaux isoflavones (formes aglycones) :	39
Figure 6 : la génistéine sous sa forme aglycone, glucoside, acétylglucoside et malonylglucoside	41
Figure 7 : structures de la 8-phenylnaringenine	42
Figure 8 : structure du coumestrol.....	43
Figure 9 : structure de l'entérodiol Figure 10 : structure de l'entérolactone.....	43
Figure 11 : absorption et métabolisation de la daidzine.....	47
Figure 12 : comparaison structurale de l'estradiol et de certains phytoestrogènes	52
Figure 13 : régulation de la fonction thyroïdienne	57
Figure 14 : synthèse des hormones thyroïdiennes.....	58
Figure 15 : contrôle de la fonction ovarienne	61
Figure 16 : isoflavones présentes dans les PPS.....	82

Liste des tableaux

Tableau 1 : production mondiale de graines oléagineuses en 2005 (en millions de tonnes) ...	18
Tableau 2 : production Européenne (UE à 25) de graines oléagineuses en 2005 (en million de tonnes). (AGRESTE)	19
Tableau 3 : production de graines oléagineuses en France (AGRESTE)	20
Tableau 4 : la graine de soja (eau 8 %, matière sèche 91,4 %)	25
Tableau 5 : teneur en protéines des produits issus du soja (38 % du poids total).....	26
Tableau 6 : nature et effets des fibres de la graine de soja (18 % du poids total).....	26
Tableau 7 : les lipides du soja (18,7 % du poids total).....	28
Tableau 8 : les minéraux du soja (tonyu et tofu) comparé au lait de vache	29
Tableau 9 : éléments nutritifs du « lait » de soja et du lait de vache.....	30
Tableau 10 : valeurs nutritives des principaux aliments du soja (pour 100 g de produit brut)	32
Tableau 11 : classification des phytoestrogènes, structures de base	38
Tableau 12 : isoflavones sous forme aglycone, glucoside, acetylglucoside, mlonylglucoside.	40
Tableau 13 : molécules estrogéniques et leurs sources (AFSSA, 2005).....	44
Tableau 14 : teneurs en phytoestrogènes (forme aglycone) de produits issus du soja fermentés ou non.....	46
Tableau 15 : paramètres pharmacocinétiques des isoflavones aglycones et glycosylées lors d'une prise unique	50
Tableau 16 : résumé des caractéristiques des formules infantiles à base de protéines de soja	75
Tableau 17 : quantité de phytoestrogènes dans des préparations de protéine de soja maternisées reconstituées et prise quotidienne pour un nourrisson de 4 mois.....	76
Tableau 18 : comparaison des apports en isoflavones dans trois sortes d'aliments à base de soja : les PPS, le tonyu, les compléments alimentaires à base de soja.....	84
Tableau 19 : comparaison des concentrations plasmatiques en génistéine et en daidzéine chez les enfants nourris avec des PPS, avec du lait de vache et avec du lait maternel.	85

Table des matières

INTRODUCTION	9
1. DU SOJA AUX PHYTOESTROGENES	12
1.1 Le soja : une plante agronomiquement, nutritionnellement, et industriellement intéressante	13
1.1.1 Historique du soja	14
1.1.2 Caractéristiques botaniques du soja	15
1.1.3 Production et valorisation de la graine de soja.....	18
1.1.3.1 Production et zones de cultures	18
1.1.3.2 Atouts agronomiques, environnementaux et économiques liés à la culture du soja.....	21
1.1.4 Intérêt nutritionnel du soja	24
1.1.5 De la graine aux produits transformés	30
1.1.5.1 Les produits non fermentés	30
1.1.5.2 Les produits fermentés à base de soja.....	31
1.1.5.3 Exploitation industrielle de la graine de soja.....	33
1.2 Les phytoestrogènes	36
1.2.1 Définition	36
1.2.2 Répertoire des phytoestrogènes.....	38
1.2.2.1 Les grandes classes de phytoestrogènes	38
1.2.2.2 Classe des isoflavones	39
1.2.2.3 Classe des isoflavanes	42
1.2.2.4 Classe des flavanones	42
1.2.2.5 Classe des coumestranes :	43
1.2.2.6 Classe des lignanes	43
1.2.3 Teneurs des plantes en phytoestrogènes.....	44
1.2.4 Biodisponibilité.....	46
1.2.4.1 Absorption.....	46
1.2.4.2 Métabolisation	48
1.2.4.3 Distribution.....	48
1.2.4.4 Excrétion	49
1.2.4.5 Pharmacocinétique	49
1.2.4.6 Différences de concentrations plasmatiques entre les occidentaux et les asiatiques	51
1.2.5 Modes d'action des phytoestrogènes : mécanismes moléculaires et cellulaires.....	52
1.2.5.1 Effets génomiques : action au niveau nucléaire.....	53
1.2.5.2 Effets non génomiques des phytoestrogènes	54
1.2.6 Effets physiopathologiques des phytoestrogènes	57
1.2.6.1 Sur la fonction thyroïdienne	57
1.2.6.2 Sur la fonction immunitaire.....	60
1.2.6.3 Sur la fonction hormonale chez la femme et l'homme.....	61
1.2.6.4 Sur la fonction cérébrale.....	63
1.2.6.5 Sur les cancers	64
1.2.6.6 Sur les maladies cardiovasculaires	68
2. DES PHYTOESTROGENES AUX LAITS INFANTILES A BASE DE SOJA	72
2.1 A propos des formules infantiles à base de soja	74
2.1.1 Produits disponibles sur le marché.....	74

2.1.2	Composition.....	75
2.1.3	Des contradictions dans les indications.....	77
2.1.4	Utilisations chez les enfants nés à terme ou prématurément.....	79
2.2	Apport en phytoestrogènes dans l'alimentation du nourrisson.....	81
2.2.1	Analyse des teneurs en isoflavones des aliments destinés aux nourrissons.....	81
2.2.2	Analyse des apports en phytoestrogènes des PPS.....	84
2.2.3	Analyse des concentrations plasmatiques des enfants nourris avec des PPS.....	84
2.2.4	Comparaison des apports entre occidentaux et asiatiques.....	85
2.3	Biodisponibilité des isoflavones chez le nourrisson.....	87
2.3.1	Développement de la flore digestive chez les nourrissons.....	87
2.3.2	Métabolisation des isoflavones chez le nourrisson.....	87
2.3.3	Passage trans-placentaire des phytoestrogènes.....	89
2.4	Conséquences de la consommation de phytoestrogènes chez les enfants et les nourrissons.....	90
2.4.1	Effets sur la croissance, développement sexuel et la fertilité.....	90
2.4.2	Effets sur la minéralisation osseuse.....	94
2.4.3	Effets sur la réponse immunitaire.....	95
2.4.4	Effets sur la glande thyroïde.....	97
2.5	Recommandations sur l'utilisation des PPS.....	98
2.5.1	Recommandations anglo-saxonnes sur l'utilisation des PPS chez les nourrissons.....	98
2.5.2	Recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition).....	100
2.5.3	Recommandations de l'AFSSA en France en 2005.....	101
	CONCLUSION.....	104
	BIBLIOGRAPHIE.....	108
	LISTE DES FIGURES.....	116
	LISTE DES TABLEAUX.....	116
	TABLE DES MATIERES.....	117
	SERMENT DE GALIEN.....	119

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

SON A IMPRIMER N° 3331

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CHATENET Céline. Les phytoestrogènes dans les laits infantiles à base de soja (*Glycine max.*). Thèse d'exercice en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2007, 120 p.

RESUME :

Le soja est une plante particulièrement intéressante, son attrait hors des frontières asiatiques ne fait que croître. En effet, elle recèle de nombreux atouts agronomiques, environnementaux et nutritionnels. Les produits alimentaires dérivés du soja sont facilement transposables aux produits laitiers. Ceci en fait un aliment de choix de plus en plus consommé en occident.

Une autre particularité de cette plante est qu'elle contient des micro constituants végétaux originaux : les phytoestrogènes. Ces composés présentent une similarité structurale et fonctionnelle avec l'estradiol. De fait, ils exercent une activité hormonale. Bien que l'action et les effets biologiques des phytoestrogènes soient connus, la question de leur sécurité et de leur innocuité pour l'homme mérite d'être davantage étudiée. En effet, on les retrouve en grande quantité dans tous les aliments à base de soja traditionnels et industriels.

On en retrouve notamment dans les laits infantiles à base de soja destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge allergiques aux protéines de lait de vache. Mais apporter régulièrement et à doses élevées des composés mimant une action hormonale à des nourrissons n'est pas sans danger pour leur santé. Même s'il n'a pas été démontré *in vivo* sur le modèle humain que les phytoestrogènes sont néfastes dans la petite enfance, en toute logique, l'AFFSA et d'autres comités anglo-saxons déconseillent d'utiliser ce genre de lait avant l'âge de trois ans.

Phytoestrogens in soy-based infant formulas

SUMMARY :

Soya is a very interesting plant and is particularly appreciated out of Asia, its original continent. Indeed, Soya has many agronomics, nutritional and even environmental interests. Soybean can be found in many food products and even more and more in milky products. Consequently, there is a huge variety of soy-based food that is more and more eaten in Occident.

One other particularity of this plant is that it contains special vegetal micro constituents: phytoestrogens. Those components have structural and functional similarities with estradiol and consequently have a hormonal activity. Though biological actions of phytoestrogens is well known, it still has not been proven that this plant is a harmless and innocuous one. That point has to be particularly studied. Indeed, one can find many phytoestrogens in lots of industrial and traditional soy-based foods.

There are quite a few infantile soy-based infant formulas intended to infant and young children who have allergies to cow-milk proteins. However, it is not without danger to regularly feed infants and young children with some high measured component that imitate a hormonal action. Even if that point has not been proven *in vivo* on humans, the AFFSA and some others UK comities advise against using soy-based formulas before 3 years old.

Pharmacognosie, phytochimie

MOTS CLES :

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| - Soja | - <i>Glycine max.</i> |
| - Phytoestrogènes | - Laits infantiles |
| | - Nutrition infantile |

Université de Limoges
U.F.R de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES