



**HAL**  
open science

# Effets des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein, la mortalité et le risque de récurrence : revue de la littérature

Isabelle Duret

► **To cite this version:**

Isabelle Duret. Effets des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein, la mortalité et le risque de récurrence : revue de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03842447

**HAL Id: dumas-03842447**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03842447v1>**

Submitted on 28 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

**EFFETS DES PHYTO-ŒSTROGÈNES SUR LE RISQUE DE CANCER DU  
SEIN, LA MORTALITÉ ET LE RISQUE DE RÉCIDIVE :  
REVUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

Par Mme Isabelle DURET

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Le 14/10/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Dr Christine DEMEILLIERS

Membres du jury :

Mme le Dr Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ (directrice de thèse)

Mme le Dr Aline MERCAN (directrice de thèse)

M. le Dr Benoît BUSSER

M. le Dr Serge KRIVOBOK

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CIOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	Oui
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	Oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

# **SOMMAIRE**

1 - Introduction .....	19
2 - Les phyto-œstrogènes .....	22
2.1 - Définition des phyto-œstrogènes .....	22
2.2 - Mécanisme d'action des œstrogènes .....	22
2.2.1 - <i>Les récepteurs nucléaires aux stéroïdes</i> .....	24
2.2.2 - <i>Les deux isoformes de récepteurs aux œstrogènes</i> .....	25
2.2.3 - <i>Mécanisme d'action des récepteurs aux œstrogènes</i> .....	27
2.3 - Les différentes familles de phyto-œstrogènes .....	29
2.3.1 - <i>Les flavonoïdes</i> .....	31
2.3.2 - <i>Les lignanes</i> .....	44
2.3.3 - <i>Les stilbènes</i> .....	46
2.3.4 - <i>Les alcaloïdes érythroïdine</i> .....	46
2.4 - Biosynthèse des phyto-œstrogènes .....	47
2.5 - Comparaison aux œstrogènes .....	49
2.6 - Comparaison des affinités de liaison à ER $\alpha$ et ER $\beta$ des différents phyto-œstrogènes .....	51
2.7 - Comparaison des activités agonistes et antagonistes des différents phyto-œstrogènes via ER $\alpha$ et ER $\beta$ .....	52
2.7.1 - <i>Activité agoniste des phyto-œstrogènes via ER<math>\alpha</math> et ER<math>\beta</math></i> .....	52
2.7.2 - <i>Activité antagoniste des phyto-œstrogènes via ER<math>\alpha</math> et ER<math>\beta</math></i> .....	54
2.8 - Les phyto-œstrogènes sont-ils des perturbateurs endocriniens ? .....	55
2.8.1 - <i>Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?</i> .....	55
2.8.2 - <i>Cas des phyto-œstrogènes</i> .....	55
2.9 - Les sources de phyto-œstrogènes .....	56
2.9.1 - <i>Sources des différents phyto-œstrogènes</i> .....	56
2.9.2 - <i>Types d'apports en phyto-œstrogènes</i> .....	63
3 - Matériel et méthode .....	66
3.1 - Stratégie de recherche .....	66
3.2 - Critère de sélection des études .....	66
3.3 - Hiérarchisation de la significativité des études par rapport à l'objectif de cette revue.....	67
3.3.1 - <i>Etudes sur les populations humaines</i> .....	67
3.3.2 - <i>Etudes animales</i> .....	69
3.3.3 - <i>Etudes in vitro</i> .....	69
3.4 - Plantes ciblées .....	69
3.5 - Analyse des données .....	70

4 - Effets des phyto-œstrogènes sur le cancer du sein.....	71
4.1 - Phyto-œstrogènes et incidence sur le cancer du sein .....	71
4.1.1 - <i>Effets des isoflavones de soja</i> .....	71
4.1.2 - <i>Effets des lignanes</i> .....	85
4.1.3 - <i>Effets du houblon</i> .....	89
4.2 - Phyto-œstrogènes et risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein	90
4.2.1 - <i>Effets des isoflavones de soja</i> .....	90
4.2.2 - <i>Effets des lignanes</i> .....	98
4.2.3 - <i>Effets du houblon</i> .....	102
4.3 - Interactions entre les phyto-œstrogènes et les traitements du cancer du sein	102
4.3.1 - <i>Prise en charge du cancer du sein</i> .....	102
5 - Discussion – Conseils à donner aux patients .....	115
5.1 - Comparaison des différents modes de consommation .....	115
5.2 - Consommation de soja alimentaire .....	116
5.3 - Consommation de graines de lin alimentaires .....	118
5.4 - Consommation de houblon.....	119
6 - Conclusion .....	120
7 - Bibliographie .....	121
8 - Annexe.....	128
8.1 - Etudes <i>in vitro</i> .....	129
8.2 - Etudes animales .....	134
8.3 - Etudes populationnelles .....	136

## **RÉSUMÉ**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec une espérance de vie qui s'est améliorée ces dernières années. L'impact du mode de vie sur ce type de cancer ainsi que le risque de mortalité et de récurrence sont des questions fréquemment étudiées. Le premier point abordé concerne tout naturellement le rôle de l'alimentation et, plus particulièrement, de la consommation de phyto-œstrogènes, dont la potentielle activité œstrogénique mène souvent les professionnels de santé à recommander un évitement total aux femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein.

Les phyto-œstrogènes sont des substances naturelles issues des plantes dont la structure est similaire au 17- $\beta$ -estradiol, un œstrogène endogène. Cette structure leur permet de se lier aux récepteurs aux œstrogènes (ER), préférentiellement au sous-type ER $\beta$ . Il s'agit de composés diphenoliques organisés en 4 sous-groupes : les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes et les alcaloïdes erythroïdine. Les sous-classes et les groupes le plus fréquemment rencontrés sont les isoflavones, les coumestanes, les chalcones et les lignanes. Ils sont présents principalement dans le soja, les graines de lin et le houblon.

Cette étude a pour but d'effectuer une synthèse relative aux effets des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein ainsi qu'aux impacts de la consommation de phyto-œstrogènes chez les populations de femmes qui en sont atteintes, sur la base d'une revue de la littérature internationale.

Les études sont le plus souvent menées sur des quantités consommées correspondant à une alimentation classique. Le manque de données concernant les

compléments alimentaires, plus fortement dosés en phyto-œstrogènes, ne permet pas de formuler des conclusions quant à la consommation de ces produits.

Les études cellulaires et populationnelles menées sur les isoflavones de soja sont plutôt en faveur de l'absence d'effet promoteur de tumeur de ces composés, voire parfois d'un effet protecteur, sur le risque de cancer du sein, le risque de récurrence et le risque de mortalité par cancer du sein. Les résultats sont assez similaires pour les lignanes et les graines de lin. Les études en sous-groupes ne mettent pas en évidence de différence nette entre les différents sous-types de cancer du sein. Le peu d'études concernant le houblon ne permet pas d'établir des conclusions sur cette plante. Les études cellulaires, animales et populationnelles sont plus contradictoires sur les interactions entre les traitements du cancer du sein et les phyto-œstrogènes. Bien que certaines études animales montrent une diminution de l'effet de certains traitements par les isoflavones, les études populationnelles n'ont pas mis en évidence d'interaction néfaste.

L'ensemble de ces résultats ne met donc pas en évidence d'effet majeur des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein, le risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein, bien que des explorations complémentaires soient nécessaires, notamment sur les différents sous-types de cancer du sein. Ces constatations permettent de rassurer les femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein sur la consommation d'aliments contenant des phyto-œstrogènes, bien que la prudence reste de mise.

# **REMERCIEMENTS**

Merci aux **Dr Nathalie Foulhe Sam-Laï** et **Aline Mercan** d'avoir accepté d'encadrer ce travail de longue haleine. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et tous les bons conseils que vous avez pu me donner pour avancer et résoudre les problèmes que nous avons pu rencontrer. Travailler ensemble fut un plaisir !

Merci au **Dr Christine Demeilliers** d'avoir accepté de présider cette soutenance de thèse et d'avoir accepté quelques changements tardifs.

Merci au **Dr Serge Krivobok** d'avoir accepté de participer à ce jury et d'avoir su nous transmettre sa passion pour la botanique, que je suis heureuse de continuer à développer.

Merci au **Dr Benoit Busser** d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de participer à ce projet.

Merci à ma famille qui a toujours cru en moi et m'a soutenue tout au long de mon parcours.

A mes parents qui ont toujours été présents et ont relu avec courage les 250 pages sans jamais s'endormir, malgré certains passages assez coriaces.

Merci **maman** pour ta capacité à trouver des solutions aux problèmes qui me semblent insolubles et pour ton soutien indéfectible.

Merci **papa** pour ton aide sur la finalisation de ce travail, qui m'a notamment épargné quelques moments de stress sur la mise en page.

Merci à mes frères qui ont fini par ne plus se demander quand je terminerai mes études. **Pascal** qui m'a changé les idées avec tes multiples projets. **Renaud** pour ta confiance absolue et tes surprises renversantes. Merci à **Mélanie** pour tes bons conseils, toi qui es déjà passée par là. Et bien sûr **Célia** et ton sourire qui fait tout oublier, surtout quand tu découvres un jouet inconnu dans la chambre de tata.

Merci **Rémi** pour m'avoir transmis ta passion du métier de pharmacien, je tâcherai d'en être digne.

Merci à mes amis d'enfance **Elise, Salomé, Alan, Baptiste** et **Léa**. Je suis fière d'avoir pu parcourir toutes ces années à vos côtés, malgré la distance qui a pu nous séparer.

Merci à mes amis rencontrés au cours de ces années de formation en pharmacie. **Réjane**, nous avons parcouru beaucoup de chemin et d'épreuves ensemble. Tu as supporté mes moments calmes et moins calmes avec un flegme à toute épreuve, et notre périple ferroviaire ne quittera jamais ma mémoire. Merci **Dima** pour nos longues discussions et pour m'avoir initiée à la culture libanaise, à sa langue et sa cuisine. Merci **Estelle** pour ces moments passés à refaire le monde, merci à **Blandine, Noam** et **Laura**, pour tous les bons moments partagés depuis nos premiers pas dans les études de pharmacie.

Merci à notre équipe chambérienne, avec qui nous avons vécu quelques aventures depuis cette rencontre à l'internat de Chambéry, alors que nous faisons nos

premiers pas d'internes à l'orée d'une pandémie mondiale. J'espère partager encore longtemps notre amour pour la montagne. **Judith**, sache que ton chat sera toujours le bienvenu chez moi, et que je serais ravie de partager d'autres séances de henné. **Tiphaine**, ton sens de la diplomatie et ta capacité à mener mille activités en parallèles m'épateront toujours. **Carola**, ta façon unique de raconter les histoires est toujours une promesse de sourires et surtout d'absence d'ennui, et j'ai grâce à toi enfin commencé l'italien. **Alex**, partager cette année et demie de colocation fut un grand plaisir. Merci d'avoir accepté mes idées de décoration parfois invasives et mes recettes inattendues, et surtout mes fromages de chèvre dans le frigo ! Ta bonne humeur et ton calme me sont toujours d'une grande aide.

Merci à l'équipe des Ecrins, partager un semestre avec vous a été le début de belles amitiés. **Louise**, j'apprécie beaucoup ta gentillesse et je reste toujours admirative de te voir maîtriser si facilement ton bolide à deux roues. **Eléa**, tu as vraiment un sens inné de l'humour, mais tu as aussi d'excellentes idées pour développer nos muscles en nous proposant de transporter des meubles dont tu veux te débarrasser mais pas tout de suite. J'espère bien partager d'autres randonnées, il nous reste encore de nombreux endroits à explorer, dont peut-être un GR Corse ? **Adrien**, **Camille** et **Eloïse**, votre enthousiasme est toujours communicatif. Merci d'avoir partagé notre première aventure de bivouac, ce moment restera inoubliable.

Merci à mes co-internes de pharmacie que j'ai pu rencontrer au cours de mes différents stages et avec qui j'ai pu partager tout aussi bien des moments de détente que des galères de gardes. **Othilie**, ton enthousiasme pour tout nouveau projet me laisse toujours admirative et je te remercie pour les conseils que tu as pu me donner pour la thèse. **Manue**, nos discussions sans queue ni tête que nous seules étions en capacité de comprendre resteront de grands moments. **Sami**, tu as réussi à m'aider à résoudre les nombreux problèmes que j'avais tendance à attirer à chacune de mes gardes ou accueils, et ce toujours avec une bonne humeur communicative. **Joelle**, nos discussions sont toujours très intéressantes. **Wafa**, partager une garde ou un aller pour Lille est toujours un plaisir. **Laura** et **Anne-Claire**, merci pour vos conseils, j'essaie de les mettre en pratique régulièrement.

Merci à **Quentin** et **Elisa** pour ce que vous avez pu m'apprendre au cours de mes années d'externat, puis d'internat.

Merci à **Marion** pour les cours de couture. Et pour m'avoir invitée à partager la formidable épopée de ton mariage et de la confection de tes robes tout au long de notre séjour aixois.

Merci à l'équipe de la pharmacie d'Aix-les Bains pour son accueil très chaleureux et pour sa gentillesse. Merci **Lisa** pour tous tes conseils qui ont pu m'aider à m'organiser pour ma thèse.

Merci aux internes avec qui je partage ces 6 mois en infectiologie. **Zélie**, **Claire**, **Estelle**, **Anne-So**, **Cécile** et **Antoine**, travailler avec vous est un plaisir. Et profiter des terrasses de Grenoble les soirs d'été est toujours la promesse de discussions très inattendues et de nombreux fous-rires.

Et je n'oublie pas mes compagnons à moustaches qui ont été très assidus durant la confection de cette thèse. Merci à **Vicky** d'avoir accompagné de nombreux moments de rédaction en me soutenant à coup de ronron, et merci à **Shirow** et **Shadow** d'avoir su me distraire du travail par leur pitrerie.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Structure chimique du noyau stéroïde.....	23
Figure 2 : Représentation des œstrogènes, d'après Chang <i>et al.</i> [11] et Freeman <i>et al.</i> [12].....	23
Figure 3 : Structure des récepteurs aux œstrogènes .....	24
Figure 4 : Diagramme simplifié illustrant la distribution anatomique des récepteurs ER $\alpha$ et ER $\beta$ , d'après Setchell <i>et al.</i> [13] .....	26
Figure 5 : Affinités de liaison à ER $\alpha$ et ER $\beta$ et effets des concentrations (B) sur les gènes rapporteurs de ER $\alpha$ et ER $\beta$ de E <sub>2</sub> et des phyto-œstrogènes, d'après Rietjens <i>et al.</i> [9].....	27
Figure 6 : Classification des phyto-œstrogènes et comparaison au 17- $\beta$ -Œstradiol, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15].....	31
Figure 7 : Structure des flavonoïdes, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15] .....	32
Figure 8 : Structure chimique des isoflavones, d'après Rietjens <i>et al.</i> [9] .....	33
Figure 9 : Structure chimique des isoflavones, d'après Mazur, Adlercreutz <i>et al.</i> [10], [16] .....	34
Figure 10 : Métabolisme des isoflavones chez l'humain, d'après Pilšáková <i>et al.</i> et Kurzer et Xu [7], [8].....	36
Figure 11 : Relation entre les différents isoflavones au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8] .....	37
Figure 12 : Structure chimique des coumestanes, d'après Rietjens <i>et al.</i> [9] .....	40
Figure 13 : Structure chimique du coumestrol, d'après Mazur <i>et al.</i> [10].....	40
Figure 14 : Structure chimique de l'épigénine, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]....	41
Figure 15 : Structure chimique du kaempférol, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15] ...	41

Figure 16 : Structure chimique de l'épicatéchine, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]	42
Figure 17 : Structure chimique de la naringénine et de la 8-prénylnaringénine, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> et Rietjens <i>et al.</i> [9], [15]	42
Figure 18 : Structure chimique du xanthohumol, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]	43
Figure 19 : Structure chimique de la cyanidine, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]	44
Figure 20 : Structure chimique des lignanes, d'après Mazur <i>et al.</i> et Rietjens <i>et al.</i> [9], [10]	44
Figure 21 : Métabolisme des lignanes chez l'humain, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]	45
Figure 22 : Relation entre les différents lignanes à partir du sécoisolaricirésinol au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8]	45
Figure 23 : Relation entre les différents lignanes à partir du matairésinol au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8]	46
Figure 24 : Structure chimique du resvératrol, d'après Torrens-Mas <i>et al.</i> [15]	46
Figure 25 : Structure chimique des alcaloïdes érythroïdine : $\alpha$ -érythroïdine (1), $\beta$ - érythroïdine (2), 8-oxo- $\alpha$ -érythroïdine (3) et 8-oxo- $\beta$ -érythroïdine (4), d'après Djogue <i>et al.</i> [28]	47
Figure 26 : Biosynthèse des phyto-œstrogènes : voie des phénylpropanoïdes, d'après Basu et Maier [29]	48
Figure 27 : Courbe dose-réponse représentant l'induction de l'antigène pS2 et de la croissance cellulaire dans les cellules MCF-7 par la génistéine, d'après Zava et Duwe [38]	72
Figure 28 : Cycle cellulaire somatique, d'après Van den Heuvel [39]	74
Figure 29 : Régulation du cycle cellulaire, d'après Van den Heuvel [39]	75

Figure 30 : Modèle des mécanismes d'actions des phyto-œstrogènes (P) ou de leurs analogues correspondants (A) et de leurs dérivés (D), qui agissent sur différentes cibles cellulaires, d'après Basu et Maier [29] .....	77
Figure 31 : Voie de synthèse des stéroïdes, d'après Miller <i>et al.</i> [54].....	80
Figure 32 : Effets de l'œstradiol, du tamoxifène et du 4-hydroxytamoxifène sur la prolifération cellulaire T47D régulée par la génistéine, d'après Zava <i>et al.</i> [38].....	104

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques des sous-types de récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$ et ER $\beta$ .....	25
Tableau 2 : Comparaison des activités agonistes ER $\alpha$ et ER $\beta$ des différents phyto-œstrogènes et métabolites montrant une activité œstrogénique, d'après Takeuchi <i>et al.</i> [31] .....	52
Tableau 3 : Contenu en phyto-œstrogènes des différentes plantes de la famille des Fabaceae ou Leguminosae, d'après Mazur <i>et al.</i> [10].....	58
Tableau 4 : Synthèse des études in vitro .....	133
Tableau 5 : Synthèse des études animales.....	135
Tableau 6 : Synthèse des études populationnelles .....	149

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

4-OHT	4-hydroxy-tamoxifène
ABC	ATP-binding cassette
AD	Androstènedione
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afssa	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP1	Protéine Activatrice 1
APC	Adenomatous polyposis coli
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATM	Ataxia telangectasia mutated
BCRP/ABCG2	Breast cancer resistance protein
Block FFQ	Block Food Frequency Questionnaire
CDK	Kinase cycline-dépendante
CHI	Chalcone isomérase
CHR	Chalcone réductase
CHS	Chalcone synthase

Cmax	Concentration maximale
CYP	Cytochrome P
E1	Estrone
E2	17 $\beta$ -Estradiol
E3	Estriol
EC50	Concentration Efficace médiane
EGF	Facteurs de croissance épidermiques
ER	Récepteurs aux œstrogènes
ER-	ER négatif = n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes
ER+	ER positif = exprimant les récepteurs aux œstrogènes
ERE	Eléments de réponse aux œstrogènes
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FO	Huile riche en acide $\alpha$ -linoléique
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HER2-	HER2 négatif = tumeur ne surexprimant pas HER2
HER2+	HER2 positif = tumeur surexprimant HER2
HR	Hazard Ratio
IC50	Concentration Inhibitrice médiane
IC95	Intervalle de confiance à 95 %

IP3	Inositol 1,4,5-trisphosphate :
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MAT	Matairesinol
miARN	Micro-Acide ribonucléique messenger
MRP1/ABCC1	Multidrug resistance-associated protein 1
N-DMT	N-desméthyl-tamoxifène
NMU	N-nitroso-N-methylurea
NO	Oxyde nitrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds-ratio
PAL	Phénylalanine ammonialyase
P-gp/ABCB1	P-glycoprotéine
PR	Récepteurs à la progestérone
PST	Protéines de soja texturées
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PVT	Protéines végétales texturées
REC20	Concentration efficace relative à 20%
RIC20	Concentration inhibitrice relative à 20%
SDG	Secoisolariciresinol diglucoside

SECO	Secoisolariciresinol
SERPINB5	Mammary serpin peptidase inhibitor
SP1	Specific Protein 1
Statut ER/PR	Statut de la tumeur pour les récepteurs aux œstrogènes / récepteurs à la progestérone
VEGF	Vascular endothelial growth factor

# 1 - Introduction

En 2020, selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2,26 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués dans le monde, soit 11,7 % du nombre total de cancers. Chez la femme, il représente le cancer le plus fréquent et est responsable de 15,5 % de la mortalité par cancer [1].

En France, en 2018, les données de Santé Publique France estiment à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme, le plaçant ainsi comme le cancer le plus fréquent et le premier, en termes de décès par cancer, dans cette population. De 1990 à 2018, l'incidence a presque doublé, en lien, notamment, avec un vieillissement de la population, une amélioration du dépistage et l'augmentation de certains facteurs de risque. A contrario, le taux de mortalité a suivi la tendance inverse, avec une diminution en moyenne de 1,6 % par an entre 2010 et 2018. Il s'agit d'un cancer avec un bon pronostic et avec une survie nette à 5 ans de 88 %, pour les cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010 [2]. L'augmentation de l'incidence, associée à l'augmentation de la survie, a pour conséquence une augmentation du nombre de femmes ayant un cancer du sein, ou ayant survécu à un cancer du sein.

En parallèle, on constate que la consommation de compléments alimentaires contenant des phyto-œstrogènes, éléments pouvant avoir à priori un effet au niveau des cellules cancéreuses, est en augmentation. Une étude menée aux Etats-Unis entre 2002 et 2012 a montré que la consommation de compléments alimentaires non vitaminiques et non minéraux est retrouvée chez 17 % des sujets étudiés [3]. En Europe, 46 % des patientes ont recours à la phytothérapie, sous forme de compléments alimentaires, après un diagnostic de cancer du sein [4]. Or, certains

de ces compléments alimentaires sont élaborés à partir de plantes contenant des phyto-œstrogènes.

Ces mêmes plantes peuvent également être consommées de manière habituelle dans l'alimentation. Parmi celles-ci, l'une des plus connues est le soja. Alors que son usage était autrefois essentiellement cantonné à l'Asie, sa consommation se développe maintenant dans les pays occidentaux, notamment avec le développement des régimes végétariens, végétaliens et végans. Les femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein peuvent donc avoir une alimentation contenant certaines de ces plantes riches en phyto-œstrogènes. Ceci, d'autant plus qu'un changement de mode de vie et d'alimentation peut parfois se produire après un cancer, justifié par la recherche d'une meilleure hygiène de vie.

De ce fait, on constate que l'une des questions fréquemment posées par les patientes porte sur la consommation de soja ou d'autres plantes riches en phyto-œstrogènes après un diagnostic de cancer du sein. Les données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble ont répertorié une quarantaine de demandes portant sur ce sujet entre 2015 et 2021.

Les phyto-œstrogènes étant réputés comme pouvant avoir un effet œstrogénique potentiellement néfaste par rapport à l'évolution des tumeurs cancéreuses, la réponse apportée préconise souvent un évitement de ces aliments, par prudence et par manque de données. En 2005, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (Afssaps) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) ont notamment recommandé un apport limité en phyto-œstrogènes chez les personnes présentant un cancer hormono-dépendant [5]. Certains articles publiés dans des journaux grand public alertent sur le fait que le

soja ne soit « *pas anodin* » et que, dans le cas des cancers du sein œstrogéno-dépendants, il y ait « *toutes les raisons de penser qu'on aggrave le problème avec la consommation de soja* »[6].Devant ces différentes injonctions, et face à des messages diffusés dans le grand public ou par les professionnels de santé, les femmes concernées peuvent rester dans l'incertitude par rapport au comportement à adopter et développer une anxiété par rapport aux différents aliments qu'elles peuvent consommer.

Cette étude a pour objet d'effectuer une synthèse relative aux effets des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein ainsi que les impacts de la consommation de phyto-œstrogènes chez les populations de femmes atteintes d'un cancer du sein, sur la base d'une revue des différents articles produits sur le sujet, au niveau mondial. Elle présente tout d'abord les différentes sources de phyto-œstrogènes ainsi que leur mécanisme d'interaction avec les cellules cancéreuses puis réalise une revue des différentes données collectées dans la littérature. Le but recherché consiste donc à apporter un ensemble d'éléments scientifiquement établis, permettant de conclure quant à la consommation possible ou non d'aliments riches en phyto-œstrogènes pour les femmes ayant eu un cancer du sein, afin de pouvoir les conseiller.

## **2 - Les phyto-œstrogènes**

### **2.1 - Définition des phyto-œstrogènes**

Les phyto-œstrogènes sont des substances naturelles issues des plantes. Leur structure est similaire au 17- $\beta$ -estradiol, ce qui leur permet d'établir une liaison avec les récepteurs aux œstrogènes (ER) [7]. Ils peuvent alors posséder un effet œstrogénique, se traduisant par l'induction de produits spécifiques des gènes à réponse œstrogénique [8].

Ils ont été identifiés dans les années 1980. Mais les effets de leur présence avaient déjà été constatés durant la première moitié du 19<sup>ème</sup> siècle. En effet, il avait été observé que les moutons paissant dans les champs riches en trèfle violet avaient des problèmes de fertilité. L'hypothèse a donc été émise selon laquelle les phyto-œstrogènes seraient un élément de réponse naturelle des plantes pour contrôler la fertilité des animaux herbivores et prévenir leur surpopulation et le pâturage en excès [9].

Actuellement, plus de 300 plantes ont été identifiées comme possédant une activité œstrogénique. Mais toutes ne sont pas consommées par les humains [10].

Les phyto-œstrogènes peuvent également être appelés molécules œstrogène-like ou œstrogènes non stéroïdes, du fait de leur structure diphenolique non stéroïde. Cette classification inclut plus de 100 molécules [7].

### **2.2 - Mécanisme d'action des œstrogènes**

Afin de décrire et comprendre l'action des phyto-œstrogènes, il est nécessaire d'identifier le mécanisme d'action des œstrogènes.

Les œstrogènes sont des hormones lipophiles, stéroïdiennes, impliquées dans la régulation du développement et de la différenciation des tissus de l'organisme [5].

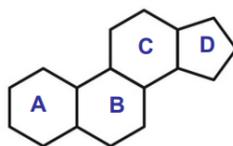


Figure 1 : Structure chimique du noyau stéroïde

Cette classe contient 9 composés stéroïdes chimiquement différents, dont les principaux sont le 17 $\beta$ -œstradiol (E<sub>2</sub>), l'estrone (E<sub>1</sub>) et l'estriol (E<sub>3</sub>). E<sub>2</sub> et E<sub>1</sub> sont interconvertibles par l'action de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase [11].



Figure 2 : Représentation des œstrogènes, d'après Chang et al. [11] et Freeman et al. [12]

La conjugaison des œstrogènes les rend solubles dans l'eau, ce qui facilite leur excrétion, ou les rend plus lipophiles, leur conférant ainsi une demi-vie plus longue que celle des œstrogènes initiaux [11].

Les œstrogènes sont essentiels pour la croissance et le maintien des différents organes reproductifs et non-reproductifs [11]. Ils agissent via des récepteurs nucléaires appartenant à la superfamille des protéines régulatrices de l'expression des gènes. Ils peuvent également provoquer des effets par le biais de mécanismes non génomiques [5].

Les différentes réponses cellulaires au niveau des tissus dépendent des types cellulaires, des types de récepteurs aux œstrogènes, des concentrations en œstrogènes et des temps d'exposition [11].

### 2.2.1 - Les récepteurs nucléaires aux stéroïdes

Les œstrogènes se lient à des récepteurs nucléaires, les récepteurs aux œstrogènes, dont la fonction est de réguler l'expression des gènes.

La structure de cette famille de récepteurs est composée de 8 exons[5], dont :

- Les extrémités NH<sub>2</sub> (AF1) et COOH (AF2), nécessaires à l'activité de régulation transcriptionnelle du récepteur.
- Région C : Domaine de liaison à l'ADN. Il présente deux doigts de zinc. La liaison à l'ADN se fait au niveau des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE), dans la zone régulatrice des gènes contrôlés. Cette liaison induit l'initiation ou l'inhibition de la transcription des gènes cibles.
- Région D-E/F : Domaine de liaison au ligand. Cette région participe aussi à d'autres fonctions, dont la dimérisation des récepteurs, la translocation nucléaire et les interactions avec les cofacteurs nucléaires (coactivateurs et coinhibiteurs) [5].

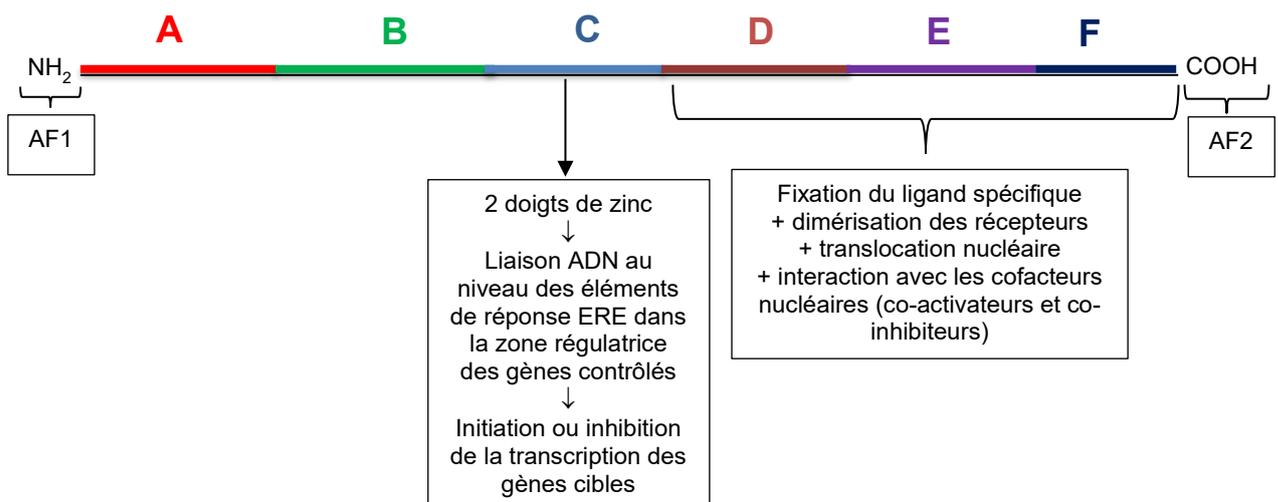


Figure 3 : Structure des récepteurs aux œstrogènes

Il existe deux isoformes de récepteurs aux œstrogènes : le récepteur alpha et le récepteur bêta.

## 2.2.2 - Les deux isoformes de récepteurs aux œstrogènes

Les ERs se retrouvent sous deux formes différentes, chacune ayant une structure, une action et une localisation différentes.

	Récepteur aux œstrogènes alpha (ER $\alpha$ ) : NR3A1	Récepteur aux œstrogènes bêta (ER $\beta$ ) : NR3A2
<b>Codé par</b>	Le bras long du chromosome 6	La région q22-24 du chromosome 1
<b>Action</b>	Considéré comme promoteur de la prolifération cellulaire	Majoritairement promoteur de l'apoptose cellulaire
<b>Nombre d'exons</b>	8 exons	
<b>Extrémités = régulation transcriptionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NH<sub>2</sub> (= AF1) : serait fonctionnelle dès que le récepteur activé se fixe sur l'ADN</li> </ul> Et <ul style="list-style-type: none"> <li>COOH (= AF2) : l'activité serait en fonction du ligand</li> </ul>	
<b>Domaine A/B = régulation transcriptionnelle dépendante de la phosphorylation</b>	17% d'homologie	
<b>Domaine C = liaison à l'ADN</b>	96% d'homologie	
<b>Domaine D-E/F = liaison au ligand</b>	55% d'homologie → affinité différente au ligand Domaine D = flexibilité entre le domaine de liaison à l'ADN et celui du ligand ; pourrait aussi interférer avec la liaison de certains cofacteurs	
<b>Région F = Régulation transcriptionnelle</b>	17% d'homologie	
<b>Expression dans les tissus (s'expriment dans tous les tissus, mais avec des proportions différentes)</b>	Prédomine dans tous les tissus dont les processus de cancérogenèse peuvent dépendre des œstrogènes : sein, foie, utérus	Exprimé fortement dans les tubules contournés du cortex rénal, la peau, les glandes surrénales, l'intestin, le rectum, le thymus, le cerveau (essentiellement la zone de l'apprentissage et de la mémoire), l'hypophyse, les leucocytes, la moelle osseuse, les cellules séminifères des testicules et de l'ovaire
	Os, poumons, vaisseaux, et, à des degrés moindres, dans tous les tissus de l'organisme	

Tableau 1 : Caractéristiques des sous-types de récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$

Certaines études ont mis en évidence le fait qu'une augmentation du rapport ER $\alpha$ /ER $\beta$  soit régulièrement retrouvée dans les processus de cancérogenèse des tissus, dont la croissance dépend des œstrogènes [5].

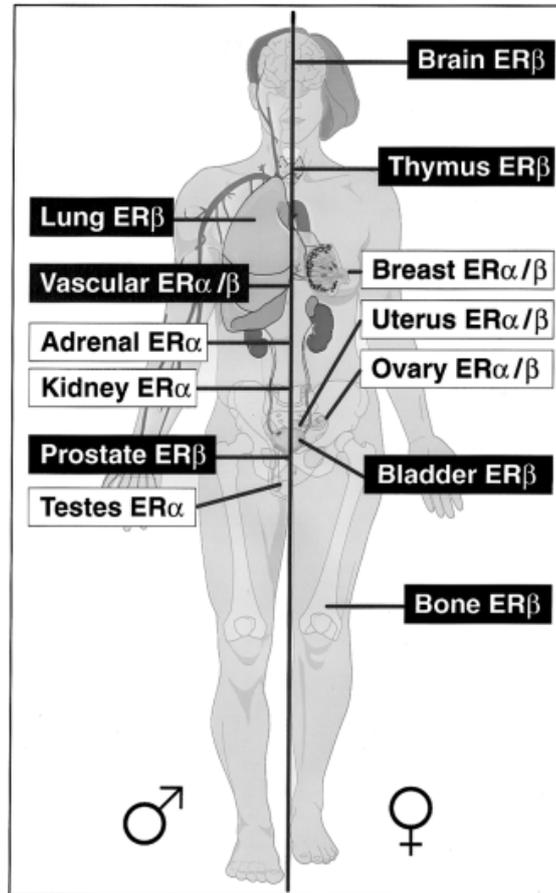


Figure 4 : Diagramme simplifié illustrant la distribution anatomique des récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ , d'après Setchell et al. [13]

A des concentrations physiologiques en œstradiol (E<sub>2</sub>), seul ER $\alpha$  est activé, puisque la concentration efficace 50 (EC<sub>50</sub>) pour l'activation de ER $\alpha$  est environ 10 fois plus faible que pour l'activation de ER $\beta$  [9].

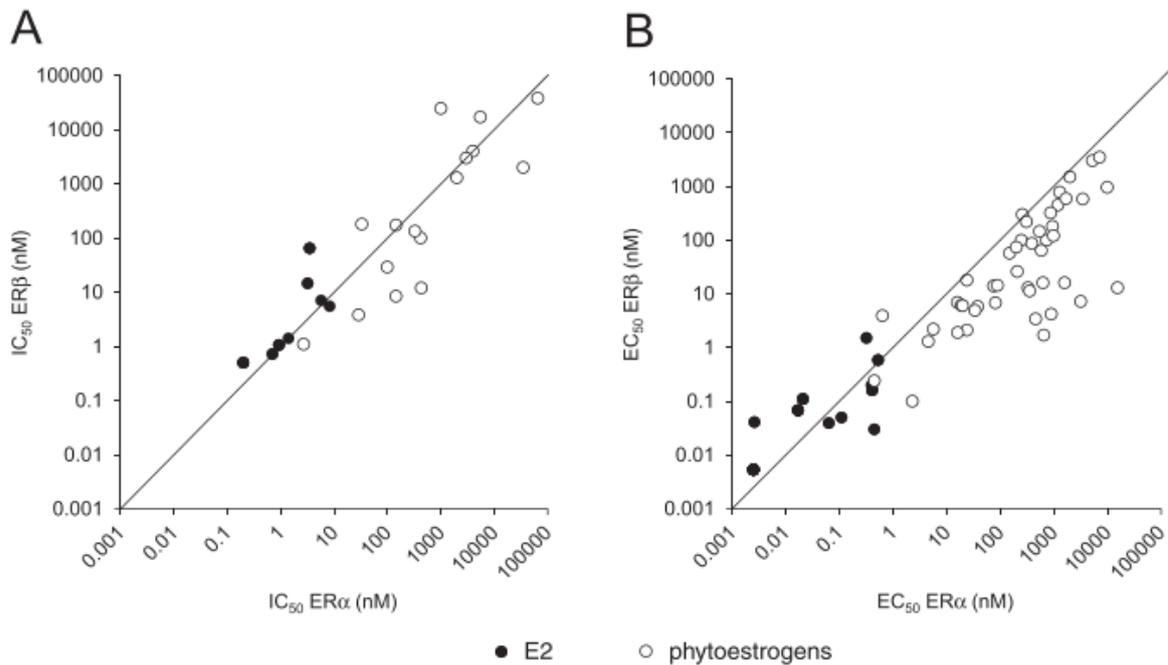


Figure 5 : Affinités de liaison (A) à ER $\alpha$  et ER $\beta$  (exprimées comme la concentration inhibitrice médiane ( $IC_{50}$ )) et effets des concentrations (B) sur les gènes rapporteurs de ER $\alpha$  et ER $\beta$  (exprimés en concentration efficace médiane ( $EC_{50}$ )) de E $_2$  et des phyto-œstrogènes, d'après Rietjens et al. [9]

### 2.2.3 - Mécanisme d'action des récepteurs aux œstrogènes

Les ERs sont activés suite à la liaison de leur ligand spécifique. Cette activation se déroule en plusieurs étapes [5] :

- Au repos, l'ER est inactif : il est lié à des protéines chaperonnes ou protéines de choc thermique (HSP90, HSP70, HSP59), positionnées sur la membrane nucléaire.
- L'œstradiol pénètre dans les cellules et se lie au récepteur. Il peut également y avoir une phosphorylation de certains acides aminés, de la région NH $_2$ -terminale, par des kinases, elles-mêmes activées par des facteurs de croissance.
- Le récepteur se sépare des molécules chaperonnes et s'active en modifiant sa conformation. Il migre ensuite du cytoplasme au noyau.

- Le récepteur se dimérise et acquiert une forte affinité pour des séquences d'ADN très spécifiques : les éléments de réponse aux œstrogènes (ERE). C'est une séquence répétée de 3 paires de bases, formées de deux répétitions inversées AGGTCA séparées par 3 nucléotides. Leur activité régulatrice est souvent sous le contrôle de protéines nucléaires : les cofacteurs qui lient le récepteur activé. Ils peuvent être co-activateurs ou co-inhibiteurs :
  - Les co-activateurs ont une activité histone acétyltransférase qui favorise l'acétylation des histones. Cela entraîne leur dissociation de l'ADN, qui se linéarise, permettant l'action des protéines impliquées dans la transcription.
  - Les co-inhibiteurs recrutent des protéines à activité désacétylase qui sont responsables de la reconstitution du nucléosome par réassociation des histones.
- Les ERs peuvent également se lier aux petits ARN.
- Les ERs sont aussi capables de s'hétérodimériser, donnant des effets variables en fonction de leur dimérisation.

Les ERs peuvent aussi avoir d'autres effets génomiques, en modulant l'activité d'autres facteurs transcriptionnels. C'est par exemple le cas du facteur transcriptionnel SP1 (Specific Protein 1) qui se fixe au niveau du complexe AP1 (Protéine Activatrice 1) pour moduler l'activité des facteurs de croissance [5].

Les stéroïdes sont également capables de se lier aux récepteurs en surface de la cellule, de promouvoir la formation de nucléotides cycliques cytoplasmiques et des

protéines kinases liées, ce qui permet ensuite de contrôler l'expression du gène cible, via les facteurs de transcription [14].

Il existe également des ERs de membrane (2 à 3% de tous les ERs), qui ne sont pas impliqués directement dans la régulation de la transcription. Il s'agit plutôt d'une action « non génomique » avec un effet rapide. L'activation de cette voie suit plusieurs étapes [7] :

- Au repos, les ERs de membrane sont inactifs.
- Ils sont activés par la liaison de leur ligand.
- Cette activation entraîne une cascade de mécanismes intracellulaires : contrôle de l'activité de la protéine G, de l'adénylate cyclase, de la phospholipase et des protéines kinases.
- Ces éléments ont des effets rapides sur le métabolisme cellulaire, dont le changement de perméabilité membranaire, la concentration ionique, la production d'oxyde nitrique (NO), etc.
- Dans le système cardiovasculaire, ce mécanisme est associé à une dilatation rapide des vaisseaux sanguins du fait de l'augmentation de l'activité de la NO-synthase endothéliale. Dans le système nerveux central, la voie non génomique peut affecter l'excitabilité des neurones du fait des changements de perméabilité de la membrane cellulaire [7].

### **2.3 - Les différentes familles de phyto-œstrogènes**

Les phyto-œstrogènes constituent un vaste groupe hétérogène. Ils sont cependant tous constitués d'un cycle phénolique, associé à deux groupes hydroxyle. Cette structure est cruciale pour permettre leur liaison aux ERs.

En fonction de leur structure, les phyto-œstrogènes sont classés en 3 classes principales :

- Les flavonoïdes
- Les lignanes
- Les stilbènes

Les flavonoïdes sont eux-mêmes divisés en 7 sous-classes :

- Les isoflavonoïdes
- Les flavones
- Les flavonols
- Les catéchines
- Les flavanones
- Les chalcones
- Les anthocyanines

Les isoflavonoïdes sont divisés en deux groupes :

- Les isoflavones
- Les coumestanes.[15]

Plus récemment, les alcaloïdes erythroidine ont été ajoutés comme nouvelle classe à cette classification.

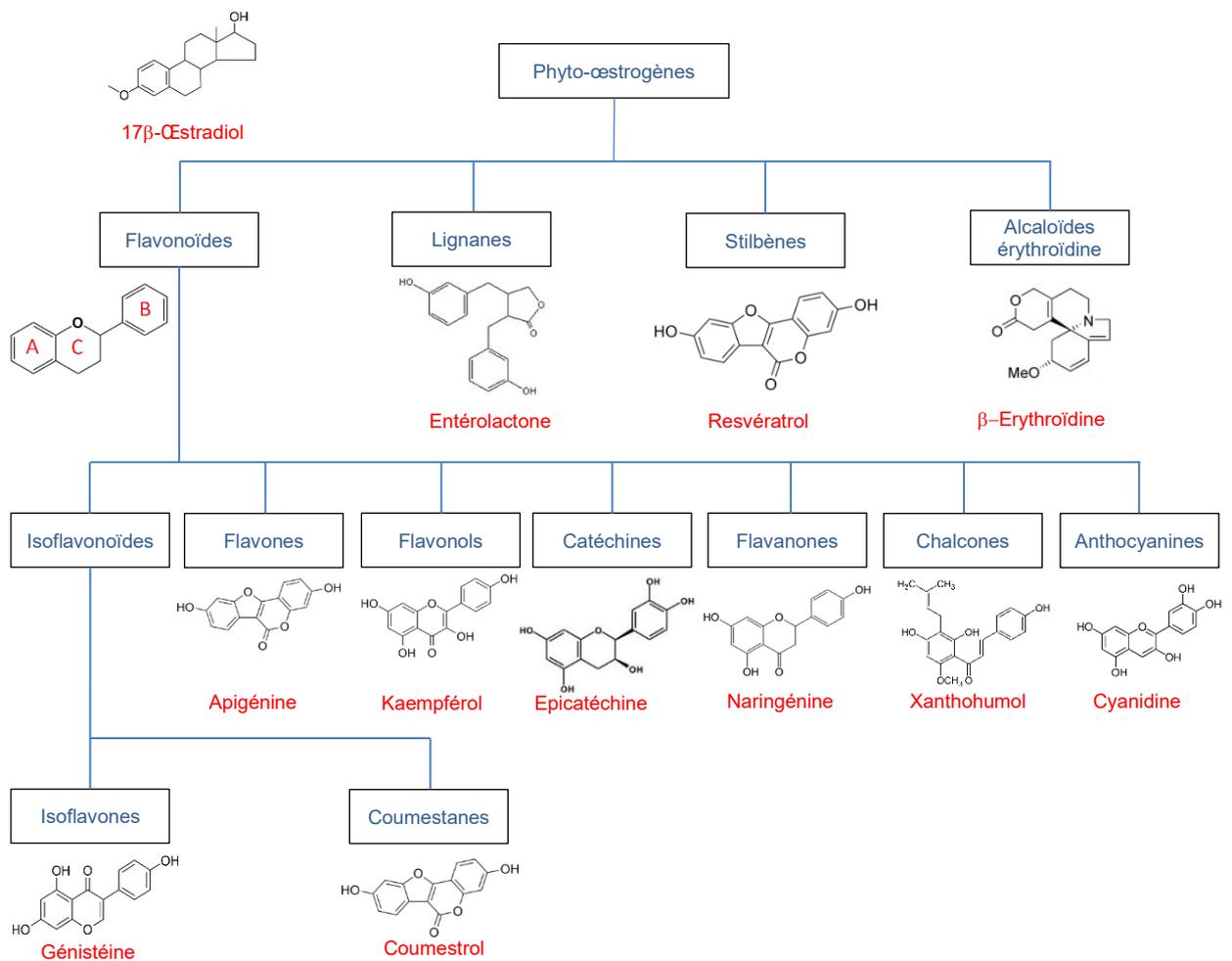


Figure 6 : Classification des phyto-œstrogènes et comparaison au 17-β-œstradiol, d'après Torrens-Mas et al. [15]

Les phyto-œstrogènes principalement mis en évidence dans l'alimentation sont les isoflavones, les coumestanes et les lignanes. Ce sont également les phyto-œstrogènes dont les effets ont été les plus étudiés.

Les propriétés agonistes ou antagonistes des phyto-œstrogènes dépendent de leur groupe phénolique [15].

### 2.3.1 - Les flavonoïdes

La voie de biosynthèse des flavonoïdes et des précurseurs stéroïdiens a connu une longue évolution depuis les premiers organismes procaryotes, il y a quelques

milliards d'années, jusqu'aux angiospermes, il y a 100 millions d'années. Les systèmes hormonaux complexes des organismes multiloculaires se sont développés plus tard.

Les stéroïdes sont les produits des métabolismes bactériens, mycosiques et des plantes, tandis que les flavonoïdes sont produits uniquement par les champignons et les plantes [16].

Les flavonoïdes ont une structure chimique de type C6-C3-C6, avec 2 cycles aromatiques (benzène A et B) liés par une chaîne de 3 carbones cyclisée autour d'un atome d'oxygène. Ce sont des dérivés biosynthétiques issus de l'union entre un précurseur aromatique et un précurseur aliphatique.

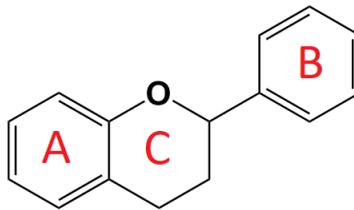


Figure 7 : Structure des flavonoïdes, d'après Torrens-Mas et al. [15]

Ils sont divisés en 7 sous-classes. Cette sous-classification est basée sur la position d'attache des cycles B et C, ainsi que sur le degré de saturation, l'oxydation et l'hydroxylation du cycle C [15].

### 2.3.1.1 - Les isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes appartiennent à une sous-famille des *Fabaceae* : les *Papilionoideae*.

Ils sont divisés en 2 groupes majeurs [15] :

### 2.3.1.1.1 - Les isoflavones

Les isoflavones constituent le plus large groupe d'isoflavonoïdes naturels, avec 364 aglycones [16].

Ce sont des composés dérivés du métabolisme des plantes. Leur structure consiste en un squelette 3-phenylchromane [15].

Les isoflavones ont une forte similarité de structure avec les stéroïdes œstrogéniques. Par exemple, la distance entre les deux groupes aromatiques hydroxyles, dans le noyau des isoflavones, est presque identique à la distance entre les groupes hydroxy C3 et C17 de l'œstradiol. La présence de l'hydroxyle phénolique est un site prérequis pour l'activité œstrogénique [16].

Ils diffèrent structurellement des autres isoflavonoïdes par la présence d'un cycle phényl B attaché à la position 3 plutôt qu'à la position 2 de l'hétérocycle. Ils se différencient également par leurs nombreuses variations structurelles et la grande fréquence de substitution isoprénoïde.

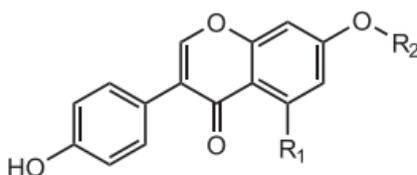
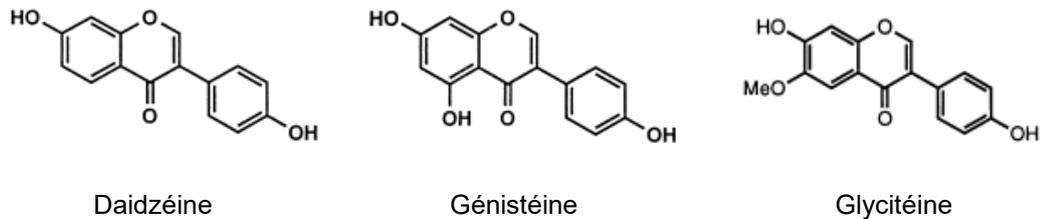


Figure 8 : Structure chimique des isoflavones, d'après Rietjens et al. [9]

#### 2.3.1.1.1.1 - Les principaux isoflavones retrouvés dans l'alimentation

Trois isoflavones sont retrouvés principalement dans l'alimentation, notamment dans le soja (*Glycine max L.*) :

- La daidzéine
- La génistéine
- La glycitéine.



*Figure 9 : Structure chimique des isoflavones, d'après Mazur, Adlercreutz et al. [10], [16]*

Chacun d'eux se présente sous 4 formes chimiques différentes [8]:

- Les formes non conjuguées (aglycones) sont retrouvées en plus grande quantité dans les produits à base de soja fermenté, comme le tempeh. Ils sont le résultat d'une hydrolyse enzymatique durant la fermentation. Ce sont :
  - La Daidzine
  - La Génistéine : dérivée biosynthétiquement par une migration aryl depuis un précurseur chalcone.
  - La Glycitéine
- Les formes glucoside sont retrouvées en plus grande quantité dans les produits à base de soja non fermenté, comme le tofu. Ce sont :
  - La Daidzine
  - La Génistéine
  - La Glycitéine
- Les formes acétylglucoside :
  - La 6''-O-acétyldaidzine : résultat de la transformation des malonyl isoflavones en leur forme acétyle par un traitement par la chaleur, au cours de la transformation par extrusion. Cette molécule est retrouvée

dans les protéines végétales texturées ou protéines de soja texturées (PVT).

- La 6''-O-acétylgénistine : résultat de la transformation des malonyl isoflavones en leur forme acétyle par un traitement par la chaleur, au cours de la transformation par extrusion. Cette molécule est retrouvée dans les PVT.
  - La Formononétine : 4'méthyl-éther de la daidzéine, retrouvée dans le trèfle.
  - La Biochanine A : 4'méthyl-éther de la génistéine, retrouvée dans le trèfle.
- Les formes malonylglucoside
    - La 6''-O-malonyldaidzine : l'un des principaux isomères contenus dans les farines de soja peu transformées.
    - La 6''-O-malonylgénistine : l'un des principaux isomères contenus dans les farines de soja peu transformées [8].

La consommation quotidienne d'isoflavones est estimée entre 15 et 50 mg/jour dans les pays asiatiques, contre moins de 2 mg/jour dans les pays industrialisés occidentaux. Exception faite pour les femmes ménopausées consommant des préparations à base de soja, en alternative aux thérapies hormonales substitutives. Ces produits apportent entre 20 et 80 mg d'isoflavones/jour [17].

Les résultats de l'étude de Hutchins *et al.* [18] suggèrent que les isoflavones aglycones présents dans les produits fermentés auraient une meilleure biodisponibilité que leurs glycosides. L'excrétion urinaire d'isoflavones était similaire

chez les 17 sujets mâles consommant, pendant 9 jours, soit 112 g de soja tempeh fermenté, soit 125 g de pousses de soja non fermentées.

Cependant, les fractions de daidzéine et de génistéine initiales étaient retrouvées de manière plus élevée dans les urines des sujets consommant le tempeh que de ceux consommant les produits à base de soja non fermenté [18].

### 2.3.1.1.1.2 - Métabolisme des isoflavones

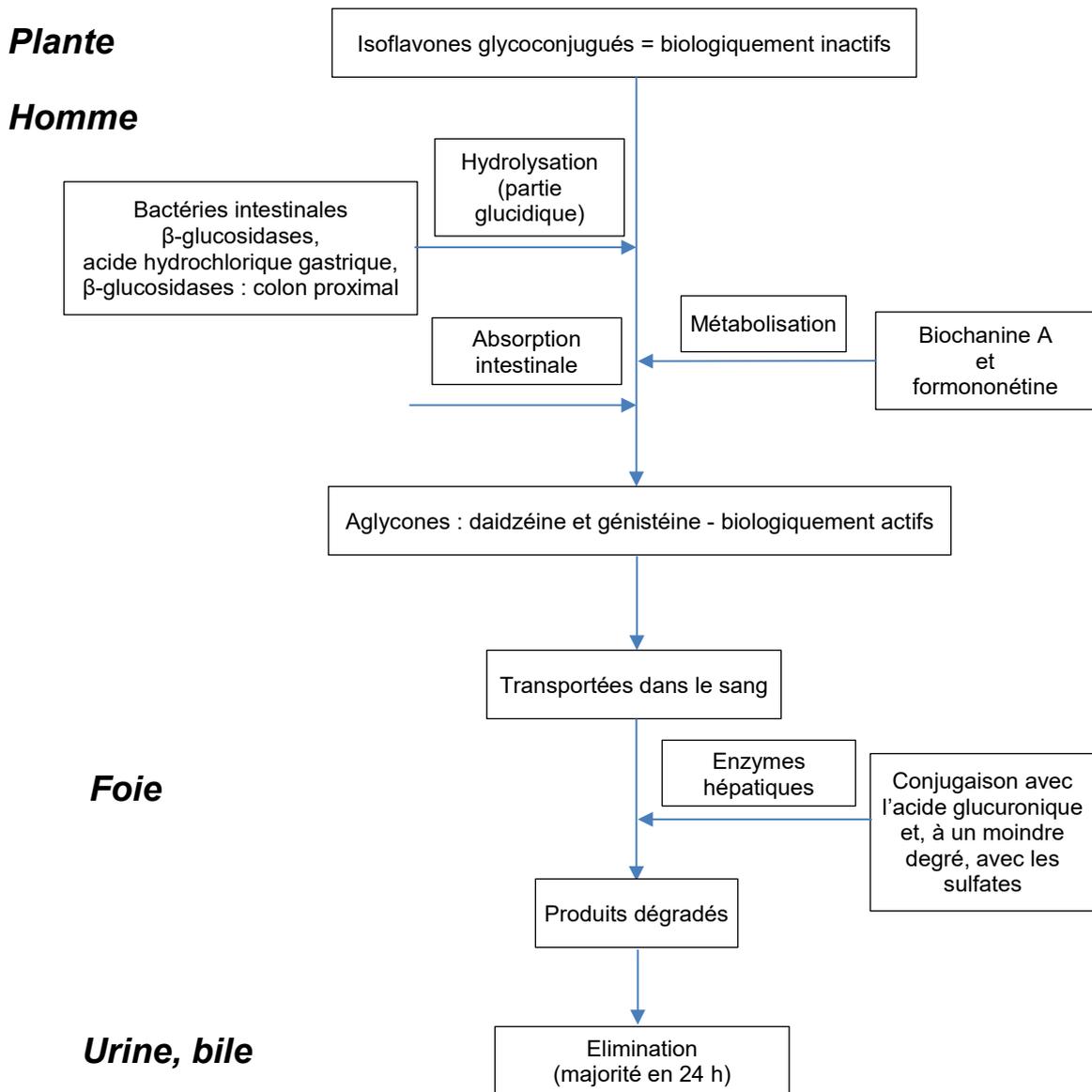
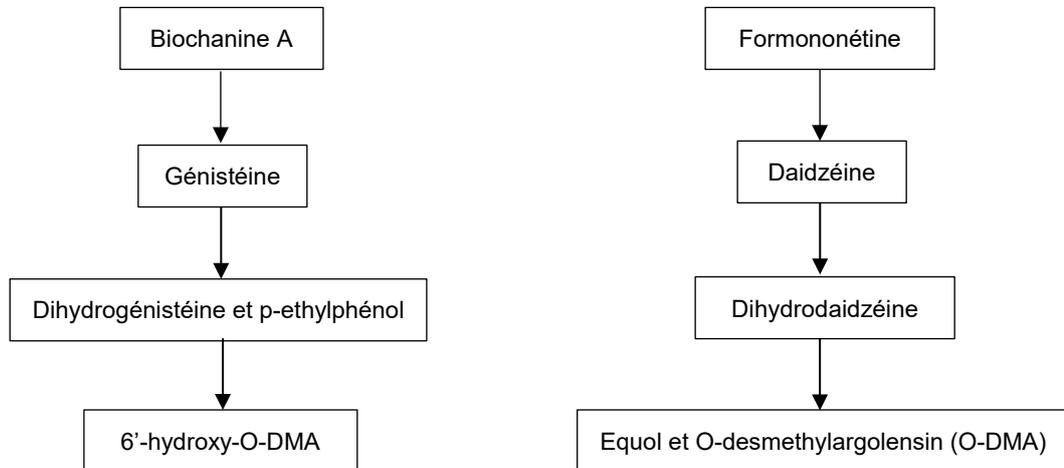


Figure 10 : Métabolisme des isoflavones chez l'humain, d'après Pilšáková et al. et Kurzer et Xu [7], [8]

Les isoflavones sont présents dans les plantes sous la forme glycoconjuguée inactive. Après ingestion par l'Homme, ils subissent tout d'abord une hydrolyse de leur partie glucidique par les bactéries intestinales  $\beta$ -glucosidases, l'acide hydrochlorique gastrique et les  $\beta$ -glucosidases au niveau du colon proximal. La biochanine A et la formononétine peuvent également être métabolisées. C'est sous cette forme aglycone active que les isoflavones peuvent ensuite être absorbés au niveau intestinal.

Les composés aglycones sont ensuite transportés dans le sang. Ils sont par la suite métabolisés au niveau hépatique par les enzymes de phase II. Cette étape aboutit à la conjugaison des composés aglycones avec l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, avec les sulfates. Ces produits dégradés peuvent alors être éliminés par les urines et la bile, pour la majorité en 24 h [7], [8].



*Figure 11 : Relation entre les différents isoflavones au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8]*

Environ un tiers de la population serait capable de convertir la daidzéine en équol, via le dihydroéquol, conduisant à des quantités en équol détectables dans les urines [19]. Cette conversion semble dépendre, pour partie, de la microflore gastro-intestinale endogène. Le régime alimentaire pourrait également interagir avec ce

métabolisme : un régime riche en graisse semble diminuer la capacité de la flore microbienne à synthétiser l'équol, selon Rowland *et al.* [20]. Un milieu riche en carbohydrates, composés responsables d'une augmentation de la fermentation intestinale, entraîne une biotransformation plus importante des phyto-œstrogènes. Cela augmente de manière conséquente la formation d'équol.[13] La capacité à synthétiser l'équol pourrait également être liée à l'origine ethnique. Alors que les études menées sur des populations européennes et américaines trouvent entre 30 % et 35 % de sujets producteurs d'équol [21], [22], les recherches menées sur des populations japonaises et coréennes enregistrent plutôt entre 46 et 59 % de producteurs d'équol [23], [24].

Tous les rats de laboratoire sont, en revanche, capables de convertir la daidzéine en équol, ce qui pourrait aider à expliquer la différence d'effets des phyto-œstrogènes, observée entre les rats et les humains.

Les sujets excréteurs d'équol ont un profil hormonal qui serait lié à un risque plus faible de cancer du sein que les non-excréteurs [19].

Le pic de concentration sérique en isoflavones est atteint entre 2 et 8 h après consommation [7].

La demi-vie de la daidzéine et de la génistéine, mesurée à partir des courbes d'apparition et de disparition plasmatique, est de 7,9 h chez les adultes. Le pic de concentration est atteint entre 6 et 8 h après l'administration des composés purs.

La pharmacocinétique des phyto-œstrogènes contraste avec les xéno-œstrogènes environnementaux, dont la longue demi-vie entraîne une bioaccumulation et une persistance dans les tissus lipidiques pendant des années [13].

Les glucuronides sont les métabolites prédominants retrouvés dans le plasma (environ 75 %), suivis par les sulfates (24 %) et les aglycones (< 1%).

La nature hydrophilique de ces métabolites glucuronides circulants retarde leur assimilation cellulaire, si tant est qu'il existe des mécanismes de capture et/ou d'hydrolyse de ces conjugués. De plus, il n'est pas certain que ces glucuronides soient biologiquement actifs.

Plusieurs études ont suggéré que ces glucuronides seraient des précurseurs des aglycones bioactifs et seraient bioactivés dans les tissus cibles [25].

#### *2.3.1.1.1.3 - Interactions avec le métabolisme des hormones stéroïdiennes*

Les isoflavones peuvent être en interaction avec le métabolisme des hormones stéroïdiennes par des mécanismes qui ne sont pas encore entièrement élucidés. Parmi ceux-ci, on retrouve une inhibition de 5 $\alpha$ -réductase, enzyme qui catalyse la conversion de la testostérone en 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone, et une inhibition de l'aromatase P450, enzyme qui médie la conversion de la testostérone en estradiol. Il a cependant été montré qu'une faible concentration en isoflavones inhibe l'activité de l'aromatase, tandis qu'une forte concentration en isoflavones augmente l'activité de l'aromatase. Les isoflavones peuvent également se lier à la sex hormon binding globulin (SHBG) et entraîner la stimulation de sa synthèse [7].

#### *2.3.1.1.2 - Les coumestanes*

La structure de base des phyto-œstrogènes coumarines est le benzo- $\alpha$ -pyrone. Ce groupe contient notamment le coumestrol, le psoralène, l'isopsoralène, l'osthole, l'impératorine [26].

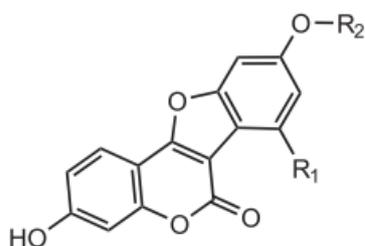


Figure 12 : Structure chimique des coumestanes, d'après Rietjens et al. [9]

Les coumestanes ont une structure 1-benzoxolo(3,2-c)chromen-6-one, formée par un benzoxole fusionné avec un chromen-2-one.

L'un des coumestanes les plus étudiés est le coumestrol. Il a la capacité de se lier aux ERs avec une affinité similaire à l'estradiol, affectant la cascade de signalisation œstrogénique. Sa structure chimique lui confère également la capacité à inhiber l'aromatase et la 3 $\alpha$ -hydroxystéroïde déshydrogénase [15].

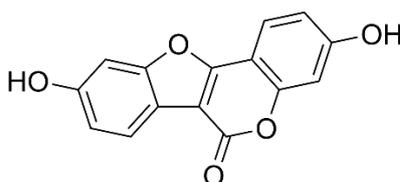


Figure 13 : Structure chimique du coumestrol, d'après Mazur et al. [10]

Malgré un large nombre de coumestanes isolés dans les plantes, seul le coumestrol et le 4'méthoxycoumestrol auraient un effet utéro-tropique :

Ils sont retrouvés notamment dans la luzerne (*Medicago sativa*) et le trèfle blanc (*Trifolium repens* L.) [8].

### 2.3.1.2 - Les flavones

Les flavones sont des composés ayant une double liaison entre les carbones C2 et C3. La position C3 n'a pas de substitution et la position C4 est oxydée.

La lutéoline et l'apigénine sont les principaux membres de ce groupe. La lutéoline est un inhibiteur puissant de la xanthine oxydase. L'apigénine est considérée

comme protégeant les cellules contre les dommages oxydatifs en favorisant la fonction mitochondriale [15].

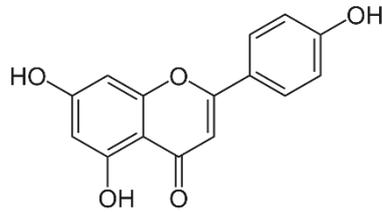


Figure 14 : Structure chimique de l'épigénine, d'après Torrens-Mas et al. [15]

### 2.3.1.3 - Les flavonols

Les flavonols sont caractérisés par un squelette hydroxyflavone. Ils sont classés en fonction de la position de leur groupe phénolique.

La quercétine et le kaempférol sont les flavonols prédominants dans les plantes [15].

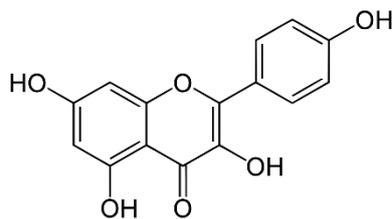


Figure 15 : Structure chimique du kaempférol, d'après Torrens-Mas et al. [15]

### 2.3.1.4 - Les catéchines

Les catéchines ou flavanols sont principalement rencontrés dans le thé, le vinaigre, la pêche et les fruits à pépin.

L'épicatéchine est un polyphénol abondant dans la fève de cacao, et semble être responsable des effets bénéfiques du cacao.

Une autre catéchine identifiée est l'épigallocatechine galate. Elle est formée de l'ester de l'épigallocatechine et de l'acide gallique et se retrouve dans le thé vert [15].

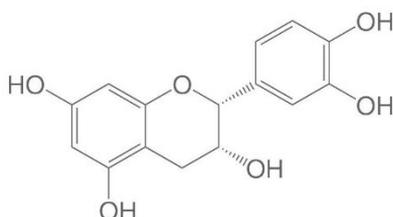


Figure 16 : Structure chimique de l'épicatéchine, d'après Torrens-Mas et al. [15]

### 2.3.1.5 - Les flavanones

La structure des flavanones diffère des flavones par la saturation de leur cycle C, avec une double liaison saturée entre les positions 2 et 3.

La naringénine est la flavanone la plus étudiée. Il contribue à limiter la peroxydation des lipides et la carbonylation des protéines par une augmentation des défenses anti-oxydantes [15].

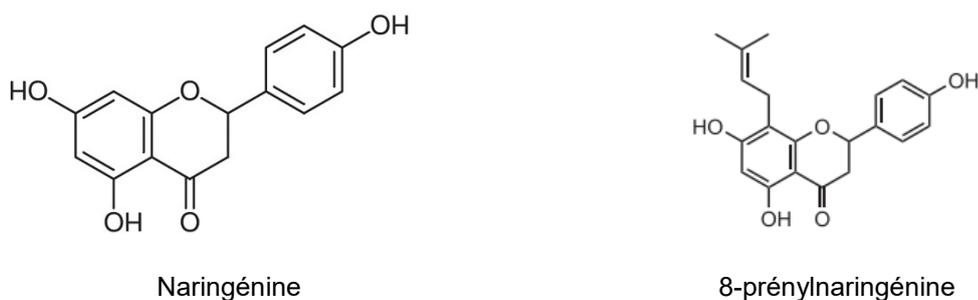


Figure 17 : Structure chimique de la naringénine et de la 8-prénylnaringénine, d'après Torrens-Mas et al. et Rietjens et al. [9], [15]

Plusieurs flavanones sont retrouvées dans le houblon (*Humulus lupulus L.*) et la bière. En effet, les extraits de houblon ajoutés à la bière durant la production, éléments responsables de la saveur et de l'amertume, sont riches en prénylflavonoïdes. Les principaux composés retrouvés sont l'isoxanthohumol, formé à partir du chalcone xanthohumol durant le processus de brassage, et la 8-

prénylnaringénine, qui est formée de façon non-enzymatique durant le séchage, le stockage du houblon puis lors de son extraction, et de manière enzymatique par déméthylation de l'isoxanthohumol [27].

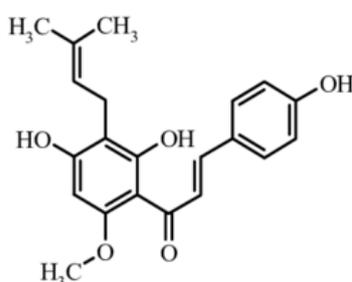
La 6- prénylnaringénine et la 6- géranylnaringénine peuvent également y être retrouvées [9].

La 8-prénylnaringénine a été identifiée comme le phyto-œstrogène le plus puissant. Elle est capable de se lier aux ERs ainsi que d'inhiber l'aromatase [15].

### 2.3.1.6 - Les chalcones

Les chalcones ont un squelette 1,3-diaryl-propen-1-one, nommé chalconoïde.

Le chalcone le plus connu est le xanthohumol, présent dans le houblon [15]. Il représente environ à 0,1-1 % du poids sec de l'extrait de houblon [27].



*Figure 18 : Structure chimique du xanthohumol, d'après Torrens-Mas et al. [15]*

### 2.3.1.7 - Les anthocyanines

Les anthocyanines sont les flavonoïdes les plus abondants dans les fruits et légumes.

Elles sont formés par le cation flavylum (2-phenylbenzopyrilium), qui se lie aux groupes hydroxyle (-OH) et/ou méthoxyle (-OCH<sub>3</sub>).

Les principales anthocyanines retrouvées dans les fruits et légumes sont la pélaronidine, la cyanidine, la delphinidine, la pétauinidine, la péonidine et la malvidine [15].

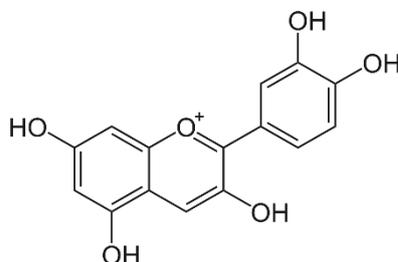


Figure 19 : Structure chimique de la cyanidine, d'après Torrens-Mas et al. [15]

### 2.3.2 - Les lignanes

Les lignanes sont des composés 2,3-dibenzylbutane [16]. Leur structure chimique est composée de deux groupes phénylpropane reliés par une liaison  $\beta$ - $\beta'$ , qui est formée par une liaison C-C entre les atomes centraux de leurs chaînes latérales [15].

Les lignanes sont des constituants de bon nombre de plantes, formant les éléments constitutifs de la lignine des parois cellulaires [16].

On retrouve deux catégories de lignanes :

- Les lignanes de plantes : sécoisolaricirésinol (SECO) et matairesinol (MAT)
- Les lignanes de mammifères : entérodiol et entérolactone [8]

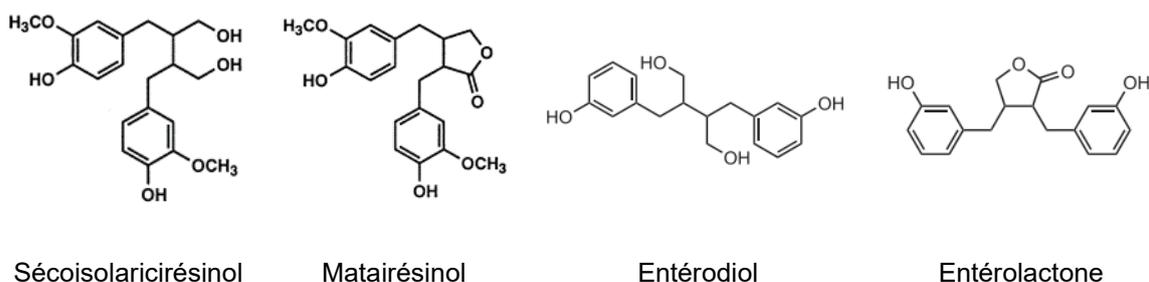


Figure 20 : Structure chimique des lignanes, d'après Mazur et al. et Rietjens et al. [9], [10]

### 2.3.2.1 - Métabolisme des lignanes

La flore bactérienne est responsable de la métabolisation des lignanes et de la production d'entérodiol et d'entérolactone à partir des lignanes de plantes [15].

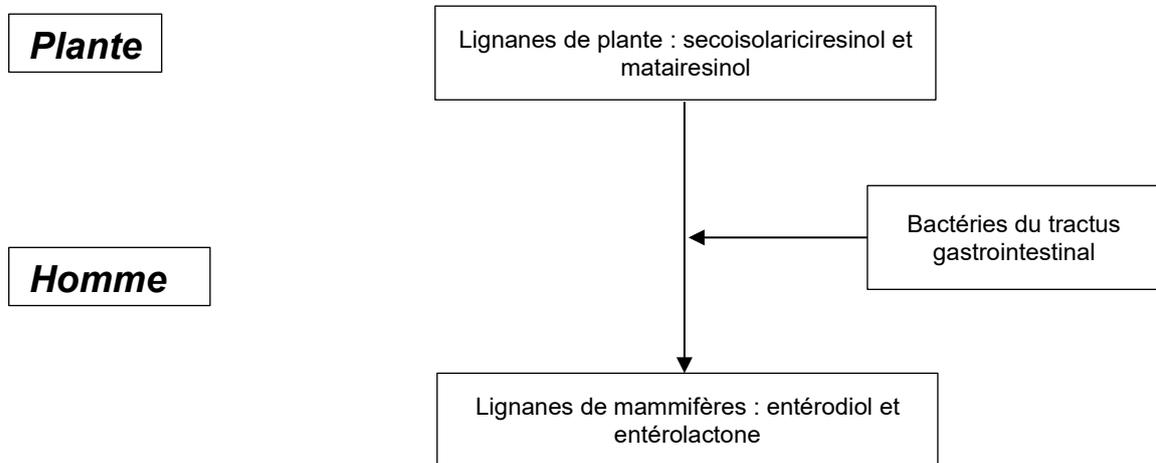


Figure 21 : Métabolisme des lignanes chez l'humain, d'après Torrens-Mas et al.[15]

Après ingestion, le secoisolaricirésinol diglucoside est métabolisé par hydrolyse, déhydroxylation et déméthylation en entérodiol par les bactéries du colon. L'entérodiol est ensuite oxydé en entérolactone [8].

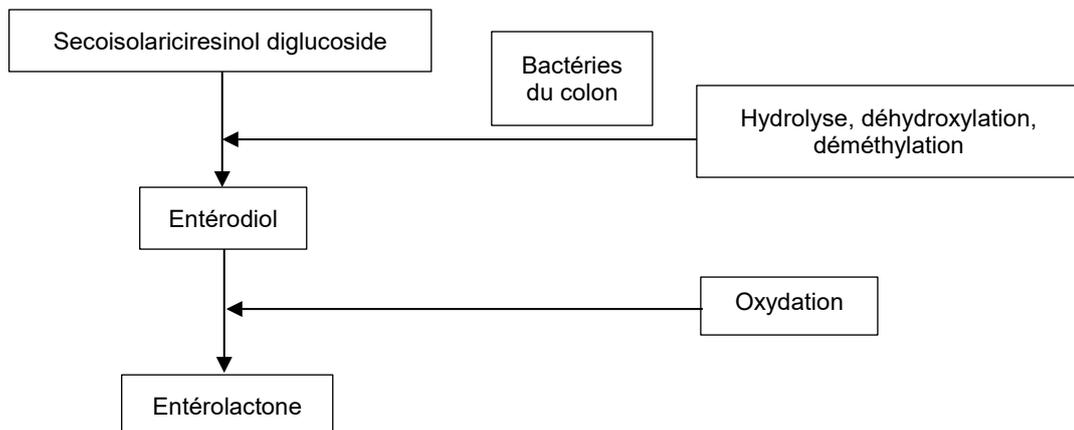


Figure 22 : Relation entre les différents lignanes à partir du secoisolaricirésinol au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8]

Le matairesinol végétal est métabolisé par déhydroxylation et déméthylation en entérolactone par les bactéries du colon [8].

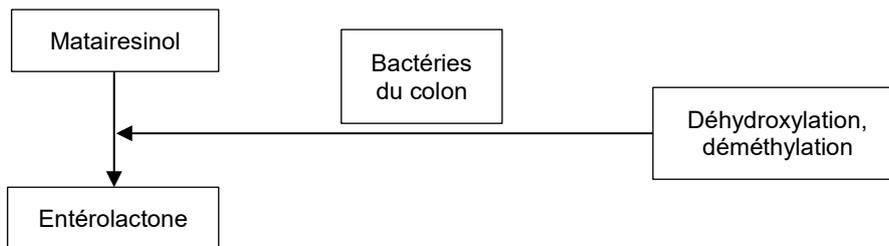


Figure 23 : Relation entre les différents lignanes à partir du matairesinol au cours de la métabolisation chez l'humain, d'après Kurzer and Zu [8]

### 2.3.3 - Les stilbènes

Le groupe des stilbènes est un groupe de phyto-œstrogènes possédant une structure polyphénolique comportant un noyau 1,2- diphenyléthylène [15].

Le principal stilbène est le resvératrol. Il est constitué de deux cycles phénoliques connectés par une double liaison styrène. Il peut être retrouvé sous la forme trans- ou cis-, l'isoforme trans- étant la plus répandue. Seul l'isomère trans- a montré une activité œstrogénique [15], [19].

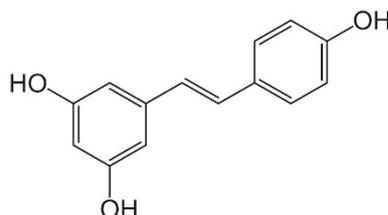


Figure 24 : Structure chimique du resvératrol, d'après Torrens-Mas[15]

Le resvératrol est biosynthétisé uniquement dans la peau du raisin. C'est pourquoi il est retrouvé à l'état de traces dans le vin blanc, alors que de grandes quantités sont retrouvées dans le vin rouge, qui est fermenté avec la peau.

### 2.3.4 - Les alcaloïdes érythroïdine

Plus récemment, les alcaloïdes érythroïdine ont été identifiés. Ils sont retrouvés dans l'Immortelle jaune (*Erythrina poeppigiana* (Walp.)), une plante appartenant à l'espèce *Erythrina*, utilisée dans la médecine traditionnelle en Amérique du Sud, en

Afrique et en Asie, pour le traitement de différents troubles et complications, dont les troubles liés aux hormones.

Quatre composés ont été isolés à partir de la plante et étudiés : l' $\alpha$ -érythroïdine, la  $\beta$ -érythroïdine, la 8-oxo- $\alpha$ -érythroïdine et la 8-oxo- $\beta$ -érythroïdine [28].

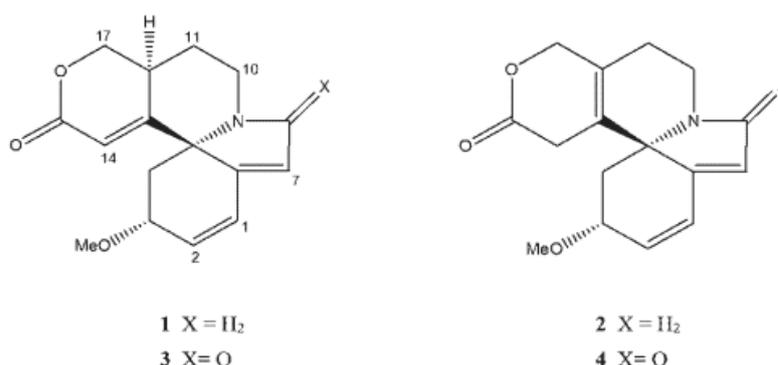


Figure 25 : Structure chimique des alcaloïdes érythroïdine :  $\alpha$ -érythroïdine (1),  $\beta$ -érythroïdine (2), 8-oxo- $\alpha$ -érythroïdine (3) et 8-oxo- $\beta$ -érythroïdine (4), d'après Djogue et al. [28]

Les études d'affinité mettent en évidence une affinité de liaison relative pour les récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ , uniquement pour l' $\alpha$ -érythroïdine et la  $\beta$ -érythroïdine.

Le test du gène rapporteur met en évidence une activité œstrogénique significative à partir de 10 nM pour l' $\alpha$ -érythroïdine et à partir de 1  $\mu$ M pour la  $\beta$ -érythroïdine.

La 8-oxo- $\alpha$ -érythroïdine et la 8-oxo- $\beta$ -érythroïdine n'induisent aucune activité œstrogénique significative [28].

## 2.4 - Biosynthèse des phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes sont synthétisés par la voie des phénylpropanoïdes. Tous les phénylpropanoïdes, dont les phyto-œstrogènes, sont des métabolites secondaires des plantes, dérivés de l'acide cinnamique [29].

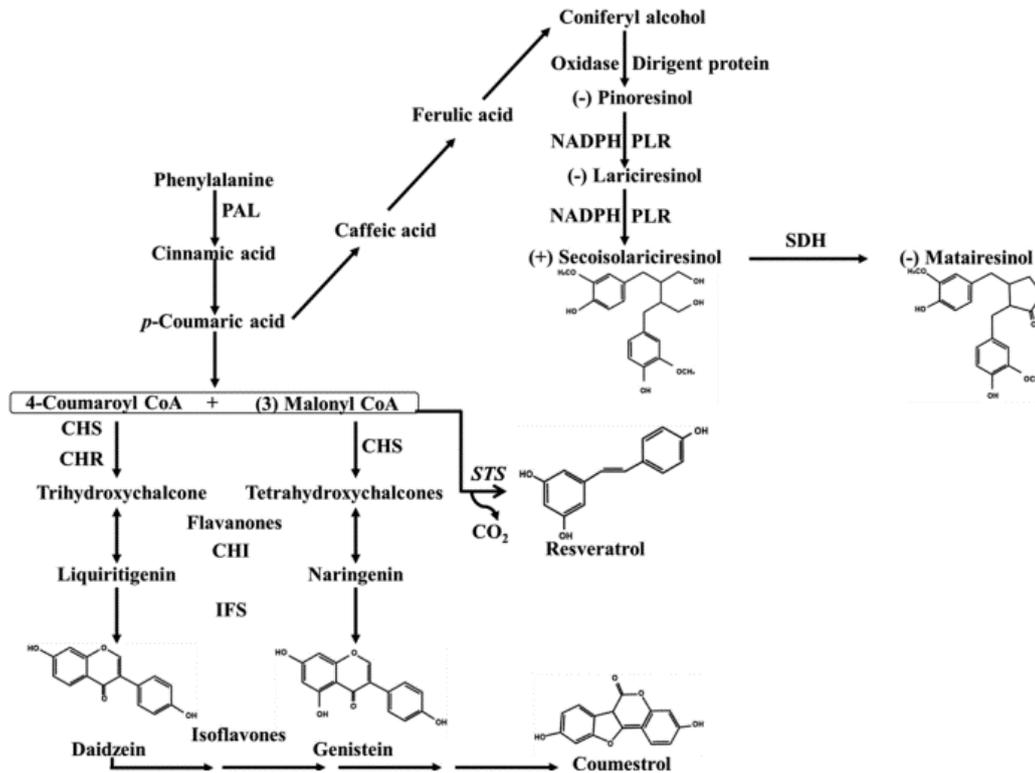


Figure 26 : Biosynthèse des phyto-œstrogènes : voie des phénylpropanoïdes, d'après Basu et Maier [29]. CHI, chalcone isomérase ; CHR, chalcone réductase ; CHS, chalcone synthase ; IFS, isoflavone synthase ; PAL, phénylalanine ammonia lyase ; PLR, pinoresinol/lariciresinol réductase ; SDH, sécoisolaricirésinol déshydrogénase ; STS, stilbène synthase.

L'acide cinnamique est synthétisé à partir de la phénylalanine par la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), dans une réaction de déamination de la phénylalanine.

La biosynthèse des isoflavones est ensuite initiée à partir du précurseur chalcone, qui est formé par la condensation « tête-bêche » du 4-coumarol CoA et de 3 molécules de malonyl-CoA, dans une réaction catalysée par la chalcone synthase (CHS). Cette réaction est suivie des réactions d'addition, de condensation et de cyclisation par la CHS, menant à la formation d'un tétrahydrochalcone.

Le trihydroxychalcone, second substrat de la synthèse des isoflavones, est produit par la chalcone réductase (CHR). La chalcone isomérase (CHI) catalyse la conversion du tétrahydrochalcone et du trihydroxychalcone respectivement en flavanone naringénine et liquiritigénine.

Les premiers isoflavones sont synthétisés par l'élimination d'un radical hydrogène en C3, suivi par la migration du cycle B de la position C2 à C3. Cela induit l'hydroxylation du radical C2 de la naringénine et de la liquiritigénine respectivement en génistéine et daidzéine. Cette réaction nécessite un ADPH réduit et de l'oxygène moléculaire. Elle est catalysée par l'isoflavone synthase, une enzyme microsomiale CYP 450.

Tous les autres isoflavones sont dérivés du squelette basique des isoflavones.

Le coumestrol est quant à lui dérivé de la daidzéine.

Les stilbènes sont produits par la stilbène synthase. Elle catalyse la réaction de condensation du 4-coumaroyl-CoA et de 3 molécules de malonyl-CoA par addition séquentielle d'unités acétate via le malonyl-CoA, dans la formation du resvératrol.

La biosynthèse des lignanes est initiée par la partition différentielle du monolignol, une unité phénylpropanol. Les monolignols sont reliés pour former les lignanes, une vaste classe d'oligomères dimériques phénylpropanoïdes. Formés le plus souvent par l'alcool coniferyl, les sous-unités lignines forment le lignane pinosérol, dans une réaction catalysée par la protéine dirigeante pinorésinol. Le pinorésinol sert ensuite en tant que précurseur du SECO et du MAT [29].

## **2.5 - Comparaison aux œstrogènes**

Le site de liaison à l'hormone des récepteurs aux œstrogènes est assez large pour accepter des molécules de structure proche. Mais les effets qui en résultent ne sont pas obligatoirement identiques à ceux de l'estradiol [5].

L'absence de région spécifique lipophile sur les phyto-œstrogènes peut notamment altérer la liaison aux récepteurs aux œstrogènes [13].

Les effets des isoflavones peuvent approcher ceux du 17 $\beta$ -estradiol à son niveau physiologique [7].

Mais les effets des isoflavones dépendent du niveau d'œstradiol endogène, puisqu'il existe une compétition :

- Quand il y a une concentration élevée d'œstrogènes endogènes, les isoflavones peuvent empêcher la pleine activité des œstrogènes, en occupant une partie des récepteurs aux œstrogènes.
- Quand il y a un faible niveau d'activité d'œstrogènes endogènes, l'activité œstrogénique des isoflavones devient plus importante [7], [8].

Contrairement aux œstrogènes, les isoflavones possèdent une affinité plus importante pour les ER $\beta$  que pour les ER $\alpha$ . Ils peuvent également interagir avec le métabolisme d'autres hormones comme, par exemple, les hormones thyroïdiennes [7].

Les phyto-œstrogènes ont aussi des effets non médiés par les ERs, tels que par exemple l'activation des récepteurs sérotoninergiques, les récepteurs IGF-1, la liaison aux radicaux libres, l'induction de la méthylation de l'ADN, les effets sur la tyrosine kinase, l'AMPc/protéine kinase A, la GMPc/NO, la Phosphatidylinositol-3-kinase/Akt, les MAP kinases, les facteurs de transcription NF $\kappa$ B, l'activité de la topoisomérase de l'ADN, la modification de l'histone, ainsi que d'autres régulations intracellulaires du cycle cellulaire et de l'apoptose. Mais ces voies sont souvent difficiles à discriminer du fait des multiples voies de signalisation [14].

## 2.6 - Comparaison des affinités de liaison à ER $\alpha$ et ER $\beta$ des différents phyto-œstrogènes

Morito *et al.* ont étudié les affinités pour les récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$  de plusieurs phyto-œstrogènes : la daidzéine, la glycitéine, la génistéine, la daidzine, la glycitine et la génistine.

Les résultats ont montré que les formes glycosides ont une affinité plus faible pour les récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$  que les formes aglycones. Tandis que ces dernières ont une affinité généralement plus importante pour ER $\beta$  que pour ER $\alpha$  [30].

Wang *et al.* ont étudié les phyto-œstrogènes coumarines. Les résultats montrent que l'affinité des phyto-œstrogènes coumarines pour les ER $\alpha$  et ER $\beta$  est généralement plus faible que celle du 17 $\beta$ -estradiol. L'affinité du coumestrol et du 4-méthoxycoumestrol pour les récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$  est plus élevée que l'affinité du psoralène et de l'isopsoralène. En étudiant plus précisément les liaisons, il apparaît que les liaisons hydrogène et les acides aminés liés sont plus nombreux au niveau des complexes formés entre les récepteurs ER et le coumestrol ou le 4-méthoxycoumestrol que pour les complexes formés avec les récepteurs ER et le psoralène ou l'isopsoralène.

Les systèmes formés avec les récepteurs ER $\beta$  sont généralement plus stables que les systèmes formés avec ER $\alpha$  [26].

Le coumestrol a une plus grande affinité pour les récepteurs aux œstrogènes que la génistéine. Cela est cohérent avec le modèle de la liaison au récepteur qui semble dépendre du groupement phénolique en position 4' des isoflavones et en position 12' des coumestanes [16].

## 2.7 - Comparaison des activités agonistes et antagonistes des différents phyto-œstrogènes via ER $\alpha$ et ER $\beta$

### 2.7.1 - Activité agoniste des phyto-œstrogènes via ER $\alpha$ et ER $\beta$

Takeuchi *et al.* ont comparé les activités agonistes et antagonistes des différents phyto-œstrogènes via les récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Ils ont pour cela utilisé des cellules CHO-K1 transfectées avec des vecteurs d'expression pour les récepteurs aux hormones humaines avec un plasmide rapporteur [31].

Compound	Chemical group	ER $\alpha$			ER $\beta$			REC <sub>20</sub> ratio (ER $\alpha$ /ER $\beta$ )
		REC <sub>20</sub> <sup>a)</sup> (M)	% Activity relative to E <sub>2</sub>	Rank order	REC <sub>20</sub> <sup>a)</sup> (M)	% Activity relative to E <sub>2</sub>	Rank order	
E <sub>2</sub>		2.5×10 <sup>-12</sup>	100		5.3×10 <sup>-12</sup>	100		0.47
Coumestrol	Coumestan	4.5×10 <sup>-10</sup>	0.56	1	2.4×10 <sup>-10</sup>	2.2	2	1.8
Genistein	Isoflavone	2.3×10 <sup>-9</sup>	0.11	2	1.0×10 <sup>-10</sup>	5.1	1	23
Equol	Daidzein metabolite	4.6×10 <sup>-9</sup>	0.055	3	1.3×10 <sup>-9</sup>	0.40	3	3.4
O-DMA <sup>b)</sup>	Daidzein metabolite	2.4×10 <sup>-8</sup>	0.010	4	1.8×10 <sup>-8</sup>	0.029	5	1.3
Daidzein	Isoflavone	2.4×10 <sup>-8</sup>	0.010	5	2.1×10 <sup>-9</sup>	0.25	4	12
Biochanin A	Isoflavone	2.1×10 <sup>-7</sup>	0.0012	6	2.6×10 <sup>-8</sup>	0.020	6	8.2
Formononetin	Isoflavone	2.6×10 <sup>-7</sup>	0.00097	7	3.0×10 <sup>-7</sup>	0.0017	11	0.86
Phloretin	Others	3.1×10 <sup>-7</sup>	0.00080	8	2.2×10 <sup>-7</sup>	0.0024	10	1.4
Glycitein	Isoflavone	5.9×10 <sup>-7</sup>	0.00042	9	6.4×10 <sup>-8</sup>	0.0083	7	9.2
Apigenin	Flavone	7.4×10 <sup>-7</sup>	0.00034	10	1.0×10 <sup>-7</sup>	0.0051	8	7.1
3',4',7-THF <sup>c)</sup>	Daidzein metabolite	8.8×10 <sup>-7</sup>	0.00028	11	3.2×10 <sup>-7</sup>	0.0017	12	2.8
(±)-Naringenin	Flavanone	9.9×10 <sup>-7</sup>	0.00025	12	1.2×10 <sup>-7</sup>	0.0044	9	8.2
Enterolacton	Lignan metabolite	1.2×10 <sup>-6</sup>	0.00021	13	4.5×10 <sup>-7</sup>	0.0012	13	2.6
Hesperetin	Flavanone	1.3×10 <sup>-6</sup>	0.00019	14	7.8×10 <sup>-7</sup>	0.00068	16	1.7
Luteolin	Flavone	1.7×10 <sup>-6</sup>	0.00014	15	5.9×10 <sup>-7</sup>	0.00090	15	3.0
Kaempferol	Flavonol	3.5×10 <sup>-6</sup>	0.000071	16	5.8×10 <sup>-7</sup>	0.00091	14	6.0
Chrysin	Flavone	5.3×10 <sup>-6</sup>	0.000048	17	3.0×10 <sup>-6</sup>	0.00018	18	1.8
Enterodiol	Lignan metabolite	7.2×10 <sup>-6</sup>	0.000035	18	3.5×10 <sup>-6</sup>	0.00015	19	2.0
Quercetin	Flavonol	>1.0×10 <sup>-5</sup>	<0.0000025		2.3×10 <sup>-6</sup>	0.00023	17	>4.3
Resveratrol	Others	>1.0×10 <sup>-5</sup>	<0.0000025		4.0×10 <sup>-6</sup>	0.00013	20	>2.5

a) Twenty percent relative effective concentration; the concentration of the test compound showing 20% of the agonistic activity of 10<sup>-9</sup> M. b) O-Desmethylangolensin. c) 3',4',7-Trihydroxyisoflavone.

**Tableau 2 : Comparaison des activités agonistes ER $\alpha$  et ER $\beta$  des différents phyto-œstrogènes et métabolites montrant une activité œstrogénique, d'après Takeuchi *et al.*[31]. a) Concentration efficace relative à 20% (REC<sub>20</sub>), soit la concentration du composé testé montrant 20% de l'activité agoniste de 10<sup>-9</sup> M ; b) O-Desméthylangiolensine ; c) 3',4',7-Trihydroxyisoflavone**

L'œstradiol est utilisé comme agoniste de référence. La concentration de chaque composé, équivalente à 20% de la réponse maximale de E<sub>2</sub>, est exprimée comme la valeur de la concentration efficace relative à 20 % (REC<sub>20</sub>).

Les résultats pour l'activité antagoniste du composé sont exprimés en fonction de la valeur de concentration inhibitrice relative à 20 % (RIC<sub>20</sub>).

Quand l'activité agoniste ou antagoniste est supérieure à la valeur de REC<sub>20</sub> ou de RIC<sub>20</sub>, il est estimé que le phytochimique est positif pour une activité agoniste ou antagoniste sur les récepteurs hormonaux nucléaires.

Le coumestrol, la génistéine, l'equol, l'O-Desméthylangolensine et la daidzéine sont les 5 phyto-œstrogènes étudiés qui présentent l'activité agoniste la plus importante pour les récepteurs ER.

La position des groupes 7 et 4' sur les isoflavonoïdes et la présence d'une double liaison entre les carbones 2 et 3 des flavonoïdes sont importantes pour l'activité agoniste ER $\alpha$ / $\beta$ .

L'existence d'un groupe hydroxyle en position 3 des flavonoïdes a été suspectée de diminuer l'activité agoniste à la fois de ER $\alpha$  et ER $\beta$ .

Les résultats suggèrent que la substitution du groupe hydroxyle en position 3' sur les isoflavones pourrait diminuer l'activité agoniste à la fois via ER $\alpha$  et ER $\beta$ .

Les lignanes et leurs métabolites ont montré seulement une faible activité œstrogénique. L'hydrolyse du cycle entérolactone, qui est un métabolite du matairésinol, semble entraîner une diminution de l'activité agoniste à la fois via ER $\alpha$  et ER $\beta$ , en se basant sur une comparaison avec l'entérodol, un métabolite du sécoisolaricirésinol.

Dans cette étude, les phyto-œstrogènes ont présenté un potentiel d'activité agoniste plus important pour ER $\beta$  que pour ER $\alpha$ , excepté pour la formononétine. En particulier, la génistéine et la daidzéine induisent une activité œstrogénique via ER $\beta$  respectivement à des concentrations 23 et 12 fois plus faibles que via ER $\alpha$ .

Les structures chimiques des isoflavones peuvent être importantes pour la préférence ER $\beta$ , et ces composés ont couramment un groupe hydroxyle isolé en position 4', qui n'a pas de substituant, tel qu'un groupe hydroxyle ou méthoxy.

Une comparaison des structures de la daidzéine et la génistéine suggère que le groupe hydroxyle en position 5 peut diminuer la préférence pour ER $\beta$  [31].

La biochanine A, dérivé méthoxy de la génistéine, ne se lie pas au récepteur œstrogénique, mais elle a un effet œstrogénique *in vivo*.

La daidzéine a une plus grande affinité de liaison au récepteur œstrogénique que son dérivé méthoxy, la formononétine. La méthylation pourrait donc être le mécanisme à l'origine de la réduction du potentiel œstrogénique des isoflavones [16].

Finalement, 8 phyto-œstrogènes pour ER $\alpha$  et 14 phyto-œstrogènes pour ER $\beta$  sont des « super-agonistes ». Le mécanisme n'est pas clair. Il pourrait être dû au récepteur stimulé et/ou au renouvellement du facteur de co-activation par les phyto-œstrogènes, ou bien à une interaction différente entre l'ER et les phyto-œstrogènes en comparaison de l'interaction existant pour E<sub>2</sub> [31].

### **2.7.2 - Activité antagoniste des phyto-œstrogènes via ER $\alpha$ et ER $\beta$**

Bien qu'aucun des composés testés ne montre d'activité anti-œstrogénique dans l'essai ER $\alpha$ , une activité anti-œstrogénique est retrouvée pour la baicaléine via ER $\beta$  (RIC<sub>20</sub> : 8 x 10<sup>-16</sup> M). Ses activités anti-œstrogéniques via ER $\beta$  sont 1000 fois plus faibles que celle du tamoxifène (RIC<sub>20</sub> : 6 x 10<sup>-9</sup> M) [31].

## **2.8 - Les phyto-œstrogènes sont-ils des perturbateurs endocriniens ?**

### **2.8.1 - *Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?***

L'OMS définit un perturbateur endocrinien comme étant une « substance exogène ou un mélange de substances qui altère la(es) fonction(s) du système endocrinien et induit ainsi des effets néfastes sur un organisme intact, ou sa progéniture, ou les (sous-)populations. » [32]. Tandis qu'un perturbateur endocrinien potentiel est une « substance exogène ou un mélange de substances qui possède des propriétés pouvant être exprimées et mener à une perturbation endocrine sur un organisme intact, ou sa progéniture, ou les (sous-)populations. »

Cette définition est reprise par Santé Publique France [33].

Les perturbateurs endocriniens présentent des similitudes avec les hormones, en termes d'effets, tels que : une action sur les récepteurs hormonaux, une activité à de faibles doses, des effets spécifiques sur les tissus ainsi que sur certains stades de la vie. A la différence des hormones, ils peuvent avoir des capacités de bioaccumulation. De nombreuses substances peuvent répondre à cette définition comme, par exemple, le bisphénol A ou les dioxines [32].

### **2.8.2 - *Cas des phyto-œstrogènes***

Après une première évaluation limitée aux Polluants Organiques Persistants (POPs), l'OMS a élargi les perturbateurs endocriniens à d'autres composés chimiques moins persistants et ne présentant pas ou peu de bioaccumulation. De ce fait, les phyto-œstrogènes sont donc maintenant cités par l'OMS comme de potentiels perturbateurs endocriniens, parmi environ 800 autres substances [32]. Ils

sont en effet capables de se lier aux récepteurs aux œstrogènes et d'induire un effet ou une absence d'effet.

Cependant, dans l'avis rendu par l'ANSES en avril 2021, les phyto-œstrogènes ne figurent pas dans la liste des substances d'intérêt du fait de leur potentielle action endocrine [34].

Les phyto-œstrogènes, par leur interaction potentielle avec le système œstrogénique, répondent donc à la définition relative aux perturbateurs endocriniens potentiels. Ils sont cependant à distinguer d'autres perturbateurs endocriniens qui possèdent une capacité de bioaccumulation.

## **2.9 - Les sources de phyto-œstrogènes**

### **2.9.1 - Sources des différents phyto-œstrogènes**

#### 2.9.1.1 - Les *Fabaceae* ou *Leguminosae*

Mazur *et al.* ont étudié la composition quantitative en phyto-œstrogènes de diverses plantes légumineuses, en utilisant des techniques de chromatographie en phase gazeuse et de spectrométrie de masse avec dilution isotopique. Ils ont recherché deux lignanes (SECO et MAT) et quatre isoflavonoïdes (biochanine A, formononétine, daidzéine et génistéine) et le coumestrol.

Les données quantitatives pour les 48 cultivars sont résumés dans les tableaux ci-dessous[10] :

Botanical name Common name	Formo (µg/100 g)	Bloch. A (µg/100 g)	Da (µg/100 g)	Gen (µg/100 g)	Coumestrol (µg/100 g)	SECO tot <sup>1</sup> (µg/100 g)	Mat (µg/100 g)
<i>Glycine max</i> Soybean "Centennial"	119.4	14.7	25,200	34,300	10.1	273.0	tr
<i>Glycine max</i> Soybean INIAP Bolivia	18.1	nd	10,500	26,800	nd	111.0	nd
<i>Glycine max</i> Soybean "Santa rosa"	40.6	15.0	56,000	84,100	185.4	222.0	nd
<i>Glycine max</i> Soybean Chapman	121.0	tr	41,300	46,400	tr	13.3	0.00
<i>Phaseolus vulgaris</i> Kidney bean	4.4	2.6	28.2	158.0	2.4	56.0	nd
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. Giant "Great Northern"	10.9	tr	7.1	52.3	0.00	113.0	tr
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. "Blue Lake 274"	8.3	nd	19.0	68.3	tr	98.4	nd
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. "Cajone Pinto"	5.0	tr	37.0	51.5	0.00	64.1	nd
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. "Early Riser"	3.6	tr	19.7	13.8	2.2	153.0	tr
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. "Kentucky Blue Pole"	6.6	nd	40.2	32.6	9.1	135.0	nd
<i>Phaseolus vulgaris</i> K. b. "Venture Bush"	4.7	2.5	9.4	30.9	tr	113.0	nd
<i>Phaseolus vulgaris</i> Red kidney beans	0.0	7.3	8.0	7.0	0.0	69.6	0.0
<i>Phaseolus vulgaris</i> Pinto beans	0.0	2.1	20.3	518.0	0.0	79.1	0.0
<i>Phaseolus vulgaris</i> Navy beans (Haricot)	0.0	4.4	13.7	408.0	0.0	85.8	0.0
<i>Phaseolus vulgaris</i> White kidney beans	0.0	11.7	11.4	18.2	0.0	123.0	0.0
<i>Phaseolus lunatus</i> Lima bean "Henderson's Bush"	11.3	2.3	12.2	12.2	0.0	184.0	tr
<i>Phaseolus lunatus</i> L. b. "Sieva" Pole	12.4	2.7	12.7	10.6	tr	185.0	tr
<i>Phaseolus lunatus</i> L. b. Seaside Large	9.0	nd	89.0	19.2	10.0	158.0	tr
<i>Apios americana</i> American "Groundnut" HA R19 PL5	0.0	3.6	3.9	216.0	0.00	58.1	2.2
<i>Apios americana</i> A. G. HA R19 PL12	3.6	4.6	0.0	341.0	0.0	23.1	3.1
<i>Apios americana</i> A. G. HA R19 PL44	0.0	7.6	0.0	560.0	nd	20.8	4.6
<i>Apios americana</i> A. G. HF R24 PL4	0.0	7.8	18.6	811.0	nd	54.1	3.3
<i>Apios americana</i> A. G. HF R24 PL5	0.0	7.8	0.0	108.0	tr	50.3	3.4
<i>Cajanus cajan</i> "Pigeon pea" (Red gram)	14.3	219.0	14.6	737.0	tr	50.3	0.0
<i>Cajanus cajan</i> P. p. GA-2	26.1	80.8	27.2	693.0	0.0	46.7	0.0
<i>Cajanus cajan</i> Pigeon pea (Tuwar dahl)	5.1	10.4	12.4	190.0	tr	18.7	0.0
<i>Cicer arietinum</i> Chickpea (Bengal gram) Goya "Garbanzo"	94.3	1,420	34.2	69.3	0.0	8.1	0.0
<i>Cicer arietinum</i> Chickpea (Garbanzo bean)	126.0	3,080	192.0	214.0	0.0	6.7	0.0
<i>Cicer arietinum</i> Chickpea	215.0	838.0	11.4	76.3	5.0	8.4	0.0
<i>Pisum sativum</i> Pea "Green Split"	4.9	3.2	11.3	tr	0.0	9.3	nd
<i>Pisum sativum</i> Pea "Yellow Split"	10.0	4.4	3.7	tr	0.0	8.2	tr
<i>Pisum sativum</i> Pea "Green Split"	0.0	3.0	5.1	0.0	0.0	2.8	0.0
<i>Pisum sativum</i> Split peas (Chann dhal)	4.7	5.6	7.9	22.8	tr	12.8	nd

Botanical name Common name	Formo (µg/100 g)	Bioch. A (µg/100 g)	Da (µg/100 g)	Gen (µg/100 g)	Coumestrol (µg/100 g)	SECO tot <sup>1</sup> (µg/100 g)	Mat (µg/100 g)
<i>Trigonella foenumgraecum</i> "Fenugreek"	tr	tr	10.2	9.8	0.0	8.6	tr
<i>Vicia faba</i> Broad bean "Diana"	6.3	tr	31.8	tr	0.0	26.0	tr
<i>Vicia faba</i> Broad bean "Herz Freya"	39.0	tr	15.8	tr	0.0	31.8	131.0
<i>Vigna mungo</i> Black gram "Smile"	2.0	0.0	6.9	tr	0.0	45.7	262.0
<i>Vigna mungo</i> Black gram	0.0	11.4	35.9	16.2	tr	105.0	70.8
<i>Vigna mungo</i> Black gram (Urid dahl)	0.0	81.1	30.3	60.3	9.5	240.0	79.4
<i>Vigna unguiculata</i> Cowpea (Black-eyed pea)	0.0	0.0	30.3	55.7	tr	195.0	nd
<i>Vigna unguiculata</i> Blackeyed bean	5.5	7.7	20.5	11.4	7.7	196.0	nd
<i>Vigna radiata</i> Green gram (Mung bean)	7.5	14.1	9.7	365.0	tr	172.0	nd
<i>Arachis hypogaea</i> Groundnut (Peanut)	6.8	6.5	49.7	82.6	0.0	333.0	tr
<i>Lens culinaris</i> Lentil "Jack Rabbit"	10.7	tr	10.4	18.8	0.0	12.3	tr
<i>Lens culinaris</i> Lentil (Masoor dahl)	7.5	7.1	3.3	7.1	6.8	8.9	nd
<i>Pueraria lobata</i> Kudzu (leaf)	87.0	1,240	375.0	2,520	18.1	476.0	tr
<i>Pueraria lobata</i> Kudzu (root) Japanese Arrowroot	7,090	1,400	185,000	12,600	1,570	30.7	tr
<i>Sophora japonica</i> "Japanese Pagoda Tree"	322.0	830.0	319.0	265.0	9.9	1,590	3.8

Botanical name Common name	Formo µg/100 g	Bioch. A µg/100 g	Da µg/100 g	Gen µg/100 g	Coumestrol µg/100 g	SECO tot <sup>1</sup> µg/100 g	Mat µg/100 g
<i>Lupinus mutabilis</i> Lupin "Tarvi"	23.1	0.0	tr	2,420	0.0	3.1	0.0
<i>Medicago spp.</i> Smile Sprouting Alfalfa	0.0	0.0	3.7	11.5	tr	19.4	0.7
<i>Trifolium spp.</i> Smile sprouting clover (seed)	1,270	381.0	178.0	323.0	5.4	13.2	tr
<i>Trifolium pratense</i> Red clover	22,300	20,400	12,200	4,010	105.0	tr	tr

<sup>1</sup>Total amount of anhydrosecoisolariciresinol and secoisolariciresinol.  
tr, Present in trace amounts; over 50 to 60% of detection limit.

Tableau 3 : Contenu en phyto-œstrogènes des différentes plantes de la famille des Fabaceae ou Leguminosae, d'après Mazur et al. [10]

Les plus hautes concentrations en isoflavones sont retrouvées, par ordre décroissant, dans les racines de Kudzu (*Pueraria lobata* (Lour.)), dans le soja (*Glycine max* L.) et dans les pois chiches (*Cicer arietinum* L.) [10].

Le soja et les aliments à base de soja contiennent approximativement de 20 000 à 160 000 µg de daidzéine et de génistéine pour 100 g de poids sec.

Le trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.) contient de fortes concentrations de formononétine et de biochanine A [16].

Le coumestrol est détecté à une faible concentration, dans la plupart des échantillons. Le soja, les feuilles de Kudzu et le trèfle rouge sont les plus riches en coumestrol.

Les plus fortes concentrations de SECO dans les plantes alimentaires sont retrouvées dans le soja et dans les cacahuètes (*Arachis hypogaea L.*). Le MAT semble être le phyto-œstrogène le moins présent [10].

#### 2.9.1.1.1 - *Les différents produits à base de soja*

On rencontre plusieurs produits à base de soja :

- Soja non transformé : consommation des pousses et des graines de soja.
- Farine de soja : elle est obtenue après torréfaction, broyage et tamisage des graines de soja.
- Lait de soja : il est fabriqué à partir des haricots de soja pressés et mélangés à de l'eau. Il peut ensuite être utilisé pour produire des boissons de soja ou bien, après fermentation, des yaourts de soja.
- Protéines végétales texturées (PVT) ou protéines de soja texturées (PST) : produites à partir de farine de soja cuite sous pression afin d'en extraire l'huile. Les protéines, les fibres, et la plupart des nutriments sont conservés. Elles sont ensuite transformées par extrusion en granules, petits-grains, boulettes, etc., puis desséchées. Les PVT sont ensuite utilisées en remplacement de la viande.
- Tempeh : produit à partir de fèves de soja entières et cuites, amalgamées en un gâteau au soja moelleux.

- Tofu : aussi appelé « fromage de soja », il s'agit d'une pâte ferme fabriquée à partir du lait de soja, qui est caillé puis pressé. Le résultat est plus ou moins ferme selon l'intensité du pressage. Il est ensuite décliné en différents types : le tofu ferme, le tofu soyeux, le tofu fumé, etc.
- Miso : pâte fermentée produite à partir de soja, de riz ou d'orge, de Koji (ferment issu de la moisissure de plusieurs ascomycètes, champignons du genre *Aspergillus*), de sel marin et d'eau. Le miso est produit par une méthode de double fermentation. La première concerne l'élaboration du Koji ; la deuxième fermentation se fait par le travail de bactéries et levures lactiques. Le temps de fermentation varie de 2 mois à 4 ans selon le type de miso.
- Sauce soja : traditionnellement, elle est obtenue par immersion de la pâte de soja fermentée dans une solution salée pour une fermentation de 3 à 6 mois, voire plus. Depuis les années 50, un procédé d'hydrolyse chimique beaucoup plus rapide a été développé pour la production industrielle de la sauce soja.

La teneur en isoflavones des aliments à base de soja dépend de leur mode de production et de leur transformation. Les pousses de soja non transformées contiennent entre 1,2 et 4,2 mg d'isoflavones/g de poids sec, tandis que les ingrédients riches en protéines de soja contiennent entre 1,1 et 1,4 mg d'isoflavones/g de poids sec. Les concentrés de soja, produits par lavage à l'eau ou à l'alcool afin d'éliminer les carbohydrates solubles et d'améliorer leurs fonctionnalités, ont une très faible concentration en isoflavones. Les produits de seconde génération à base de soja, tels que les yaourts au tofu et les burgers de

tempeh contiennent 6 à 20 % des isoflavones trouvés dans les pousses de soja entières [35].

#### 2.9.1.2 - Graines oléagineuses et noix

Les graines de lin (*Linum usitatissimum L.*) sont la plus riche source de lignanes. Le composant principal est le SECO. Quand les graines de lin sont écrasées et dégraissées, elles peuvent contenir jusqu'à 600 000-700 000 µg de lignanes/100 g [16].

Les noix contiennent des quantités considérables de SECO. Ce sont en revanche des sources pauvres en isoflavones et en MAT.

Les huiles dérivées des oléagineuses contiennent des traces de phyto-œstrogènes.

#### 2.9.1.3 - Graines et céréales

La farine de seigle (*Secale cereale L.*), la fraction de mouture de seigle, le pain de seigle et les autres céréales contiennent des quantités considérables de SECO et de MAT, mais ne présentent aucune trace d'isoflavones.

Les lignanes se rencontrent dans la couche externe fibreuse des graines, la concentration la plus élevée se trouvant dans la couche aleurone (protéine végétale de réserve). La libération des lignanes depuis cette couche de cellules très résistantes est difficile [16].

#### 2.9.1.4 - Baies et fruits

L'airelle vigne-d'Ida (*Vaccinum vitis-idaea L.*) contient jusqu'à 1 500 µg de SECO par 100 g. Viennent ensuite la fraise et la canneberge, qui contiennent respectivement 1200 µg et 1050 µg de SECO par 100g.

La pomme, la banane et la prune ne contiennent que de faibles quantités de lignanes et d'isoflavones.

Les résultats d'études sur les urines des sujets consommant des fruits exotiques (papaye, kiwi, goyave, fruit de la passion) suggèrent que ces fruits contiennent beaucoup d'isoflavones [16].

#### 2.9.1.5 - Légumes Crucifères

Le brocoli, le chou-fleur, le chou ou le chou de Bruxelles contiennent différents microconstituants bioactifs anticarcinogéniques.

De faibles taux en isoflavones sont retrouvés dans les légumes Crucifères frais.

Les quantités de SECO retrouvées sont plus élevées dans le chou que dans le brocoli.

Le MAT est retrouvé uniquement dans le brocoli [16].

#### 2.9.1.6 - Légumes Allium

Seul le SECO est retrouvé dans l'ail et l'oignon [16].

#### 2.9.1.7 - Autres légumes

En général, les légumes ne contiennent pas d'isoflavones. Mais ils contiennent de hauts niveaux de SECO.

La quantité de MAT augmente dans les plantes attaquées par les champignons [16].

### 2.9.1.8 - Boissons

Le thé contient plusieurs polyphénols. Il contient de hauts niveaux de SECO et de MAT, mais peu d'isoflavones.

La biochanine A a été détectée dans le Bourbon. La daidzéine et la génistéine dans la bière [16].

Les prénylflavonoïdes sont essentiellement retrouvés dans le houblon et la bière [9].

## **2.9.2 - Types d'apports en phyto-œstrogènes**

On peut différencier deux types d'apports en phyto-œstrogènes :

### 2.9.2.1 - Consommation alimentaire

La consommation alimentaire représente l'apport le plus courant en phyto-œstrogènes. Les apports alimentaires diffèrent en fonction des régions du monde et des cultures.

La consommation la plus importante en phyto-œstrogènes est retrouvée au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Elle est estimée entre 20 et 50 mg/j.

Dans les pays occidentaux, les apports en phyto-œstrogènes sont bien plus faibles, avec une moyenne entre 0,15 et 3 mg/j [19].

Ces estimations dépendent du type de phyto-œstrogènes. En effet, les isoflavones étant principalement présents dans les aliments à base de soja, on les rencontre dans l'alimentation quotidienne des pays d'Asie du Sud-Est.

Le régime alimentaire des pays occidentaux contient peu d'isoflavones, mais comporte des lignanes issus des végétaux.

La source alimentaire en phyto-œstrogènes est celle qui est majoritairement étudiée.

### 2.9.2.2 - Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des produits absorbés en plus de l'alimentation standard, dans le but d'apporter des nutriments additionnels présentés comme bénéfiques pour la santé.

Les compléments alimentaires contiennent des aliments diététiques incluant les vitamines, minéraux, acides aminés, plantes et extraits de plantes.

Ils sont ingérés sous forme de pilule, de capsule, de comprimé ou de liquide, et sont désignés comme compléments alimentaires.

Ces produits n'ont pas besoin d'une autorisation de mise sur le marché pour être commercialisés. Il n'y a donc pas d'obligation à démontrer leur efficacité. Par contre, les fabricants ne sont pas autorisés à proclamer que le complément peut être utilisé pour traiter ou prévenir une maladie particulière [36].

Aucun essai clinique n'étant requis, très peu d'études robustes ont été publiées pour évaluer l'effet des phyto-œstrogènes contenus dans les compléments alimentaires concernant le risque de récurrence ou de mortalité par cancer du sein.

L'utilisation des compléments alimentaires n'est pas négligeable : une étude menée par la National Health and Nutrition Examination Survey a montré que, entre 2007

et 2010, près de la moitié des adultes participant à l'étude, aux USA, rapporte avoir utilisé au moins un complément dans les 30 derniers jours [37].

### **3 - Matériel et méthode**

Dans ce chapitre sont décrits le protocole de sélection des documents bibliographiques, ainsi que leur traitement.

#### **3.1 - Stratégie de recherche**

La recherche bibliographique est menée en anglais, sur la base de données Pubmed, en associant :

- Les mots-clés relatifs aux phyto-œstrogènes et aux plantes les contenant : phytoestrogens, isoflavone, genistein, glycitein, daidzein, lignan, coumestan, soja, flax, hop.
- Les mots-clés concernant le risque étudié : breast cancer, breast tumor, breast cancer mortality, breast cancer recurrence.

Lorsqu'elles sont en lien avec le sujet, les études citées en référence dans les bibliographies des publications issues de cette recherche, sont également sélectionnées.

La liste des articles sélectionnés n'est pas exhaustive et se limite aux 50 premiers résultats de la recherche, l'ordre dans lequel ils apparaissent étant fonction de la pertinence du titre par rapport à cette recherche. Au-delà des 50 premiers résultats, les articles ne sont plus en lien direct avec le sujet étudié.

#### **3.2 - Critère de sélection des études**

Les publications sélectionnées pour cette revue de la bibliographie doivent :

- Être complètes, un simple résumé ne suffit pas.

- Evaluer l'association entre les phyto-œstrogènes et le cancer du sein, qu'il s'agisse du risque de cancer du sein, du risque de récurrence ou du risque de mortalité par cancer du sein.

Les études peuvent être réalisées *in vitro*, sur des animaux, ou bien sur une population humaine.

Les études sélectionnées ont été publiées avant le mois de juin 2022 et sont de langue anglaise.

Une analyse des éventuels conflits d'intérêt est mentionnée pour les différentes publications.

### **3.3 - Hiérarchisation de la significativité des études par rapport à l'objectif de cette revue**

L'objectif final est de savoir si la consommation de phyto-œstrogènes chez les femmes, dans la population générale, et chez les femmes ayant un cancer du sein, représente un bénéfice ou un risque par rapport au cancer du sein, à sa récurrence et à la mortalité qu'il peut engendrer.

Différents types d'études sont intégrés, avec un degré plus ou moins important de significativité par rapport à cet objectif final. Les différentes approches sont présentées dans un ordre décroissant de pertinence.

#### **3.3.1 - Etudes sur les populations humaines**

Les études menées sur les êtres humains sont les plus représentatives de l'effet de la consommation des phyto-œstrogènes, puisqu'elles étudient la consommation de ces composés dans une situation correspondant, la plupart du temps, à la vie réelle.

Différents types de recherches peuvent être menées sur l'être humain :

- Etudes interventionnelles : elles observent l'effet d'un composé en comparaison d'un placebo ou d'un autre composé connu. Ces études ont un niveau de preuve plus élevé que les études observationnelles, mais sont peu fréquentes pour l'évaluation des effets de l'alimentation sur une population.
- Etudes observationnelles cas-témoins : elles sélectionnent des sujets malades et non malades et comparent la réponse à l'exposition au composé étudié.
- Etudes de cohorte : elles suivent une population donnée pendant un temps défini. Parmi cette population, différents groupes sont définis en fonction de l'exposition au composé étudié. Le but est de mesurer la survenue de l'évènement analysé parmi cette population. L'observation peut être prospective ou rétrospective. La durée de suivi conditionne la qualité de l'étude, notamment pour le risque de cancer du sein ou de récurrence, qui peut survenir à long terme. L'étude rétrospective de l'exposition peut être soumise au biais de rappel et donc être moins précise que l'évaluation de l'exposition à l'instant t.
- Méta-analyse : il s'agit d'une revue systématique de la littérature qui vise à faire une synthèse des différents résultats publiés. Des analyses sont menées sur l'ensemble des résultats afin d'obtenir un résultat global.
- Revue de la bibliographie : elle répertorie de manière non systématique les études publiées sur un sujet et en fait une synthèse.

### **3.3.2 - Etudes animales**

Les études animales ayant pour objectif d'étudier les effets d'un composé sur le cancer du sein sont généralement menées sur des souris ayant reçu des cellules tumorales correspondantes.

La question se pose quant à la validité de la transposition à l'humain des résultats observés sur la souris. En effet, le composé étudié peut être soumis à un métabolisme différent chez la souris et chez l'humain. De plus, le modèle cellulaire utilisé peut suivre une voie de carcinogénèse légèrement différente de celle survenant chez l'humain.

### **3.3.3 - Etudes *in vitro***

Les études *in vitro* sont menées sur des modèles cellulaires. Les molécules étudiées sont mises directement en contact avec les cellules, ce qui n'est pas forcément le cas dans l'organisme vivant.

L'effet mis en évidence dans ces études n'est donc pas toujours représentatif et transposable tel quel à l'être humain. Les résultats observés peuvent donner une orientation à des recherches futures sur l'Homme et l'animal en donnant des explications à certains mécanismes d'action. Mais les observations effectuées à l'échelle cellulaire ne sont pas toujours retrouvées à l'échelle d'un organisme.

## **3.4 - Plantes ciblées**

Les plantes ciblées dans les études sélectionnées sont les plantes majoritairement consommées parmi celles contenant des phyto-œstrogènes.

Ces plantes sont également celles qui ont été le plus étudiées. Parmi ces végétaux, on retrouve notamment le soja. Les différents aliments produits à base de cette plante sont également étudiés.

Les graines de lin et le houblon font également partie des aliments végétaux riches en phyto-œstrogènes et consommés de manière significative à travers le monde.

### **3.5 - Analyse des données**

Les résultats de chaque étude sont décrits puis sont regroupés dans un tableau de synthèse afin d'avoir une vision plus globale de l'ensemble des données.

## **4 - Effets des phyto-œstrogènes sur le cancer du sein**

### **4.1 - Phyto-œstrogènes et incidence sur le cancer du sein**

Les différentes études décrites dans ce chapitre sont résumées dans les tableaux 4, 5 et 6 situés en annexe (p.130).

#### **4.1.1 - Effets des isoflavones de soja**

##### 4.1.1.1 - Etudes *in vitro*

##### 4.1.1.1.1 - Effet biphasique de la génistéine

Les études *in vitro* portant sur la génistéine ont pu mettre en évidence un effet biphasique de cet isoflavone sur la prolifération cellulaire.

Zava *et al.* ont étudié l'effet de concentrations croissantes de génistéine sur la croissance des cellules MCF-7 exprimant les récepteurs aux œstrogènes (ER+) [38]. La croissance est mesurée par la concentration totale en ADN ou en protéines cellulaires. Entre 1 nM et 10 µM de génistéine, on peut observer une stimulation de la croissance cellulaire, celle-ci étant maximale pour une concentration de 1 µM. Au-delà de 10 µM de génistéine, la croissance cellulaire est complètement inhibée.

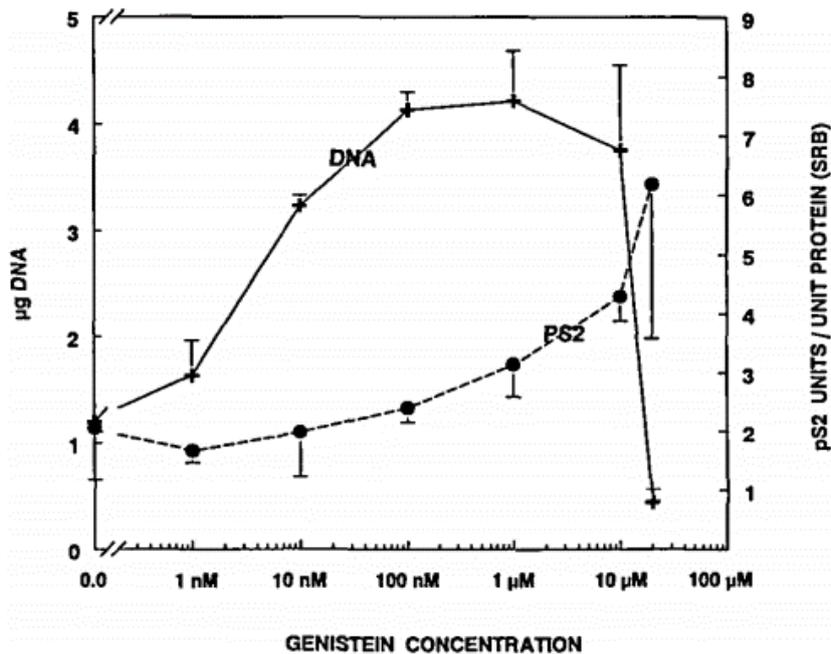


Figure 27 : Courbe dose-réponse représentant l'induction de l'antigène pS2 et de la croissance cellulaire dans les cellules MCF-7 par la génistéine, d'après Zava et Duwe [38].

La stimulation maximale de la croissance cellulaire se produit pour environ 100 pM d'estradiol, 1 µM d'équol et de génistéine, et 10 µM de kaempférol. A 20 µM, la plus haute concentration testée, la génistéine, le kaempférol et la quercétine inhibent la croissance, tandis que l'équol est simplement peu inhibiteur. La quercétine est inhibiteur de croissance pour toutes les concentrations testées.

Le pS2 est un antigène dont la synthèse est régulée par les œstrogènes et inhibée par les anti-œstrogènes (par exemple le tamoxifène). Cela permet de classer les composés testés en tant qu'œstrogènes agonistes ou antagonistes.

Les concentrations à saturation de génistéine, d'équol et de kaempférol, induisent des niveaux de pS2 équivalents à l'induction maximum par les œstrogènes. Cet effet n'est pas observé pour la quercétine.

A la plus haute concentration (20 µM), la génistéine continue à induire le pS2, mais à un niveau relatif inférieur à l'induction maximale retrouvée de 100 nM à 10 µM.

L'examen microscopique met en évidence une fragmentation extensive de la chromatine pour les cellules traitées avec de fortes concentrations de génistéine, de kaempférol et de quercétine, mais pas avec l'équol. Cela suggère que les 3 flavonoïdes initiaux induisent l'apoptose [38].

#### *4.1.1.1.2 - Liaison préférentielle au récepteur ER $\beta$*

Plusieurs études ont mis en évidence une liaison et une activation préférentielle au récepteur ER $\beta$ .

Ainsi, Takeuchi *et al.* mettent en évidence que certains isoflavones ont un potentiel d'activité agoniste plus important pour ER $\beta$  que pour ER $\alpha$  [31]. En particulier la génistéine et la daidzéine, qui induisent une activité œstrogénique via ER $\beta$  à des concentrations respectivement 23 et 12 fois plus faibles que via ER $\alpha$ .

#### *4.1.1.1.3 - Cibles des phyto-œstrogènes*

Plusieurs cibles ont été identifiées, pour essayer d'expliquer les effets des phyto-œstrogènes au niveau cellulaire. La revue de la littérature réalisée par P. Basu et C. Maier fait la synthèse des différentes études menées sur le sujet et de leurs résultats [29].

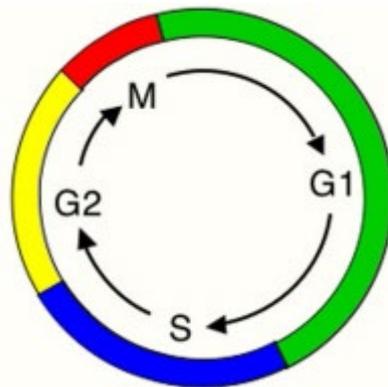
##### *4.1.1.1.3.1 - Effets sur la prolifération cellulaire*

Les isoflavones de soja sembleraient avoir un effet sur la prolifération cellulaire.

L'une des composantes en serait l'inhibition de la prolifération cellulaire. Cette action se situerait au niveau des protéines de régulation du cycle cellulaire, notamment les cyclines.

Pour rappel, le cycle cellulaire somatique des cellules eucaryotes est composé de 4 phases [39] :

- Phase S : étape de duplication avec la synthèse de l'ADN.
- Phase G<sub>2</sub> : étape « gap » qui sépare la phase S et la phase M. La cellule reçoit les signaux mitogènes ou anti-mitogènes qui la préparent à la phase M.
- Phase M : étape de mitose, qui consiste en un partage strictement égal des chromosomes dans les 2 cellules filles.
- Phase G<sub>1</sub> : étape « gap » qui connecte la phase M avec la phase S. Les cellules en phase G<sub>1</sub> peuvent, de manière temporaire ou définitive, rejoindre la phase quiescente G<sub>0</sub> [39].



*Figure 28 : Cycle cellulaire somatique, d'après Van den Heuvel [39]*

Le cycle de division cellulaire est régulé par l'activation ou l'inactivation de kinases cycline-dépendantes (CDK), qui déclenchent la transition entre les différentes phases du cycle. Ce sont de petites protéines kinases sérine/thréonine dont l'activation nécessite l'association avec une sous-unité cycline [39].

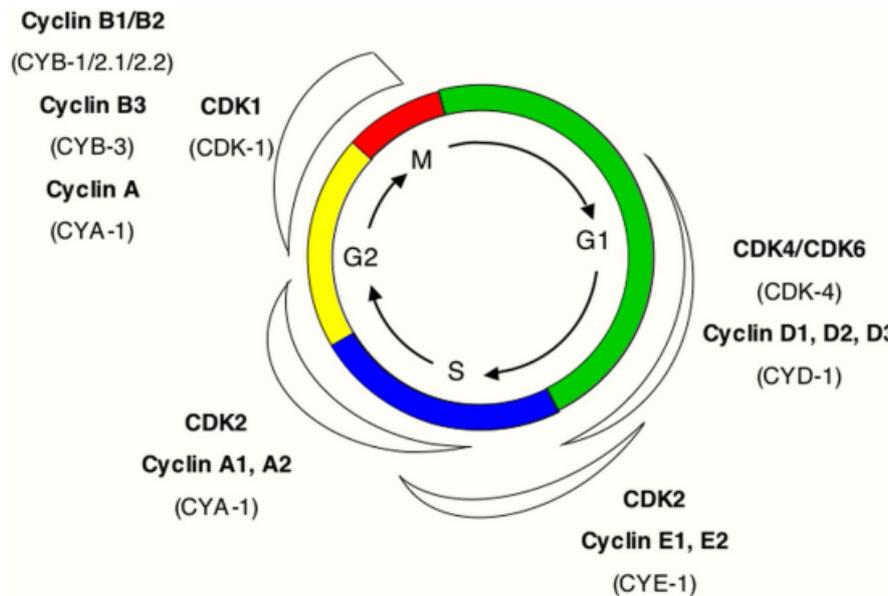


Figure 29 : Régulation du cycle cellulaire, d'après Van den Heuvel [39]

C'est au niveau de ces protéines de régulation que les phyto-œstrogènes pourraient agir.

En effet, certaines études ont montré que la daidzéine pouvait diminuer l'expression des protéines cyclines A, B et D, ainsi que des protéines kinases CDK1, CDK2 et CDK4 [40]. Il en est de même pour la formononétine qui diminuerait l'expression de l'ARNm (acide ribonucléique messenger) et de la protéine cycline D1 [41].

Au-delà des isoflavones, des effets similaires ont été mis en évidence pour le resvératrol, qui diminuerait l'expression de la protéine cycline D1 [42], ainsi que pour le coumestrol, qui réduirait l'expression de la protéine kinase CDK2 et de la protéine cycline E [43].

Certaines protéines pourvues d'un effet inhibiteur sont aussi la cible des phyto-œstrogènes. La protéine p53 est un facteur de transcription *checkpoint* des dommages sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). C'est une protéine qui est activée en cas de lésions sur l'ADN. Elle initie la transcription des gènes responsables d'un arrêt du cycle cellulaire, voire de l'apoptose [39].

Il a été mis en évidence que la génistéine pouvait augmenter l'expression de cette protéine pro-apoptotique [44].

Des essais sur la prolifération cellulaire ont été effectués sur les lignées de cellules MCF-7, modèle de cellules tumorales mammaires exprimant les récepteurs aux œstrogènes. Une étude a mis en évidence une diminution de la prolifération cellulaire MCF-7 au bout de 72 h, en présence de génistéine, à une concentration entre 0,01 et 100  $\mu\text{M}$  [45].

Au niveau cellulaire, les isoflavones pourraient donc avoir un effet inhibiteur de la prolifération des cellules ainsi qu'un effet au niveau des régulateurs du cycle cellulaire.

#### *4.1.1.1.3.2 - Induction de l'apoptose*

L'apoptose est un processus crucial permettant de maintenir un équilibre entre la survie et la mort cellulaire. Il se traduit par le fait que les cellules sont programmées pour mourir après avoir reçu un stimulus spécifique.

Plusieurs mécanismes peuvent déclencher l'apoptose, impliquant de nombreux messagers [29].

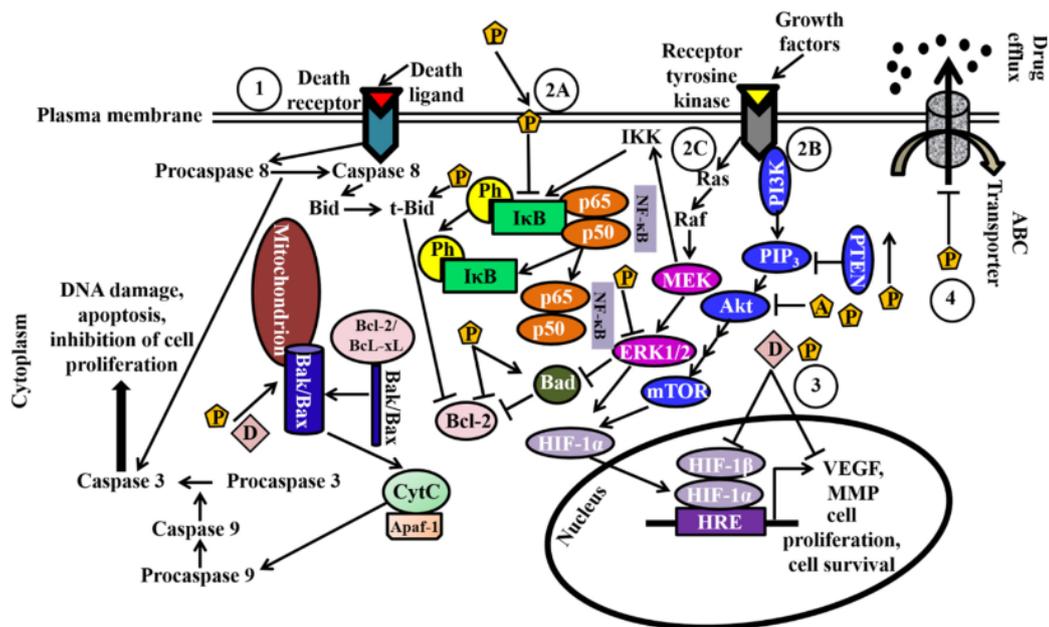


Figure 30 : Modèle des mécanismes d'actions des phyto-œstrogènes (P) ou de leurs analogues correspondants (A) et de leurs dérivés (D), qui agissent sur différentes cibles cellulaires, d'après Basu et Maier [29]

La daidzéine pourrait avoir un effet pro-apoptotique en augmentant l'expression de la protéine pro-apoptotique Bax et en réduisant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. La libération de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 permet aux protéines Bax et Bak de former un canal oligomérique sur la membrane mitochondriale externe, permettant la libération du cytochrome C dans le cytosol. Celui-ci induit finalement la mort cellulaire en activant les caspases 9 et 7 [46].

#### 4.1.1.1.3.3 - Inhibition des voies de signalisation

Les isoflavones ont été identifiés comme régulateurs de plusieurs voies de signalisation.

Ainsi, l'étude de Seo *et al.* a identifié une action de la génistéine au niveau de la voie de signalisation NF-κB [44]. Cette voie joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, l'inflammation, la formation tumorale et la progression tumorale. Son activation est notamment retrouvée pour les sous-types de cancer du sein exprimant ER (ER+) et n'exprimant pas ER (ER-) [29]. La génistéine a

montré une capacité à inhiber la phosphorylation de l'inhibiteur IκB, ce qui empêche la transcription des gènes cibles de NF-κB [44].

La génistéine et le resvératrol interagissent également avec la voie Pi3K/Akt, qui est activée dans plus de 70 % des cancers du sein. L'activation de Akt est essentielle pour le cycle tumoral, sa survie et sa croissance [29]. La génistéine et le resvératrol pégylent les composants de la voie PI3/Akt et augmentent l'expression de la *phosphatase and tensin homolog* (PTEN), un inhibiteur naturel de la voie de signalisation Pi3/Akt [47].

La génistéine, pour des concentrations entre 5 et 20 μM, a également montré une inhibition de la voie de signalisation MAPK dans les cellules MDA-MB-231, en supprimant MEK5, le pool total de ERK5 et les niveaux de phospho-ERK5 de façon dose-dépendante [48]. Cette voie de la *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase* est connue pour être hyperactive dans les cellules de cancer du sein et favoriser la prolifération cellulaire [29].

#### 4.1.1.1.3.4 - Effets sur les voies des œstrogènes et des récepteurs aux œstrogènes

La régulation anormale du signal lié à ER peut être associée avec une initiation de la tumeur du sein et une invasion [49].

L'action protectrice des phyto-œstrogènes contre le cancer du sein est attribuée à leur interaction différente selon qu'il s'agit de l'isoforme ERα ou ERβ, avec une préférence pour l'isoforme β [29].

Obiroh *et al.* rapportent que le coumestrol, l'équol et la génistéine induisent individuellement des effets anti-prolifératifs et apoptotiques sur le long-terme, sur

les cellules œstrogène-dérivées MCF7 :5C, en inhibant le niveau d'ARNm et l'expression des protéines sur ER $\alpha$  [50].

Marik *et al.* rapportent que la génistéine et ses dérivés MA-6, MA-8 et MA-19 réduisent, de manière significative, le niveau d'ARNm de ER $\alpha$ , et augmentent l'expression de ER $\beta$  dans 3 lignées de cellules de cancer du sein (MCF-7, T47D et 21 PT)[51]. Cette inhibition était associée à une inhibition du gène pS2 répondeur aux œstrogènes, qui est exprimé uniquement dans les cancers du sein [52].

Il apparaît également que les phyto-œstrogènes, notamment la daidzéine, la génistéine et l'équol, montrent une préférence, non seulement pour la liaison à ER $\beta$ , mais aussi pour le recrutement de co-activateurs de ER $\beta$  [53].

Les phyto-œstrogènes peuvent aussi intervenir sur la voie de biosynthèse des œstrogènes.

L'une des enzymes clés de cette voie est l'aromatase. Elle catalyse la dernière étape de la production de l'estradiol, dans laquelle l'estrone est produit à partir de l'androstènedione (AD) et l'estradiol est formé à partir de la testostérone [29].



#### 4.1.1.1.3.5 - Effets sur la régulation épigénétique

L'épigénétique est l'étude des changements de phénotype ou d'expression des gènes hérités [17].

La régulation épigénétique n'implique pas de changements dans les séquences nucléotidiques des gènes, mais plutôt des modifications post-transcriptionnelles [29]. Les principaux changements épigénétiques décrits sont [17] :

- La méthylation de l'ADN : la méthylation des bases cytosine, dans les régions CpG-islands de la région promotrice des gènes, rend les éléments de régulation inaccessibles à leurs facteurs de transcription. Ce qui est responsable d'une inhibition de la transcription du gène.
- Les modifications d'histones : l'ADN forme un complexe avec des protéines appelées chromatines. L'unité fondamentale de la chromatine est le nucléosome. Il s'agit d'ADN enroulé autour d'un octamère de protéines centrales appelées histones. Cet ADN enroulé est partiellement accessible aux protéines régulatrices. La méthylation des histones peut entraîner une activation ou une répression de l'expression du gène, alors que l'acétylation de l'histone entraîne généralement une augmentation de l'expression du gène.
- Expression du micro-ARN (miARN) : Les miARN sont des régulateurs post-transcriptionnels. Il s'agit de molécules d'ARN simple brin de 21 à 23 nucléotides, dont la fonction est de supprimer la production des protéines des ARNm ciblés [17].

Des études ont montré que la génistéine, la daidzéine et le S-équol déméthylent les îlots CpG à l'intérieur des promoteurs oncosuppresseurs pour les gènes de

susceptibilité au cancer du sein, entraînant une augmentation de l'expression des oncosuppresseurs [59], [60].

La génistéine peut également exercer des activités anti-cancéreuses, en diminuant la méthylation de la région promotrice de plusieurs gènes suppresseurs de tumeur tels que *l'ataxia telangectasia mutated* (ATM), *l'adenomatous polyposis coli* (APC), la PTEN et le *mammary serpin peptidase inhibitor* (SERPINB5) [61].

Mirza *et al.* ont mis en évidence que la génistéine et le resvératrol diminuaient le niveau d'expression de l'histone déacétylase [62].

La génistéine semble aussi augmenter l'expression, dans les cellules de cancer du sein MCF-7, du suppresseur de tumeur miR-23b, l'un des miARN significativement altéré dans le cancer du sein [63].

#### 4.1.1.2 - Etudes *in vivo*

L'incidence du cancer du sein est plus élevée dans les pays occidentaux que dans les pays asiatiques [64]. De nombreuses hypothèses sont avancées, comme des facteurs génétiques, une différence au niveau des techniques de diagnostic, ou l'alimentation. En particulier, les populations asiatiques consomment plus d'aliments à base de soja [19]. Il a été observé que, lorsque des sujets asiatiques ont émigré dans un pays occidental, après plusieurs générations successives, l'incidence du cancer du sein devient similaire à celle des pays occidentaux. Et ce, au fur et à mesure que l'alimentation, mais aussi le mode de vie, de ces populations s'occidentalise [65].

Certaines études populationnelles ont donc étudié le lien entre la consommation d'isoflavones de soja et l'incidence du cancer du sein.

En 2006, Fink *et al.* publient les résultats d'une étude cas-témoin menée à Long Island, évaluant le risque de cancer du sein en fonction de la consommation en isoflavonoïdes [66]. Les cas étudiés sont des femmes appartenant au *Long Island Breast Cancer Study Project* ayant un diagnostic de cancer du sein *in situ* ou invasif. Les sujets contrôles ont été sélectionnés aléatoirement dans le registre de *Health Care Financing Administration*. Les patients remplissent un questionnaire d'alimentation Block Food Frequency Questionnaire (Block FFQ) modifié, afin d'évaluer la consommation, au cours des 12 mois précédents, de 6 classes d'isoflavonoïdes (flavonols, flavones, flava-3-ols, flavanones, anthocyanidines et isoflavones).

Les *odds-ratio* (OR) pour le cancer du sein diminuent en fonction de la consommation de flavones, pour le quintile le plus élevé, comparativement au quintile le plus bas, avec un OR = 0,73 (intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95</sub>) : 0,57-0,93). Il en est de même pour les flavonols, avec un OR = 0,95 (IC<sub>95</sub> : 0,59-0,95). Aucune association statistiquement significative n'est mise en évidence pour les autres isoflavonoïdes.

Quand les associations sont stratifiées sur le statut ménopausal, le risque de cancer est diminué parmi les femmes ménopausées, en lien avec la consommation de tous les flavonoïdes, excepté les flavanones, les anthocyanidines et les isoflavones. Après ajustement sur les facteurs de confusion, les résultats sont similaires.

En revanche, parmi les femmes non ménopausées, il n'y a pas de mise en évidence d'une diminution du risque de cancer du sein pour les différentes classes d'isoflavonoïdes.

Quand les résultats sont stratifiés sur le statut récepteurs aux œstrogènes/récepteurs à la progestérone (ER/PR), il y a peu ou pas d'hétérogénéité dans le risque de cancer du sein, en relation avec la consommation de flavonoïdes pour les femmes ménopausées.

Il existe cependant des limites à cette étude. L'évaluation de la consommation en isoflavonoïdes se base sur l'hypothèse selon laquelle le régime des 12 derniers mois serait représentatif du régime alimentaire, tout au long de la vie des sujets. Or, des modifications des habitudes alimentaires ont pu avoir lieu au cours de la vie. D'autre part, l'essentiel des femmes incluses ont des tumeurs de type ER+/ER- ; les autres types sont peu représentés. Enfin, le contenu des aliments en isoflavonoïdes étant variable, notamment en fonction de l'environnement, la quantité de phyto-œstrogènes réellement ingérée a pu être sur- ou sous-évaluée [66].

Une autre étude cas-contrôle a été menée par Cotterchio *et al.* en 2008 au Canada [67]. Elle concerne, pour les cas, des femmes ayant un diagnostic de cancer du sein et, pour les témoins, des femmes sélectionnées aléatoirement. La consommation alimentaire des 2 années précédentes est enregistrée à l'aide d'un questionnaire Block FFQ. Le but est d'évaluer les sources d'isoflavones (génistéine, daidzéine, glycitéine et formononétine plus particulièrement), de lignanes et de coumestanes.

Parmi toutes les femmes, la consommation d'isoflavones ne montre pas d'association significative avec le risque de cancer du sein.

Aucune association n'est retrouvée entre la consommation totale d'isoflavones et le risque de cancer du sein, parmi toutes les femmes et parmi les femmes de poids normal. Mais, parmi les femmes en surpoids, la quantité la plus élevée de phyto-œstrogènes consommés est associée à une réduction significative du risque de

cancer du sein. Il est bien sûr nécessaire de garder en mémoire les limites de l'étude, qui sont notamment le biais de rappel et le biais de confusion [67].

La méta-analyse menée par Fritz *et al.* porte sur 44 études cas-contrôles [68]. Aucune des études n'a montré d'effet néfaste lié à une forte consommation de soja, tel qu'un risque augmenté de cancer du sein ou de mortalité.

Aucune des études ne met donc en évidence un sur-risque de cancer du sein lié à une consommation importante d'isoflavones. En ce qui concerne l'effet protecteur des isoflavones par rapport au risque de cancer du sein, les résultats sont plus mitigés. Cet effet semble plus marqué chez les femmes ménopausées.

Ces résultats sont bien sûr à modérer du fait de plusieurs limites :

- L'évaluation de la consommation d'isoflavones est souvent réalisée sur une période limitée à 1 ou 2 ans avant l'inclusion. Or les habitudes alimentaires ont pu être modifiées au cours de la vie, alors que le risque de cancer peut être influencé tout au long de l'existence.
- Certains facteurs de confusion peuvent être évoqués. En effet, les femmes consommant du soja peuvent être plus souvent adeptes d'un régime alimentaire plus sain, avec une consommation moins importante de viande, plus de légumes ingérés et une activité sportive plus importante.
- L'éventuel effet protecteur lié à la consommation de soja pourrait avoir un lien avec les autres composants du soja, notamment les protéines de soja.

#### **4.1.2 - Effets des lignanes**

La source majeure en lignanes est représentée par les graines de lin, qui contiennent entre 9 et 30 mg de lignanes/g, ce qui est environ 75 à 800 fois plus

que pour les autres sources [69]. C'est pourquoi une grande partie des études portant sur les lignanes se focalisent sur les graines de lin.

#### 4.1.2.1 - Etudes *in vitro*

Dans l'étude comparative de l'activité des phyto-œstrogènes sur les récepteurs hormonaux nucléaires, menée par Takeuchi *et al.*, un potentiel d'activité sur les récepteurs ER $\alpha$  est retrouvé pour l'entérolactone, de manière plus faible que pour les isoflavonoïdes [31]. L'entérolactone et l'entérodiol, deux entérolignanes, présentent également un potentiel d'activité sur ER $\beta$ . Leur activité agoniste semble plus importante envers ER $\beta$  que ER $\alpha$ .

Jungeström *et al.* ont mené une étude visant à étudier l'impact de l'entérodiol et de l'entérolactone sur la croissance cellulaire et la sécrétion de *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), un facteur de croissance de l'endothélium qui a été associé à un pronostic défavorable du cancer du sein et à une diminution de la survie [70]. L'exposition des cellules MCF-7 à l'entérodiol et à l'entérolactone pendant 7 jours ne modifie pas la croissance des cellules en culture. Ces lignanes ne semblent donc pas avoir d'effet pro-prolifératif.

Les niveaux de VEGF intra-cellulaire sont significativement augmentés après exposition à E<sub>2</sub>, alors que l'exposition à l'entérolactone ou à l'entérodiol seuls ne modifie pas les niveaux de VEGF par rapport au contrôle. En revanche, l'addition d'entérodiol et d'entérolactone en combinaison avec E<sub>2</sub> diminue significativement la sécrétion de VEGF.

#### 4.1.2.2 - Etudes animales

L'essai de Sagar *et al.* étudie la croissance tumorale de cellules MCF-7, chez des souris athymiques ovariectomisées recevant soit du sécoisolaricirésinol diglucoside (SDG), soit de l'huile riche en acide  $\alpha$ -linoléique (FO), soit une combinaison des deux. Le but de cette étude est de déterminer le rôle des 2 principaux composants des graines de lin [71]. Les 3 groupes traitements (recevant soit SDG, soit FO, soit SDG + FO) sont associés à une réduction significative de la croissance tumorale par rapport au groupe contrôle (alimentation de base uniquement). Le groupe SDG est celui qui a l'effet le plus important sur la réduction de l'expression des ARNm de pS2, de BCL2 et d'IGF-1R. Il réduit également les ARNm de ER $\alpha$ , ER $\beta$ , EGFR et BCL2, ainsi que la protéine PMAK, au niveau de la tumeur.

Le SDG semble donc plutôt avoir un effet anti-prolifératif sur les cellules MCF-7 et entraîne une réduction de la croissance tumorale.

Une autre étude a été menée sur des souris ovariectomisées, ayant reçu des cellules tumorales MCF-7 et traitées par un implant d'E<sub>2</sub> en continu, réparties en 3 groupes, qui reçoivent respectivement : une alimentation normale (groupe contrôle), une alimentation à base de 10 % de graines de lin, une alimentation normale avec des injections sous-cutanées d'entérodol ou d'entérolactone [70]. Ce modèle expérimental mime un cancer du sein chez une femme non ménopausée. Dans tous les groupes de traitement, il y a une diminution significative de la croissance tumorale, en comparaison avec le groupe soumis à un régime alimentaire de base. Tous les groupes soumis au traitement ont également un niveau de VEGF sécrété environ 50 % plus faible que le groupe soumis à l'alimentation de base.

#### 4.1.2.3 - Etudes populationnelles

L'étude cas-contrôle menée au Canada par Cotterchio *et al.* a classé les femmes en quintiles, en fonction de leur consommation de lignanes [67]. Cette étude a mis en évidence que, parmi toutes les femmes, celles consommant les quantités les plus importantes de lignanes, sont associées avec une diminution du risque de cancer du sein. Cette association est statistiquement significative pour les 20 % de sujets ayant la consommation de lignanes la plus élevée.

Mais la consommation d'isoflavones et la consommation de lignanes, parmi toutes les femmes, sans stratification, ne sont pas associées à une diminution statistiquement significative du risque de cancer du sein.

Une autre étude de cohorte prospective menée par Touillaud *et al.*, sur des femmes appartenant à la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale), a étudié les associations entre les risques de différents cancers et d'autres maladies chroniques avec la diététique, le mode de vie, et les facteurs de reproduction [72].

Quatre lignanes (pinorésinol, lariciresinol, secoisolariciresinol et matairesinol) et deux entérolignanes (entérodol et entérolactone) sont pris en compte par l'auto-questionnaire portant sur la consommation alimentaire.

En comparaison avec les femmes du quartile ayant la plus faible consommation de lignanes, les femmes appartenant au quartile le plus élevé présentent une réduction significative du risque post-ménopause de cancer du sein. Parmi les lignanes pris de façon individuelle, seule la consommation de lariciresinol est significativement associée à une réduction du risque de cancer du sein. Après stratification sur le

statut hormonal de la tumeur, toutes les associations statistiquement significatives sont retrouvées uniquement pour le statut ER+/PR+.

Une étude pilote a été conduite par Fabian *et al.* sur des femmes non-ménopausées présentant un risque élevé de cancer du sein (augmentation de 3 fois du risque à 5 ans, selon le modèle de risque de Gail) [73]. Elles ont reçu, pendant 12 mois, 50 mg de SDG/j, sous forme de complément alimentaire. Le critère primaire était le changement du marqueur de prolifération Ki-67 dans le tissu mammaire hyperplasique bénin, prélevé par aspiration aléatoire péri-aréolaire à l'aide d'une aiguille fine (RPFNA). Il a été relevé une augmentation significative des niveaux sériques des 3 lignanes (SECO, entérodol et entérolactone), entre les niveaux initiaux et ceux à 6 ou 12 mois. Une diminution significative de l'expression de Ki-67 est observée chez 85 % des sujets ayant reçu le traitement. Il n'y a pas eu de changements au niveau des hormones et des facteurs de croissance. Cette étude n'a cependant pas utilisé de placebo pour comparer les résultats. La conclusion est donc à interpréter avec précaution.

#### **4.1.3 - Effets du houblon**

Le houblon étant une plante utilisée pour prendre en charge certains effets liés à la ménopause, quelques études ont recherché l'effet du houblon et de ses composés sur les cellules de cancer du sein.

Dans leur étude menée sur des cellules MCF-7, Miranda *et al.* ont étudié les effets des principaux composés prénylflavonoïdes du houblon sur la prolifération cellulaire [74]. Les résultats mettent en évidence une activité inhibitrice dose-dépendante de la croissance cellulaire et un effet cytotoxique, le xanthohumol étant le composé possédant l'activité la plus puissante.

Les résultats de l'étude de Monteiro *et al.* sont assez semblables [27]. L'observation de l'effet du xanthohumol, de l'isoxanthohumol et de la 8-prénylnaringénine, sur des cellules de cancer du sein Sk-Br-3, montre une diminution dose-dépendante de la prolifération cellulaire après 72 h de contact avec les composés du houblon, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose. L'étude met également en évidence un effet inhibiteur de l'aromatase par les trois composés. L'aromatase étant l'enzyme responsable, dans le sein, de la conversion des androgènes circulant en œstrogènes. Il est donc possible que le houblon et ses composés puissent interférer avec le métabolisme des œstrogènes.

Cette hypothèse est appuyée par les observations de Madhubhani *et al* [75]. Ils ont en effet montré que le houblon, à la concentration de 5 µg/ml, pouvait être responsable d'une diminution significative du métabolisme des œstrogènes sur les cellules MCF-10A, cellules issues d'une lignée de cellules d'épithélium mammaire humain classé comme ERα-négatif.

Les études restent limitées toutefois à des observations *in vitro* qui ne peuvent donc être extrapolées à l'humain. Cependant, ces résultats semblent, pour le moment, ne pas mettre en évidence de propriétés pro-oncogéniques du houblon et de ses composés.

## **4.2 - Phyto-œstrogènes et risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein**

### **4.2.1 - Effets des isoflavones de soja**

De nombreuses études ont été menées pour évaluer les effets de la consommation de phyto-œstrogènes, et plus particulièrement d'isoflavones de soja, sur le risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein. Elles diffèrent par les populations

étudiées. En effet, bon nombre de recherches sont effectuées sur des populations asiatiques, dont l'alimentation contient beaucoup plus de soja que celle des populations occidentales. Mais les résultats retrouvés chez ces sujets peuvent-ils être considérés comme applicables chez des populations occidentales qui n'ont pas le même patrimoine génétique, n'ont pas les mêmes habitudes de vie et ne vivent pas dans le même environnement ?

Certaines recherches ont étudié l'alimentation pré-diagnostic du cancer du sein, tandis que d'autres se sont focalisées sur l'alimentation post-diagnostic. Les critères d'évaluation sont pour certaines la mortalité ou la survie ; pour d'autres, il s'agit de la récurrence du cancer du sein.

#### 4.2.1.1 - Etudes évaluant l'association entre la consommation pré-diagnostic de soja et d'isoflavones et la survie globale ainsi que le risque de récurrence

##### 4.2.1.1.1 - *Evaluation de l'association entre la consommation d'isoflavones de soja et la survie après diagnostic de cancer du sein*

Plusieurs recherches ne retrouvent aucune association entre la consommation d'isoflavones et la survie.

Dans leur étude de cohorte, Boyapati *et al.* évaluent l'association entre la consommation de protéines de soja et d'isoflavones, et la survie après un diagnostic de cancer du sein [76]. Les sujets inclus proviennent d'une cohorte de Shangaï et évaluent leur alimentation des 5 années passées, puis leur alimentation 7 mois après l'inclusion, à l'aide d'un FFQ. Aucune association globale n'est observée entre la consommation totale de protéines de soja, ou la consommation totale en isoflavones, et la survie au cancer du sein sans maladie. Dans les analyses en sous-groupes, l'association entre la consommation de protéines de soja, ou d'isoflavones

de soja, et la survie sans maladie retrouve la même absence d'effets parmi les sujets n'ayant pas modifié récemment leur alimentation.

L'étude de cohorte de Kyro *et al.*, menée sur une population européenne, ne retrouve pas non plus d'association entre les classes de polyphénols isoflavonoïdes et la mortalité toutes causes ou par cancer du sein, chez les femmes ménopausées ou non ménopausées [77].

D'autres études montrent une diminution du risque de mortalité plus ou moins significative.

Fink *et al.* ont utilisé les sujets cas de la cohorte de Long Island, présentant un cancer du sein invasif, étudiés lors de leur précédente étude, pour évaluer l'association entre la consommation d'isoflavones et la mortalité toutes causes, ainsi que la mortalité par cancer du sein [78]. Ils comparent, pour chaque sous-classe de flavonoïdes, la mortalité des sujets situés dans le quintile de consommation le plus élevé avec les sujets du quintile de consommation le plus faible. La consommation alimentaire des 12 mois précédents l'inclusion est évaluée par un auto-questionnaire. Les flavones, les isoflavones et les anthocyanidines sont inversement liés à la mortalité toutes causes confondues, bien qu'aucune relation dose-réponse ne soit mise en évidence. Les effets sont plus marqués pour les femmes ménopausées que pour les femmes non ménopausées. En revanche, parmi les femmes non ménopausées, les flavonoïdes totaux, les flavanols et les flavan-3-ols sont positivement associés avec la mortalité, c'est-à-dire qu'ils semblent augmenter le risque de mortalité. Cependant, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs et aucune tendance dose-dépendante claire n'est mise

en évidence. Les mêmes résultats sont observés pour la mortalité par cancer du sein.

Une autre étude de cohorte menée par Zang *et al.* concerne l'association entre la consommation de soja et la survie au cancer du sein dans une population chinoise [79]. Ils montrent qu'une importante consommation d'isoflavones de soja est inversement reliée aux décès par cancer du sein. Mais aucune relation linéaire n'est retrouvée entre la consommation de soja alimentaire et la survie au cancer du sein. Le taux de décès par cancer du sein est également décroissant, en lien avec une consommation élevée de protéines de soja. Il est donc pertinent de se demander si cet éventuel effet protecteur, lié à la consommation de soja, est à relier aux isoflavones de soja ou bien aux protéines de soja.

Les sujets résidents à Hawaï ou en Californie, et faisant partie de la *Multiethnic Cohort* (MEC), ont été inclus par Conroy *et al.* dans une étude de cohorte visant à étudier l'association entre la consommation d'isoflavones de soja, avant le diagnostic de cancer du sein, et la survie au cancer [80]. L'analyse multivariée ne retrouve pas d'association entre la consommation d'isoflavones de soja et la mortalité toutes causes confondues ou la mortalité spécifique par cancer du sein. Parmi les femmes avec tumeur ER-/PR-, il est noté un risque légèrement plus élevé, non statistiquement significatif, de mortalité spécifique par cancer du sein en relation avec les consommations croissantes de soja. Ce risque n'est pas retrouvé avec les isoflavones de soja.

La cohorte issue de la *Shanghai Breast Cancer Survival Study* et étudiée par Shu *et al.* est suivie à 18 mois, 36 mois et 60 mois après le diagnostic, avec un questionnaire sur les produits consommés à base de soja, ainsi que la prise de

compléments alimentaires et de produits de médecine alternative. La consommation de soja est inversement associée au risque de mortalité et de récurrence, indépendamment du tamoxifène. Les résultats sont similaires lorsque la consommation d'isoflavones est évaluée. Une relation linéaire avec la consommation de soja est mise en évidence, plafonnée à 11 g/j de soja [81].

Dans l'étude de Kang *et al.* portant sur une cohorte chinoise, les consommations d'isoflavones et de soja les plus élevées, sont associées à une diminution du risque de décès par cancer du sein. Une tendance significative est retrouvée pour l'association entre l'augmentation de la consommation d'isoflavones et la diminution du risque de décès par cancer du sein. Il en est de même pour la consommation de soja [82].

#### *4.2.1.1.2 - Evaluation de l'association entre la consommation d'isoflavones de soja et le risque de récurrence après diagnostic de cancer du sein*

L'étude de cohorte de Kang *et al.* recrute des femmes recevant une thérapie hormonale pour un cancer du sein dans un hôpital chinois [83]. Le but est d'estimer le lien entre la consommation d'isoflavones de soja et le risque de récurrence de cancer du sein et de mortalité. Aucune association significative n'est mise en évidence entre la consommation d'isoflavones de soja et le taux de récurrence ou de décès chez les patientes non ménopausées. Une association inverse est en revanche retrouvée entre la consommation d'isoflavones et le risque de récurrence chez les patientes ménopausées. L'une des hypothèses émises est qu'après la ménopause, malgré le déficit en hormones ovariennes, la plupart des œstrogènes sont produits dans le tissu périphérique et exercent leur effet localement, de façon paracrine ou intracrine. Parmi les femmes ménopausées, la concentration en 17 $\beta$ -estradiol dans la tumeur est 20 fois plus élevée que dans la circulation sanguine, alors qu'elle est seulement

5 fois plus élevée chez les femmes non ménopausées. Les isoflavones de soja pourraient donc avoir un effet protecteur en termes d'initiation ou de progression du cancer du sein par inhibition de la production locale d'œstrogènes à partir des précurseurs circulant dans la tumeur.

Guha *et al.* ont étudié une cohorte de femmes ayant un cancer du sein, issues des registres de Californie et de l'Utah [84]. Leur consommation en soja sur les 12 mois précédents l'inclusion est évaluée par des auto-questionnaires FFQ et FFQ soja. Il y a une diminution non significative du risque de récurrence de cancer du sein avec l'augmentation de la consommation de daidzéine, de génistéine et de glycétine. La relation est plus visible parmi les femmes ménopausées, avec une tendance linéaire proche de la significativité, pour la daidzéine et la glycétine. Cependant, aucune relation statistiquement significative n'est retrouvée.

L'étude de cohorte de Woo *et al.* vise à évaluer les effets des aliments à base de soja sur la survie au cancer du sein sans récurrence, en fonction du statut du récepteur, particulièrement le récepteur HER2 [85]. La consommation totale de soja, de légumineuses et d'isoflavones ne montre pas d'association significative avec le risque de récurrence de cancer du sein. Chez les patientes HER2 négatives (HER2-), le risque de récurrence de cancer du sein, sur la tendance des terciles de consommation de légumineuses et d'isoflavones de soja, diminue sur le modèle ajusté multivarié. Cependant, parmi les patientes HER2 positives (HER2+), la consommation de légumineuses, ainsi que la consommation totale d'isoflavones de soja et de produits à base de soja, sont associées à une augmentation du risque de récurrence, sans atteindre une significativité statistique. Les autres aliments à base de soja ne sont pas associés à la récurrence, et la récurrence de cancer du sein n'est pas associée à la consommation d'aliments à base de soja ou d'isoflavones, en

stratifiant sur le statut des récepteurs ER ou PR. Il semblerait que la concentration en isoflavones détermine dans quelle mesure la consommation de ces composés a une action sur les patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette étude porte sur un faible échantillon, avec peu de cas de récurrence, ce qui entraîne une perte de puissance statistique.

#### 4.2.1.2 - Etudes évaluant l'association entre la consommation post-diagnostic de soja et d'isoflavones et la survie globale ainsi que le risque de récurrence

L'étude de cohorte multi-ethnique de Zhang *et al.* évalue le lien entre la consommation d'isoflavones et la mortalité toutes causes [86]. Certaines femmes rapportent leur consommation pré-diagnostic, tandis que d'autres évaluent leur consommation post-diagnostic. Les femmes du quartile de consommation d'isoflavones le plus élevé ont une diminution de 21 % de mortalité toutes-causes. La tendance est semblable pour tous les groupes ethniques. Les résultats mettent en évidence une association inverse, statistiquement significative, avec la consommation d'isoflavones post-diagnostic, tandis que la relation avec la consommation pré-diagnostic n'est pas statistiquement significative. Les trois sous-types d'isoflavones sont associés à une diminution similaire de la mortalité toutes causes. Cependant, cette étude porte sur la mortalité toutes causes et ne permet pas de discerner la mortalité par cancer du sein.

L'*After Breast Cancer Pooling Project* (ABCPP) inclut les données regroupées et harmonisées de survivantes d'un cancer du sein, à partir de 4 études de cohorte recrutées aux USA et à Shangaï. L'étude de Nechuta *et al.* inclut un certain nombre de ces femmes, afin d'évaluer une éventuelle association entre la consommation de soja post-diagnostic et la survie des patientes [87]. Une consommation

supérieure à 10 mg/j d'isoflavones n'est pas associée à une réduction significative du risque de mortalité totale ou de mortalité par cancer du sein, mais elle est associée à une diminution significative du risque de récurrence.

Les résultats de ces différentes études de cohorte ne mettent donc pas en évidence d'association positive entre la consommation d'isoflavones de soja et le risque de mortalité ou de récurrence du cancer du sein. Certaines d'entre elles tendent même à montrer une association négative.

Il faut cependant rester conscient des limites de ces évaluations. En effet, plusieurs points peuvent interférer avec les résultats :

- Tout d'abord, la durée de suivi des patientes des différentes cohortes excède rarement quelques années. La question se pose donc de la pertinence d'une durée de suivi relativement courte par rapport à un risque de cancer, de mortalité et de récurrence qui peut survenir à plus long terme.
- D'autre part, l'évaluation de l'alimentation est, le plus souvent, réalisée ponctuellement, ou au maximum sur une année. Il n'est pas certain que cela représente l'alimentation de toute une vie. Cela peut être problématique dans le cadre d'une pathologie qui est liée à des facteurs présents parfois sur de longues périodes.
- De surcroît, les questionnaires alimentaires portant sur l'année précédant l'inclusion peuvent donner lieu à un biais de rappel de la part des participants.
- Il faut aussi garder à l'esprit que plusieurs facteurs de confusion peuvent interférer avec les résultats. Par exemple, une alimentation riche en soja peut être liée à une alimentation plus saine, une meilleure hygiène de vie et une activité physique plus importante. Ces facteurs de confusion sont pris en

compte dans plusieurs de ces études, mais il peut en exister d'autres, non considérés.

- Enfin, toutes ces études évaluent des doses correspondant à une consommation alimentaire normale. Cependant, des doses bien plus importantes peuvent être apportées par des compléments alimentaires. Or certaines études ont montré une modification de l'effet en fonction de la dose d'isoflavones ingérée.

#### **4.2.2 - Effets des lignanes**

Les études portant sur l'impact de la consommation de lignanes, sur le risque de mortalité par cancer du sein et sur le risque de récurrence, adoptent différentes méthodes :

- Certaines évaluent la consommation de lignanes, en se basant sur la consommation de graines de lin ou d'aliments dérivés, puisque les graines de lin représentent les sources les plus riches en lignanes.
- D'autres études examinent la consommation de lignanes pré-diagnostic, à l'aide d'un questionnaire alimentaire et de bases de données de composition alimentaire.
- Enfin, d'autres schémas se servent de la concentration plasmatique en entérolactone, un biomarqueur représentatif de l'un des principaux lignanes, issu du métabolisme des lignanes de plantes.

#### 4.2.2.1 - Etudes populationnelles évaluant la consommation alimentaire pré-diagnostic à l'aide d'un questionnaire alimentaire

Les études populationnelles trouvent des résultats différents entre les femmes non ménopausées et les femmes ménopausées.

L'étude de cohorte menée par McCann *et al.* sur des femmes vivant à New-York ne retrouve pas d'association significative entre les différents quartiles de consommation de lignanes et la mortalité toute cause ou la mortalité par cancer du sein, chez les femmes non ménopausées [88]. Parmi les femmes ménopausées, les patientes situées dans le quartile le plus élevé ont un *Hazard Ratio* (HR) d'environ 50 % plus faible pour la mortalité toutes causes, par rapport au quartile de consommation le plus faible, et un HR 70 % plus faible pour la mortalité par cancer du sein. La consommation de lignanes est mesurée par un auto-questionnaire FFQ portant sur l'alimentation des 12-24 mois avant le diagnostic.

Kyro *et al.* utilisent un questionnaire diététique portant sur l'alimentation des 12 mois précédant l'inclusion pour évaluer la consommation en polyphénols, notamment en lignanes, au sein des populations européennes [77]. Cette étude de cohorte prospective retrouve, chez les femmes non ménopausées, un risque plus élevé de mortalité toutes causes, associé à la consommation des lignanes. Mais le risque n'est pas significativement plus élevé pour le décès par cancer du sein. Chez les femmes ménopausées, la consommation de lignanes est associée à un risque plus faible de décès par cancer du sein.

Dans leur étude de cohorte prospective, Buck *et al.* étudient uniquement les femmes ménopausées, en leur faisant remplir un auto-questionnaire de type FFQ [89]. Les niveaux estimés les plus élevés d'entérolactone, d'entérodiol et de fibres

alimentaires, sont significativement associés à une réduction de la mortalité globale, avec une réduction significative des HRs ajustés pour le quintile de consommation le plus élevé, en comparaison du quintile le plus faible. Il n'y a pas d'hétérogénéité significative pour les associations avec les concentrations en entérolactone et le statut ER, le statut ER/PR ou l'utilisation de thérapies hormonales de substitution, au moment du diagnostic.

#### 4.2.2.2 - Etudes populationnelles évaluant la concentration sérique pré-diagnostic en entérolactone

Guglielmini *et al.* évaluent la mortalité d'une cohorte de patientes ayant un cancer du sein, dont les échantillons de sérum ont été précédemment recueillis pour mesurer la concentration en entérolactone [90]. Ils comparent les femmes ayant un niveau d'entérolactone sérique inférieur à la médiane de 10 nM aux patientes ayant un niveau supérieur à 10 nM. Les probabilités de mortalité toutes causes et de mortalité par cancer du sein sont plus faibles parmi les patientes présentant une concentration en entérolactone  $\geq 10$  nM. Cependant, cette différence n'est visible que durant les 10 premières années, voire seulement dans les 5 premières années après ajustement aux covariables.

L'étude de cohorte de *Buck et al.* compare le niveau sérique pré-diagnostic d'entérolactone, entre les femmes décédées et les femmes en vie à la fin du suivi, chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein [91]. Les niveaux d'entérolactone sérique diffèrent significativement entre les patientes décédées et les patientes toujours en vie. Les niveaux sériques d'entérolactone plus élevés sont associés à une réduction significative du HR, pour la mortalité globale. La comparaison du quartile le plus élevé d'entérolactone avec le plus faible est

associée à une réduction significative du risque de décès. Après stratification sur le statut ER de la tumeur, l'association entre les niveaux d'entérolactone et la mortalité globale n'est statistiquement significative que pour les tumeurs ER-. Aucune association significative n'est retrouvée pour les tumeurs ER+.

Des résultats similaires sont observés dans l'étude de cohorte de *Olsen et al.*, menée sur des femmes ménopausées issues d'une cohorte danoise [92]. En comparaison des femmes décédées durant le suivi, les femmes toujours en vie à la fin du suivi ont un niveau plasmatique d'entérolactone plus élevé, à l'inclusion. Le niveau plus élevé d'entérolactone est associé, de manière statistiquement significative, à une mortalité toutes causes plus faible. La tendance est la même, pour la mortalité spécifique par cancer du sein, pour un seuil d'entérolactone sérique fixé à 20 nM, bien que les HRs ne soient pas statistiquement significatifs. En stratifiant selon le statut ER de la tumeur mammaire, aucune différence ne ressort en fonction du statut ER. Cependant, la puissance statistique de cette étude en sous-groupe est limitée.

La consommation de lignanes peut être évaluée soit par un questionnaire, soit indirectement par les concentrations sériques en entérolignanes. Il existe une certaine hétérogénéité entre les résultats. Mais l'ensemble est plutôt en faveur, soit d'une absence d'association statistiquement significative entre la consommation de lignanes et le risque de mortalité et de récurrence par cancer du sein, soit en faveur d'une diminution du risque avec une consommation croissante en lignanes.

### **4.2.3 - Effets du houblon**

Aucune étude évaluant l'association entre la récurrence et la mortalité par cancer du sein et la consommation de houblon n'a été retrouvée. Il n'est donc pas possible de conclure sur ce point.

## **4.3 - Interactions entre les phyto-œstrogènes et les traitements du cancer du sein**

### **4.3.1 - Prise en charge du cancer du sein**

Les tumeurs diffèrent dans les niveaux d'expression des récepteurs aux œstrogènes, des récepteurs à la progestérone et de l'*human epidermal growth factor receptor 2*. ER et PR influencent la croissance cellulaire, par une régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, ainsi qu'à travers l'activation de voies de signalisation, directement ou indirectement, par des interactions avec les voies de signalisation des facteurs de croissance [93].

HER2 est un membre de la famille des facteurs de croissance épidermiques (EGF) qui agit via les voies pro-prolifératives et anti-apoptotiques PI3K-Akt et MAPK.

En général, la prise en charge d'un cancer du sein inclut une prise en charge chirurgicale et/ou une radiothérapie, qui peuvent être précédées ou suivies d'une chimiothérapie systémique. Les sous-types moléculaires de la tumeur dirigent le choix des thérapies sélectionnées :

- Les tumeurs classifiées comme ER+ et/ou PR+, ce qui signifie qu'au moins 10 % des cellules de la tumeur possèdent des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone, sont généralement traitées avec un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes ou un anti-aromatase. Les

antagonistes des récepteurs aux œstrogènes empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses, en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux des cellules, et inhibent ainsi la transcription de gènes médiée par ER, la synthèse d'ADN et la croissance des cellules tumorales [94]. Cette classe contient le tamoxifène, le fulvestrant et le torémifène. Les anti-aromatases, quant à eux, visent à bloquer l'action de l'aromatase, une hormone qui participe à la production des œstrogènes chez la femme ménopausée. Les molécules utilisées dans cette classe sont le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane.

- Les tumeurs surexprimant HER2 (HER2+) sont généralement traitées par une thérapie monoclonale ciblant HER2 avec, comme molécules utilisées, le trastuzumab et le pertuzumab [93].

La consommation de phyto-œstrogènes, parallèlement à la prise de ces traitements, amène à se poser la question des interactions entre les deux. De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer si une interaction existe entre la prise de phyto-œstrogènes et les médicaments anti-cancéreux, et si cette potentielle association est plutôt néfaste ou bénéfique.

Différents modèles *in vitro* ou animaux ont été utilisés. Certaines études populationnelles ont également évalué ces paramètres.

#### 4.3.1.1 - Etudes *in vitro*

L'étude de Zava *et al.* évalue les effets de la génistéine sur les récepteurs aux œstrogènes [38]. Les cellules T47D, une lignée de cellules de cancer du sein humain ER+, dont la croissance est stimulée par l'œstradiol et inhibée par les anti-

œstrogènes, sont traitées pendant 9 jours, soit avec une concentration d'œstradiol promotrice de la croissance, soit avec une concentration de tamoxifène ou d'hydroxytamoxifène inhibitrice de la croissance. Concernant les cellules traitées avec le tamoxifène ou l'hydroxytamoxifène, la courbe dose-réponse en association avec la génistéine est décalée vers la droite d'environ 1 log pour le tamoxifène et de 2 logs pour l'hydroxytamoxifène. Ces résultats suggèrent que le tamoxifène sensibilise les cellules T47D à l'effet inhibiteur de croissance de la génistéine.

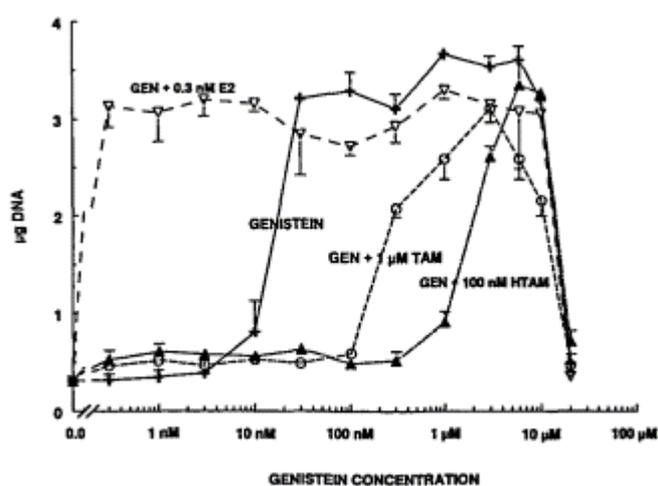


Figure 32 : Effets de l'œstradiol, du tamoxifène et du 4-hydroxytamoxifène sur la prolifération cellulaire T47D régulée par la génistéine, d'après Zava et al. [38]. Les cellules sont exposées pendant 9 jours à des concentrations croissantes de génistéine (GEN) en absence ou en présence d'œstradiol, de tamoxifène et d'hydroxytamoxifène et le contenu en ADN est mesuré.

Shen *et al.* étudient plus particulièrement l'effet de la combinaison du tamoxifène et de la génistéine sur les cellules MDA-MB-435, des cellules de carcinome mammaire humain ER- [95]. Une synergie d'inhibition de croissance est observée quand le tamoxifène (5-15 µM) est ajouté, de manière simultanée, avec la génistéine (5-15 µM). Les meilleurs résultats sont obtenus avec une concentration de 5 µM pour le tamoxifène et pour la génistéine. D'autre part, un traitement avec les deux molécules de manière simultanée réduit, de manière plus importante qu'avec les molécules seules, la concentration en inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>), un second messenger lié à la transformation néoplasique et à la progression. L'hypothèse émise

est que le tamoxifène et la génistéine attaquent des cibles différentes, au niveau du signal de transduction et des différentes phases du cycle cellulaire. Le tamoxifène inhibe l'activité de la phospholipase C ainsi que la translocation de la protéine kinase C et de Ras oncogène à la membrane cellulaire, tandis que la génistéine attaque beaucoup d'activités de transduction et d'inhibition de l'activité PIP kinase.

Les interactions entre molécules peuvent notamment se produire au niveau de l'efflux des médicaments, en dehors des cellules. Ce phénomène se produit par le biais des transporteurs de médicaments, appartenant à la superfamille des *ATP-binding cassette* (ABC), qui limitent l'accumulation intracellulaire des médicaments cytostatiques. Parmi cette classe, on retrouve notamment la P-glycoprotéine (P-gp/ABCB1), la *multidrug resistance-associated protein 1* (MRP1/ABCC1) et la *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2). Une surexpression de ces protéines peut engendrer un phénomène de résistance de la maladie face au traitement. C'est ce type d'interaction qu'ont étudié Rigalli *et al* [96]. Ils ont notamment évalué l'efflux de la doxorubicine, une molécule cytotoxique de la famille des anthracyclines, utilisée dans le cadre du traitement du cancer du sein, en présence de génistéine. Ils ont pour cela utilisé les modèles cellulaires de cancer du sein MCF-7 (ER $\alpha$ + et exprimant ABCC1 et ABCG2) et MDA-MB-231(triple négatif et exprimant ABCC1 et ABCB1).

Les cellules MCF-7 montrent une augmentation de l'expression de ABCC1 et de ABCG2, après traitement avec 10  $\mu$ M de génistéine. Aucun changement n'est observé à de plus faibles concentrations de génistéine. D'autre part, la génistéine à 10  $\mu$ M, appliquée pendant 48 h, augmente l'efflux de la doxorubicine avec l'induction du transporteur. Par contre, l'efflux de doxorubicine dans les cellules

MDA-MB-231 n'est pas augmenté par la génistéine. Au contraire, les cellules traitées par 1  $\mu\text{M}$  de génistéine montrent une diminution de l'efflux de doxorubicine.

Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence. En effet, l'augmentation de l'efflux de la doxorubicine n'est observée que pour une concentration en génistéine supérieure à 10  $\mu\text{M}$  au contact des cellules. Or Verkasalo *et al.* rapportent que les concentrations plasmatiques  $C_{\text{max}}$  de génistéine sont d'environ 0,52  $\mu\text{M}$  chez les personnes buvant plus 284 ml de lait de soja quotidiennement et consommant du soja solide entre 2 et 4 fois par semaine [97], alors qu'avec une consommation de compléments alimentaires à base de soja (100 mg d'isoflavones de soja), la  $C_{\text{max}}$  de génistéine atteint 6,08  $\mu\text{M}$  [98]. Il est donc légitime de se demander si la génistéine peut *in vivo* véritablement augmenter l'efflux de la doxorubicine, dans le cadre d'une consommation alimentaire de génistéine, à des concentrations inférieures à celles utilisées dans l'étude.

Di *et al.* se focalisent, quant à eux, sur l'interaction des lignanes avec les molécules cytotoxiques [99]. Ils réalisent des essais de toxicité avec 3 médicaments cytotoxiques différents utilisés dans la prise en charge du cancer du sein (docétaxel, doxorubicine et carboplatine) sur les cellules SKBR3 (cellules de cancer du sein HER2+) en absence et en présence de SECO, d'entérolactone et d'entérolactone glucoside. Le SECO et l'entérolactone diminuent les valeurs d' $\text{IC}_{50}$  (concentration nécessaire pour obtenir 50% de l'activité inhibitrice) du docétaxel sur les cellules SKBR3, alors que les valeurs d' $\text{IC}_{50}$  de la doxorubicine et du carboplatine ne sont pas modifiées. Sur les cellules MDA-MB-231 (cellules de cancer du sein triple négatives), l'entérolactone diminue la valeur d' $\text{IC}_{50}$  du docétaxel entre 1,0 nM et 0,1 nM. LE SECO et l'entérolactone n'altèrent pas les valeurs d' $\text{IC}_{50}$  de la

doxorubicine. L'entérolactone glucoside n'a pas d'effet sur les valeurs d'IC<sub>50</sub> des différentes molécules.

#### 4.3.1.2 - Etudes animales

Les études menées sur les souris aboutissent à des résultats divergents. Certaines ont mis en évidence un effet inhibiteur de certains phyto-œstrogènes, par rapport aux traitements hormonaux, tandis que d'autres ont plutôt montré un effet synergique.

*Ju et al.* ont mené deux études sur des souris athymiques ovariectomisées, qui ont reçu une injection de cellules MCF-7, afin qu'elles développent des tumeurs mammaires. Le but étant d'évaluer l'impact de la génistéine sur l'effet des traitements hormonaux du cancer du sein.

La première étude porte sur le tamoxifène [94]. Les souris sont divisées en 6 groupes :

- Un groupe contrôle qui ne reçoit aucun traitement
- Un groupe qui reçoit un simple implant d'E<sub>2</sub>, ce qui permet d'obtenir un niveau d'E<sub>2</sub> circulant semblable à celui d'une femme ménopausée
- Un groupe qui reçoit l'implant d'E<sub>2</sub> associé à un implant de 2,5 mg de tamoxifène
- Un groupe qui reçoit l'implant d'E<sub>2</sub> associé à un implant de 5 mg de tamoxifène
- Un groupe qui reçoit les implants d'E<sub>2</sub>, de 2,5 mg de tamoxifène, et un apport en génistéine à la dose de 1000 ppm

- Un groupe qui reçoit les implants d'E<sub>2</sub>, de 5 mg de tamoxifène, et un apport en génistéine à la dose de 1000 ppm

Le traitement par tamoxifène seul diminue l'expression des gènes répondeurs aux œstrogènes, le pS2 et la Cycline D1. La taille de la tumeur des groupes traités uniquement par tamoxifène est semblable à celle du groupe contrôle. Tandis que pour les groupes ayant reçu l'association Tamoxifène et génistéine, la taille des tumeurs est significativement supérieure à celles du groupe contrôle, avec une augmentation de l'expression de pS2 et de la Cycline D1. Ce sont par contre les seuls groupes pour lesquels une diminution significative des concentrations en E<sub>2</sub> est observée. Ces résultats sont donc plutôt en faveur d'un effet inhibiteur de la génistéine sur l'action anti-œstrogénique du tamoxifène, pour des taux d'E<sub>2</sub> semblables à ceux d'une femme ménopausée.

Le deuxième essai examine le létrozole [100]. La taille de la tumeur est significativement plus importante dans les groupes recevant 250, 500 ou 1000 ppm de génistéine associée au létrozole (implant de 1 mg) par rapport au groupe recevant le létrozole seul. Le létrozole seul entraîne une diminution significative de l'expression de pS2. L'expression de cet ARNm augmente quand le létrozole est associé à la génistéine. En revanche, le létrozole seul et la génistéine seule diminuent l'expression de l'ARNm de l'aromatase, mais ils la diminuent également en association.

Ces résultats semblent mettre en évidence un potentiel effet inhibiteur de la génistéine sur le tamoxifène et le létrozole.

Dans leur étude, Gotoh *et al.* recherchent une éventuelle interaction entre une alimentation riche en miso et les effets anti-œstrogéniques du tamoxifène [101].

Pour cela, ils observent des rats ayant une carcinogenèse mammaire induite par le N-nitroso-N-méthylurea (MNU) en les répartissant dans différents groupes. Le groupe contrôle reçoit seulement une alimentation de base, tandis que les autres reçoivent soit uniquement une alimentation à base de 10 % de miso, soit du tamoxifène, associé à une alimentation normale ou à une alimentation à base de 10 % de miso.

Dans le groupe combinaison miso + tamoxifène, il y a une réduction significative de l'incidence des tumeurs mammaires palpables durant l'expérimentation, en comparaison avec le groupe contrôle. La taille moyenne de la tumeur est significativement diminuée par rapport à celle du groupe sous tamoxifène seul. L'incidence et la multiplicité des tumeurs dans le groupe en combinaison sont, de même, significativement diminuées par rapport aux valeurs du groupe sous tamoxifène. L'ensemble de ces résultats est plutôt en faveur d'un effet synergique entre le tamoxifène et le miso. Il est pertinent de suspecter un effet des isoflavones qui font partie des composants du miso. Mais il est possible que d'autres composants de ce produit puissent participer à cet effet.

D'autres recherches se sont portées sur les graines de lin, connues pour être riches en lignanes.

C'est par exemple le cas de l'étude de Chen *et al* [102]. Des souris athymiques ovariectomisées reçoivent un implant d'E<sub>2</sub> et une injection de cellules MCF-7. Deux expériences sont ensuite menées en parallèle : l'une modélise une situation post-ménopause, avec de faibles taux d'E<sub>2</sub> circulant. L'autre simule une situation pré-ménopause, avec des taux plus élevés d'E<sub>2</sub> circulant. Dans chaque expérience, les différents groupes peuvent avoir une alimentation normale ou bien enrichie avec

10 % en graines de lin, avec ou sans tamoxifène. Dans l'expérience « post-ménopause », la combinaison tamoxifène + graines de lin est associée à une régression plus importante de la taille de la tumeur que pour le groupe sous tamoxifène seul. Tous les groupes induisent une apoptose, mais celle-ci est plus importante dans le groupe recevant la combinaison.

Dans le groupe « pré-ménopause », les résultats sont différents. La réduction de la taille de la tumeur dans le groupe recevant la combinaison tamoxifène + graines de lin par rapport au groupe contrôle est positive, mais la différence n'est pas significative par rapport au groupe recevant le tamoxifène seul. Il n'y a pas non plus de différence significative concernant l'apoptose entre ces deux groupes.

Mason *et al.* étudient les effets de la combinaison du trastuzumab et de l'huile de lin sur des souris athymiques ovariectomisées ayant reçu une injection de cellules BT-474 en sous-cutané [103]. Les cellules BT-474 sont issues d'une lignée de cellules de cancer du sein, positives aux récepteurs aux œstrogènes, et qui présentent HER2 amplifié. Les souris sont nourries soit avec une alimentation de base, soit avec une alimentation supplémentée en huile de lin. Les souris contrôle n'ont pas de traitement, tandis que les autres reçoivent des injections de trastuzumab 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg.

Après 4 semaines de traitement, une régression significative de la taille des tumeurs est observée uniquement dans le groupe recevant du trastuzumab 5 mg/kg ainsi que dans les groupes recevant la combinaison trastuzumab et huile de lin. Une réduction significative de la prolifération cellulaire est observée dans tous les groupes recevant du trastuzumab, mais elle est plus importante dans le groupe recevant la combinaison trastuzumab 2,5 mg/kg associé à l'huile de lin que

dans le groupe recevant le trastuzumab 2,5 mg/kg seul. Lorsqu'il est administré à la dose de 5 mg/kg, il n'y a pas de différence entre la combinaison et le traitement seul. Les observations sont similaires pour l'apoptose. Lorsque le trastuzumab est à la dose de 5 mg/kg, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Mais quand il est administré à raison de 2,5 mg/kg, l'augmentation de l'apoptose est plus importante dans le groupe recevant la combinaison. Ainsi, combiner une faible dose de trastuzumab avec une alimentation riche en huile de lin semble avoir un effet similaire à une forte dose de trastuzumab. L'huile de lin étant riche en lignanes, ceux-ci peuvent être proposés dans l'hypothèse du mécanisme de cet effet synergique. Mais d'autres composants peuvent entrer en jeu, comme par exemple l'acide  $\alpha$ -linoléinique.

Les études portant sur les graines de lin mettent donc plutôt en évidence un effet synergique de celles-ci avec le tamoxifène et le trastuzumab.

Il est cependant pertinent de se demander si ces résultats peuvent être appliqués à l'être humain. En effet, les doses reçues en phyto-œstrogènes par les animaux ne sont pas forcément équivalentes à celles reçues dans l'alimentation humaine. L'Afssaps estimait en 2005 que, chez le rat, un apport en isoflavones aglycones à la dose de 10 mg/kg de poids corporel/jour était lié à une concentration sérique de ces composés à 1  $\mu$ M. Cette concentration serait atteinte chez l'Homme pour une dose d'environ 1 mg/kg de poids corporel [5]. D'autre part, la métabolisation des phyto-œstrogènes peut être différente entre l'animal et l'Homme. A titre d'exemple, la proportion de rats producteurs d'équol est beaucoup plus importante que la proportion d'humains producteurs d'équol [5]. Enfin, les modèles de tumeur développés tendent à représenter les tumeurs mammaires retrouvées chez l'Homme, mais les processus peuvent être différents sur certains points.

#### 4.3.1.3 - Etudes *in vivo*

Parmi les études populationnelles visant à étudier l'impact des phyto-œstrogènes sur les patientes atteintes d'un cancer du sein, certaines d'entre elles ont réalisé des analyses en sous-groupes, afin de savoir si les résultats sont différents avec la prise concomitante d'un traitement hormonal du cancer du sein.

L'étude populationnelle transversale de Wu *et al.* est menée sur des femmes ayant un diagnostic de cancer du sein et recevant un traitement par tamoxifène [104]. Cette étude consiste à mesurer les niveaux sériques du tamoxifène, de son métabolite majeur, le N-desméthyl-tamoxifène (N-DMT), ainsi que de ses deux métabolites, le 4-hydroxy-tamoxifène (4-OHT) et le 4-hydroxy-N-desméthyl-tamoxifène (endoxifène). L'objectif est de voir si la consommation de soja, évaluée par un questionnaire alimentaire et par les niveaux sériques en isoflavones, influence de manière significative les niveaux sanguins de tamoxifène et de ses métabolites, ce qui pourrait avoir un effet néfaste sur les effets du tamoxifène. Les niveaux de tamoxifène sérique et de ses métabolites ne sont significativement associés ni à la consommation en soja en pré-diagnostic, ni à la consommation rapportée au moment de la prise de sang. Il n'y a pas non plus d'association significative entre les concentrations de tamoxifène ou de ses métabolites et les concentrations sériques en isoflavones totaux. Les isoflavones de soja ne semblent donc pas intervenir sur les taux circulants de tamoxifène. Cependant, on ne peut exclure une interaction au niveau de la pharmacodynamie du tamoxifène.

Plusieurs études de cohorte ont en revanche évalué les éventuelles interactions entre les isoflavones et le tamoxifène sur le risque de récurrence ou de mortalité.

Dans leur étude de cohorte menée sur des femmes ayant un cancer du sein primitif, Shu *et al.* évaluent la mortalité et la récurrence chez les patientes sous tamoxifène et consommant des isoflavones de soja [81]. Que les patientes soient sous tamoxifène ou non, les femmes appartenant au groupe consommant les plus grandes quantités de soja ont le plus faible taux de mortalité et de récurrence de cancer du sein. Dans les groupes ayant une consommation faible ou moyenne de soja, l'utilisation de tamoxifène est liée à une association inverse avec le risque de récurrence. Mais pour les femmes situées dans le quartile de consommation le plus élevé, le tamoxifène ne semble pas conférer de bénéfice. Cependant, aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif. La seule observation qui peut être retenue est que la consommation de soja sous tamoxifène ne semble pas avoir montré d'effet néfaste.

L'étude de cohorte de Guha *et al.* montre, en revanche, une interaction significative entre l'utilisation du tamoxifène et l'effet de la glycétine [84]. Une diminution significative du risque de récurrence de cancer du sein est en effet observée parmi les femmes utilisant le tamoxifène, en lien avec une consommation croissante de glycétine. Aucune relation significative n'est retrouvée avec la daidzéine et la génistéine. La consommation en isoflavones de soja en pré-diagnostic est évaluée sur les 12 mois précédant l'inclusion, par un auto-questionnaire FFQ.

Une observation similaire est faite dans l'étude de cohorte de Nechuta *et al.*, qui évalue la consommation en isoflavones, après le diagnostic de cancer du sein, à l'aide d'un questionnaire [87]. Les patientes sous tamoxifène ayant une tumeur ER+, associée à la consommation d'isoflavones la plus élevée, ont un risque réduit de récurrence, comparativement aux patientes qui n'étaient pas sous tamoxifène et consommaient la plus faible quantité d'isoflavones. La relation inverse entre la

consommation en isoflavones et le risque de récurrence parmi les patientes ne recevant pas de tamoxifène n'est pas significative.

L'ensemble de ces études populationnelles n'a évalué que l'interaction des isoflavones de soja avec le tamoxifène. Les autres phyto-œstrogènes et les autres traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein n'ont pas été pris en compte.

Si l'effet synergique observé dans certaines études entre le tamoxifène et les isoflavones n'est pas toujours statistiquement significatif, aucun effet négatif des isoflavones sur l'efficacité du traitement n'est mis en évidence. Ainsi, les résultats présentés dans les études populationnelles sont plutôt en faveur d'une absence d'interaction entre les isoflavones et le tamoxifène.

## **5 - Discussion – Conseils à donner aux patients**

La consommation de soja, ou d'autres plantes riches en phyto-œstrogènes, est une question fréquemment posée par les femmes ayant ou ayant eu un cancer du sein. Le but de cette recherche était donc de faire l'état des connaissances actuelles afin de pouvoir leur apporter des éléments de réponse et, de ce fait, les rassurer par rapport à leurs habitudes alimentaires.

Sans être exhaustive, cette recherche bibliographique a cependant été menée de façon suffisamment large pour mettre en évidence, avec une certaine robustesse, les grandes tendances relatives aux effets, positifs, neutres ou négatifs, des phyto-œstrogènes, sur le cancer du sein. De ce fait, elle pourra être une base utile pour apporter des éléments de réponse à la question de la consommation de plantes riches en phyto-œstrogènes chez les femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein.

### **5.1 - Comparaison des différents modes de consommation**

Il est nécessaire de distinguer un apport en phyto-œstrogènes, exclusivement alimentaire, d'une consommation de ces composés sous forme de compléments alimentaires. En effet, ces deux sources n'apportant pas les mêmes quantités de ces éléments, les concentrations plasmatiques en résultant sont par conséquent différentes, comme l'ont montré les études de Verkasalo *et al.* et Mathey *et al* [97], [98].

Or les études populationnelles sont réalisées majoritairement sur des populations consommant les phyto-œstrogènes sous forme alimentaire.

De plus, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'étude d'efficacité ou de toxicité. En France, ils sont soumis aux obligations générales du droit alimentaire, avec l'obligation d'utiliser des « ingrédients conduis[ant] à la fabrication de produits sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées » en respect du décret n°2006-352 du 20 mars 2006[105]. Au niveau européen, la Directive 2002/46/CE stipule que ces produits doivent être « sans danger et porte[r] un étiquetage adéquat et approprié ».[106] Cependant, à la différence des fabricants de médicaments, les producteurs de compléments alimentaires n'ont pas besoin de mener d'études d'efficacité avant mise sur le marché. Ce qui explique le peu de données concernant les effets des phyto-œstrogènes apportés par les compléments alimentaires.

En l'absence de données humaines sur la consommation de compléments alimentaires, on s'en tiendra pour le moment à un évitement préventif de ces produits.

Le reste de l'analyse se portera donc sur les phyto-œstrogènes consommés au cours de l'alimentation.

## **5.2 - Consommation de soja alimentaire**

Les différentes études populationnelles menées dans le but d'évaluer l'effet des isoflavones de soja sur le risque de récurrence ou de mortalité après un cancer du sein sont plutôt en faveur d'une absence d'effet, voire parfois d'une réduction du risque de récurrence ou de mortalité en lien avec une consommation importante de soja ou de produits dérivés.

Les populations étudiées sont assez diverses. Certaines recherches ont été menées sur des populations asiatiques (7 études répertoriées), d'autres sur des populations américaines (6 études répertoriées) ou sur des populations européennes (1 étude répertoriée). Cela permet de limiter le biais lié à la différence d'effet entre les populations. Les études en sous-groupes, menées dans le but de différencier les différents types de tumeurs, notamment au niveau des récepteurs hormonaux, ne font émerger aucun signal de sur-risque pour l'un de ces types de tumeur (ER+/PR+, ER-/PR-, ER+/PR- ou ER-/PR+).

L'ensemble de ces observations est donc plutôt en faveur d'une absence d'effet néfaste des isoflavones de soja sur les tumeurs mammaires. Cela pourrait permettre de rassurer les patientes quant à la consommation de soja dans leur alimentation quotidienne. Il n'y a cependant aucune donnée robuste portant sur la consommation d'isoflavones sous forme de compléments alimentaires.

En ce qui concerne les interactions des isoflavones de soja avec les traitements du cancer du sein, les données sont plus divergentes. En effet, les études animales, portant sur l'interaction de la génistéine avec le tamoxifène et le létrozole, sont contradictoires. Pour certaines d'entre elles, la génistéine pourrait avoir un effet inhibiteur sur le traitement ; d'autres études mettent en évidence un effet potentialisateur de la génistéine sur l'action du médicament. La difficulté dans l'interprétation de ces résultats est de faire le lien entre une quantité administrée à une souris exprimée parfois en ppm (partie par million) et la quantité apportée par l'alimentation chez l'Homme. Par ailleurs, l'effet inhibiteur des isoflavones de soja sur le tamoxifène n'est pas retrouvé dans les études populationnelles. Ces observations sont donc plutôt rassurantes également, même si elles manquent

parfois de puissance statistique, quand les sous-groupes étudiés sont constitués d'un nombre restreint de sujets.

L'ensemble de ces observations peut donc permettre de rassurer les patientes traitées pour un cancer du sein quant à la consommation d'aliments contenant des phyto-œstrogènes alimentaires, bien que la prudence reste de mise.

### **5.3 - Consommation de graines de lin alimentaires**

Les études *in vitro* et *in vivo*, menées sur la consommation de lignanes et de graines de lin, ne mettent pas en évidence d'effet promoteur du cancer du sein.

Les études populationnelles, menées sur des femmes ayant un cancer du sein, montrent majoritairement une absence d'association, voire un effet protecteur parmi les femmes ménopausées. Une seule étude met en évidence un risque de mortalité toutes causes augmenté, parmi les femmes non ménopausées, consommant les plus grandes quantités de lignanes. Mais aucune différence n'est observée sur la mortalité par cancer du sein.

Les quelques recherches menées *in vitro*, dans le but d'évaluer les interactions entre certaines chimiothérapies et les lignanes, ne retrouvent pas d'effet inhibiteur ou toxique lié à cette association. Cependant le manque d'études populationnelles ne permet pas d'en tirer des conclusions robustes.

L'ensemble des données collectées permet de rassurer les patientes quant à la consommation de lignanes et de graines de lin, tout en gardant une certaine réserve au sujet d'éventuelles interactions avec les traitements du cancer du sein.

## 5.4 - Consommation de houblon

Concernant l'effet des phyto-œstrogènes contenus dans le houblon, sur les femmes ayant un cancer du sein, le sujet est uniquement abordé dans des études *in vitro*. Celles-ci sont plutôt en faveur d'un effet bénéfique sur la réduction de la tumeur ou, tout du moins, ne mettent pas en évidence d'effet promoteur de la tumeur.

Cependant, l'absence d'étude populationnelle ne permet pas d'obtenir des conclusions satisfaisantes.

Il est par conséquent impossible de conseiller les patientes concernant la consommation alimentaire de houblon. Bien que cette plante soit peu présente dans l'alimentation, elle intervient dans la confection de la bière. La consommation de la bière et son lien avec le cancer du sein a été plus étudié, mais il est difficile de savoir si les résultats observés sont liés au houblon ou à d'autres composants de la bière.

Quant aux compléments alimentaires à base de houblon, il n'est pas possible de s'exprimer sur l'effet de leur consommation.

## 6 - Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Isabelle DURET

TITRE :

Effet des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer du sein, la mortalité et le risque de récurrence : revue de la littérature

### CONCLUSION :

La question de la consommation des phyto-œstrogènes par les femmes ayant un cancer du sein est un sujet qui est souvent abordé par les patientes. Jusqu'à maintenant, la ligne de conduite était d'adopter une attitude prudente et de préférer l'évitement des aliments contenant des phyto-œstrogènes. En effet, ces composés étant considérés par l'OMS comme des perturbateurs endocriniens potentiels, ils sont perçus comme potentiellement promoteurs de tumeurs.

Cependant, les résultats exposés dans cette revue sont, pour la majorité, plutôt rassurants en ce qui concerne l'effet œstrogénique des phyto-œstrogènes. En effet, ils sont plutôt en faveur d'une absence d'effet, voire parfois d'un effet protecteur, vis à vis du risque de cancer et de sa progression, bien que certains résultats manquent de robustesse. Les études ont principalement porté sur le soja et le lin ; les données concernant le houblon sont plus rares.

Le domaine d'exploration concernant les phyto-œstrogènes reste encore vaste. Il manque en effet des études populationnelles à plus grande échelle, notamment des études portant sur les interactions des phyto-œstrogènes avec les différents traitements, avec une durée de suivi plus longue des patientes et une prise en compte de tous les facteurs de confusion.

D'autre part, il faut garder à l'esprit que l'ensemble de ces études porte sur des quantités de phyto-œstrogènes correspondant à une consommation alimentaire normale. L'Afssaps a fixé en 2005 une dose quotidienne maximale de phyto-œstrogènes recommandée chez l'adulte de l'ordre de 1 mg/kg. En ce qui concerne la problématique relative à la consommation de compléments alimentaires, l'interrogation reste entière, puisque cette consommation conduit à un apport beaucoup plus élevé en phyto-œstrogènes et d'autre part les études ne sont pas menées avec des quantités correspondant à ces produits.

L'ensemble des résultats retrouvés permet donc de rassurer les femmes ayant une pratique alimentaire qui intègre un pourcentage significatif d'aliments à base de soja ou de graines de lin, mais ne permet pas de s'exprimer sur les effets du houblon ni sur ceux des compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 20/09/2022

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SÈVE

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

Nathalie FOUILHE SAM-LAÏ et Aline MERCAN

**LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE**

Christine DEMEILLIERS

## 7 - Bibliographie

- [1] « Cancer today ». <http://gco.iarc.fr/today/home> (consulté le 24 août 2022).
- [2] SPF, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir> (consulté le 24 août 2022).
- [3] T. C. Clarke, « Trends in the Use of Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2002–2012 », *Natl Health Stat Report*, p. 21, 2015.
- [4] A. Molassiotis *et al.*, « Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe », *Support. Care Cancer*, vol. 14, n° 3, p. 260-267, mars 2006, doi: 10.1007/s00520-005-0883-7.
- [5] I. Berta-Vanrullen, C. Saul, et C. Thomann, « Coordination scientifique et rédactionnelle », p. 440., 2005
- [6] « Le soja, ce perturbateur endocrinien bien trop consommé », *Natura Sciences*, 20 octobre 2021. <https://www.natura-sciences.com/comprendre/soja-perturbateur-endocrinien.html> (consulté le 15 septembre 2022).
- [7] L. Pilšáková, I. Riečanský, et F. Jagla, « The physiological actions of isoflavone phytoestrogens », *Physiol. Res.*, p. 651-664, 2010, doi: 10.33549/physiolres.931902.
- [8] M. S. Kurzer, « DIETARY PHYTOESTROGENS », p. 29, 1997.
- [9] I. M. C. M. Rietjens, J. Louisse, et K. Beekmann, « The potential health effects of dietary phytoestrogens: Potential health effects of dietary phytoestrogens », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 174, n° 11, p. 1263-1280, juin 2017, doi: 10.1111/bph.13622.
- [10] W. M. Mazur, J. A. Duke, K. Wahala, S. Rasku, et H. Adlercreutz, « Isoflavonoids and lignans in legumes: Nutritional and health aspects in humans », *Nutritional Biochemistry*, p. 8., 1998
- [11] M.-S. Chang, « Dual roles of estrogen metabolism in mammary carcinogenesis », *BMB Rep.*, vol. 44, n° 7, p. 423-434, juill. 2011, doi: 10.5483/BMBRep.2011.44.7.423.
- [12] J. V. Freeman et G. M. Johnson, « Synthesis of 6 $\alpha$ -functionalized estriol haptens and protein conjugates thereof », US5902888A, 11 mai 1999 Consulté le: 4 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US5902888/en?q=Synthesis+of+6.alpha.-functionalized+estriol+haptens+and+protein+conjugates+thereof>
- [13] K. D. R. Setchell et A. Cassidy, « Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health », *J. Nutr.*, vol. 129, n° 3, p. 758S-767S, mars 1999, doi: 10.1093/jn/129.3.758S.
- [14] A. V. Sirotkin et A. H. Harrath, « Phytoestrogens and their effects », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 741, p. 230-236, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.057.
- [15] M. Torrens-Mas et P. Roca, « Phytoestrogens for Cancer Prevention and Treatment », *Biology*, vol. 9, n° 12, p. 427, nov. 2020, doi: 10.3390/biology9120427.
- [16] International Union of Pure and Applied Chemistry, Éd., *Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment*. Oxford, England: Blackwell Science, 1998.
- [17] I. M. C. M. Rietjens, A. M. Sotoca, J. Vervoort, et J. Louisse, « Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 57, n° 1, p. 100-113, janv. 2013, doi: 10.1002/mnfr.201200439.
- [18] A. M. Hutchins, J. L. Slavin, et J. W. Lampe, « Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan Excretion After Consumption of Fermented and Unfermented Soy Products », *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 95, n° 5, p. 545-551, mai 1995, doi: 10.1016/S0002-8223(95)00149-2.

- [19] C. R. Sirtori, A. Arnoldi, et S. K. Johnson, « Phytoestrogens: End of a tale? », *Ann. Med.*, vol. 37, n° 6, p. 423-438, janv. 2005, doi: 10.1080/07853890510044586.
- [20] I. R. Rowland, H. Wiseman, T. A. B. Sanders, H. Adlercreutz, et E. A. Bowey, « Interindividual Variation in Metabolism of Soy Isoflavones and Lignans: Influence of Habitual Diet on Equol Production by the Gut Microflora », *Nutr. Cancer*, vol. 36, n° 1, p. 27-32, janv. 2000, doi: 10.1207/S15327914NC3601\_5.
- [21] W. L. Hall *et al.*, « Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, n° 6, p. 1260-1268; quiz 1365-1366, déc. 2005, doi: 10.1093/ajcn/82.6.1260.
- [22] J. W. Lampe, S. C. Karr, A. M. Hutchins, et J. L. Slavin, « Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of habitual diet », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N.*, vol. 217, n° 3, p. 335-339, mars 1998, doi: 10.3181/00379727-217-44241.
- [23] Y. Ishimi, « Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice », *J. Nutr.*, vol. 140, n° 7, p. 1373S-6S, juill. 2010, doi: 10.3945/jn.110.124842.
- [24] H. Akaza *et al.*, « Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents », *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 2, p. 86-89, févr. 2004, doi: 10.1093/jjco/hyh015.
- [25] M. A. Islam *et al.*, « Deconjugation of soy isoflavone glucuronides needed for estrogenic activity », *Toxicol. In Vitro*, vol. 29, n° 4, p. 706-715, juin 2015, doi: 10.1016/j.tiv.2015.01.013.
- [26] T. Wang, Y. Wang, X. Zhuang, F. Luan, C. Zhao, et M. N. D. S. Cordeiro, « Interaction of Coumarin Phytoestrogens with ER $\alpha$  and ER $\beta$ : A Molecular Dynamics Simulation Study », *Molecules*, vol. 25, n° 5, p. 1165, mars 2020, doi: 10.3390/molecules25051165.
- [27] R. Monteiro, A. Faria, I. Azevedo, et C. Calhau, « Modulation of breast cancer cell survival by aromatase inhibiting hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 105, n° 1-5, p. 124-130, juin 2007, doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.026.
- [28] S. Djiogue *et al.*, « Erythroidine Alkaloids: A Novel Class of Phytoestrogens », *Planta Med.*, vol. 80, n° 11, p. 861-869, août 2014, doi: 10.1055/s-0034-1382861.
- [29] P. Basu et C. Maier, « Phytoestrogens and breast cancer: *In vitro* anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 107, p. 1648-1666, nov. 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.100.
- [30] K. Morito *et al.*, « Interaction of Phytoestrogens with Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  », *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 24, n° 4, p. 6, 2001.
- [31] S. Takeuchi, T. Takahashi, Y. Sawada, M. Iida, T. Matsuda, et H. Kojima, « Comparative Study on the Nuclear Hormone Receptor Activity of Various Phytochemicals and Their Metabolites by Reporter Gene Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells », *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 32, n° 2, p. 195-202, 2009, doi: 10.1248/bpb.32.195.
- [32] Å. Bergman, Éd., State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: WHO : UNEP, 2013.
- [33] « Que sont les perturbateurs endocriniens ? »  
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens> (consulté le 30 août 2022).
- [34] « AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. », *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, 13 avril 2021.  
<https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0->

l%E2%80%99%C3%A9laboration-d%E2%80%99une-liste-de-substances-chimiques-d (consulté le 30 août 2022).

- [35] H. Wang, « Isoflavone Content in Commercial Soybean Foods », *J. Agric. Food Chem.*, p. 8, 1994
- [36] M. J. J. Ronis, K. B. Pedersen, et J. Watt, « Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 58, n° 1, p. 583-601, janv. 2018, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844.
- [37] R. L. Bailey, J. J. Gahche, P. E. Miller, P. R. Thomas, et J. T. Dwyer, « Why US Adults Use Dietary Supplements », *JAMA Intern. Med.*, vol. 173, n° 5, p. 355, mars 2013, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2299.
- [38] D. T. Zava et G. Duwe, « Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells *in vitro* », *Nutr. Cancer*, vol. 27, n° 1, p. 31-40, janv. 1997, doi: 10.1080/01635589709514498.
- [39] S. van den Heuvel, « Cell-cycle regulation », *WormBook*, 2005, doi: 10.1895/wormbook.1.28.1.
- [40] E. J. Choi et G.-H. Kim, « Daidzein causes cell cycle arrest at the G1 and G2/M phases in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cells », *Phytomedicine*, vol. 15, n° 9, p. 683-690, sept. 2008, doi: 10.1016/j.phymed.2008.04.006.
- [41] J. Chen, J. Zeng, M. Xin, W. Huang, et X. Chen, « Formononetin Induces Cell Cycle Arrest of Human Breast Cancer Cells via IGF1/PI3K/Akt Pathways *In Vitro* and *In Vivo* », *Horm. Metab. Res.*, vol. 43, n° 10, p. 681-686, sept. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1286306.
- [42] Z. Ma, O. Molavi, A. Haddadi, R. Lai, R. A. Gossage, et A. Lavasanifar, « Resveratrol analog trans 3,4,5,4'-tetramethoxystilbene (DMU-212) mediates anti-tumor effects via mechanism different from that of resveratrol », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 63, n° 1, p. 27-35, déc. 2008, doi: 10.1007/s00280-008-0704-z.
- [43] A. Zafar, S. Singh, et I. Naseem, « Cytotoxic activity of soy phytoestrogen coumestrol against human breast cancer MCF-7 cells: Insights into the molecular mechanism », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 99, p. 149-161, janv. 2017, doi: 10.1016/j.fct.2016.11.034.
- [44] H. S. Seo *et al.*, « Phytoestrogens Induce Apoptosis via Extrinsic Pathway, Inhibiting Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling in HER2-overexpressing Breast Cancer Cells », *ANTICANCER Res.*, p. 13, 2011.
- [45] R. F. Prietsch *et al.*, « Genistein induces apoptosis and autophagy in human breast MCF-7 cells by modulating the expression of proapoptotic factors and oxidative stress enzymes », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 390, n° 1-2, p. 235-242, mai 2014, doi: 10.1007/s11010-014-1974-x.
- [46] S. Jin, Q. Y. Zhang, X. M. Kang, J. X. Wang, et W. H. Zhao, « Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway », *Ann. Oncol.*, vol. 21, n° 2, p. 263-268, févr. 2010, doi: 10.1093/annonc/mdp499.
- [47] K. A. Waite, M. R. Sinden, et C. Eng, « Phytoestrogen exposure elevates PTEN levels », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 14, n° 11, p. 1457-1463, juin 2005, doi: 10.1093/hmg/ddi155.
- [48] Z. Li *et al.*, « Genistein induces cell apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells via the mitogen-activated protein kinase pathway », *Toxicol. In Vitro*, vol. 22, n° 7, p. 1749-1753, oct. 2008, doi: 10.1016/j.tiv.2008.08.001.
- [49] C. Brisken et B. O'Malley, « Hormone Action in the Mammary Gland », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 2, n° 12, p. a003178-a003178, déc. 2010, doi: 10.1101/cshperspect.a003178.
- [50] I. E. Obiorah, P. Fan, et V. C. Jordan, « Breast Cancer Cell Apoptosis with Phytoestrogens Is Dependent on an Estrogen-Deprived State », *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.)*, vol. 7, n° 9, p. 939-949, sept. 2014, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0061.
- [51] R. Marik, M. Allu, R. Anchoori, V. Stearns, C. B. Umbricht, et S. Khan, « Potent genistein derivatives as inhibitors of estrogen receptor alpha-positive breast cancer », *Cancer Biol. Ther.*, vol. 11, n° 10, p. 883-892, mai 2011, doi: 10.4161/cbt.11.10.15184.

- [52] S. B. Jakowlew, R. Breathnach, J.-M. Jeltsch, P. Masiakowski, et P. Chambon, « Sequence of the pS2 mRNA induced by estrogen in the human breast cancer cell line MCF-7 », *Nucleic Acids Res.*, vol. 12, n° 6, p. 2861-2878, 1984, doi: 10.1093/nar/12.6.2861.
- [53] Y. Jiang *et al.*, « Mechanisms enforcing the estrogen receptor  $\beta$  selectivity of botanical estrogens », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 27, n° 11, p. 4406-4418, nov. 2013, doi: 10.1096/fj.13-234617.
- [54] W. L. Miller et R. J. Auchus, « The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders », *Endocr. Rev.*, vol. 32, n° 1, p. 81-151, févr. 2011, doi: 10.1210/er.2010-0013.
- [55] E. D. Lephart, « Modulation of Aromatase by Phytoestrogens », *Enzyme Res.*, vol. 2015, p. 1-11, déc. 2015, doi: 10.1155/2015/594656.
- [56] Y. Wang, W. M. Gho, F. L. Chan, S. Chen, et L. K. Leung, « The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression », *Br. J. Nutr.*, vol. 99, n° 2, p. 303-310, févr. 2008, doi: 10.1017/S0007114507811974.
- [57] L. MacPherson et J. Matthews, « Inhibition of aryl hydrocarbon receptor-dependent transcription by resveratrol or kaempferol is independent of estrogen receptor  $\alpha$  expression in human breast cancer cells », *Cancer Lett.*, vol. 299, n° 2, p. 119-129, déc. 2010, doi: 10.1016/j.canlet.2010.08.010.
- [58] E. H. Han, J. Y. Kim, et H. G. Jeong, « Effect of biochanin A on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells », *Arch. Pharm. Res.*, vol. 29, n° 7, p. 570-576, juill. 2006, doi: 10.1007/BF02969267.
- [59] R. Bosviel, E. Dumollard, P. Déchelotte, Y.-J. Bignon, et D. Bernard-Gallon, « Can soy phytoestrogens decrease DNA methylation in BRCA1 and BRCA2 oncosuppressor genes in breast cancer? », *Omic J. Integr. Biol.*, vol. 16, n° 5, p. 235-244, mai 2012, doi: 10.1089/omi.2011.0105.
- [60] R. Bosviel, J. Durif, P. Déchelotte, Y.-J. Bignon, et D. Bernard-Gallon, « Epigenetic modulation of BRCA1 and BRCA2 gene expression by equol in breast cancer cell lines », *Br. J. Nutr.*, vol. 108, n° 7, p. 1187-1193, oct. 2012, doi: 10.1017/S000711451100657X.
- [61] Q. Xie *et al.*, « Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells », *Genes. Chromosomes Cancer*, vol. 53, n° 5, p. 422-431, 2014, doi: 10.1002/gcc.22154.
- [62] S. Mirza, G. Sharma, R. Parshad, S. D. Gupta, P. Pandya, et R. Ralhan, « Expression of DNA Methyltransferases in Breast Cancer Patients and to Analyze the Effect of Natural Compounds on DNA Methyltransferases and Associated Proteins », *J. Breast Cancer*, vol. 16, n° 1, p. 23, 2013, doi: 10.4048/jbc.2013.16.1.23.
- [63] L. Pellegrino *et al.*, « miR-23b regulates cytoskeletal remodeling, motility and metastasis by directly targeting multiple transcripts », *Nucleic Acids Res.*, vol. 41, n° 10, p. 5400-5412, mai 2013, doi: 10.1093/nar/gkt245.
- [64] L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward, et A. Jemal, « Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 25, n° 1, p. 16-27, janv. 2016, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
- [65] H. Adlercreutz, « Phytoestrogens and breast cancer », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 83, n° 1-5, p. 113-118, déc. 2002, doi: 10.1016/S0960-0760(02)00273-X.
- [66] B. N. Fink *et al.*, « Dietary Flavonoid Intake and Breast Cancer Risk among Women on Long Island », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 165, n° 5, p. 514-523, déc. 2006, doi: 10.1093/aje/kwk033.
- [67] M. Cotterchio, B. A. Boucher, N. Kreiger, C. A. Mills, et L. U. Thompson, « Dietary phytoestrogen intake—lignans and isoflavones—and breast cancer risk (Canada) », *Cancer Causes Control*, vol. 19, n° 3, p. 259-272, avr. 2008, doi: 10.1007/s10552-007-9089-2.
- [68] H. Fritz *et al.*, « Soy, Red Clover, and Isoflavones and Breast Cancer: A Systematic Review », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 11, p. e81968, nov. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081968.

- [69] S. F. De Silva et J. Alcorn, « Flaxseed Lignans as Important Dietary Polyphenols for Cancer Prevention and Treatment: Chemistry, Pharmacokinetics, and Molecular Targets », *Pharmaceuticals*, vol. 12, n° 2, p. 68, mai 2019, doi: 10.3390/ph12020068.
- [70] M. Bergman Jungeström, L. U. Thompson, et C. Dabrosin, « Flaxseed and Its Lignans Inhibit Estradiol-Induced Growth, Angiogenesis, and Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Breast Cancer Xenografts *In vivo* », *Clin. Cancer Res.*, vol. 13, n° 3, p. 1061-1067, févr. 2007, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1651.
- [71] J. K. Saggari, J. Chen, P. Corey, et L. U. Thompson, « The effect of secoisolariciresinol diglucoside and flaxseed oil, alone and in combination, on MCF-7 tumor growth and signaling pathways », *Nutr. Cancer*, vol. 62, n° 4, p. 533-542, 2010, doi: 10.1080/01635580903532440.
- [72] M. S. Touillaud, A. C. M. Thiebaut, A. Fournier, M. Niravong, M.-C. Boutron-Ruault, et F. Clavel-Chapelon, « Dietary Lignan Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk by Estrogen and Progesterone Receptor Status », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, n° 6, p. 475-486, mars 2007, doi: 10.1093/jnci/djk096.
- [73] C. J. Fabian *et al.*, « Reduction in Ki-67 in Benign Breast Tissue of High-Risk Women with the Lignan Secoisolariciresinol Diglycoside », *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.)*, vol. 3, n° 10, p. 1342-1350, oct. 2010, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0022.
- [74] C. L. Miranda, J. F. Stevens, A. Helmrich, M. C. Henderson, R. J. Rodriguez, et D. R. Buhler, « Antiproliferative and Cytotoxic Effects of Prenylated Flavonoids from Hops (*Humulus lupulus*) in Human Cancer Cell Lines », *Food and Chemical Toxicology*, p. 15, août 1998.
- [75] L. P. Hemachandra *et al.*, « Hops (*Humulus lupulus*) Inhibits Oxidative Estrogen Metabolism and Estrogen-Induced Malignant Transformation in Human Mammary Epithelial cells (MCF-10A) », *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.)*, vol. 5, n° 1, p. 73-81, janv. 2012, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0348.
- [76] S. M. Boyapati *et al.*, « Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 92, n° 1, p. 11-17, juill. 2005, doi: 10.1007/s10549-004-6019-9.
- [77] C. Kyrø *et al.*, « Pre-diagnostic polyphenol intake and breast cancer survival: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 154, n° 2, p. 389-401, nov. 2015, doi: 10.1007/s10549-015-3595-9.
- [78] B. N. Fink *et al.*, « Dietary Flavonoid Intake and Breast Cancer Survival among Women on Long Island », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 16, n° 11, p. 2285-2292, nov. 2007, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0245.
- [79] Y.-F. Zhang, H.-B. Kang, B.-L. Li, et R.-M. Zhang, « Positive Effects of Soy Isoflavone Food on Survival of Breast Cancer Patients in China », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 13, n° 2, p. 479-482, févr. 2012, doi: 10.7314/APJCP.2012.13.2.479.
- [80] S. M. Conroy, G. Maskarinec, S.-Y. Park, L. R. Wilkens, B. E. Henderson, et L. N. Kolonel, « The Effects of Soy Consumption before Diagnosis on Breast Cancer Survival: The Multiethnic Cohort Study », *Nutr. Cancer*, vol. 65, n° 4, p. 527-537, mai 2013, doi: 10.1080/01635581.2013.776694.
- [81] X. O. Shu, « Soy Food Intake and Breast Cancer Survival », *JAMA*, vol. 302, n° 22, p. 2437, déc. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1783.
- [82] H.-B. Kang, Y.-F. Zhang, J.-D. Yang, et K.-L. Lu, « Study on Soy Isoflavone Consumption and Risk of Breast Cancer and Survival », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 13, n° 3, p. 995-998, mars 2012, doi: 10.7314/APJCP.2012.13.3.995.
- [83] X. Kang, Q. Zhang, S. Wang, X. Huang, et S. Jin, « Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy », *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 182, n° 17, p. 1857-1862, nov. 2010, doi: 10.1503/cmaj.091298.
- [84] N. Guha, M. L. Kwan, C. P. Quesenberry, E. K. Weltzien, A. L. Castillo, et B. J. Caan, « Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life

- After Cancer Epidemiology study », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 118, n° 2, p. 395-405, nov. 2009, doi: 10.1007/s10549-009-0321-5.
- [85] H. D. Woo, K.-S. Park, J. Ro, et J. Kim, « Differential Influence of Dietary Soy Intake on the Risk of Breast Cancer Recurrence Related to HER2 Status », *Nutr. Cancer*, vol. 64, n° 2, p. 198-205, févr. 2012, doi: 10.1080/01635581.2012.635261.
- [86] F. F. Zhang *et al.*, « Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry: Soy and Breast Cancer Survival », *Cancer*, vol. 123, n° 11, p. 2070-2079, juin 2017, doi: 10.1002/cncr.30615.
- [87] S. J. Nechuta *et al.*, « Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 96, n° 1, p. 123-132, juill. 2012, doi: 10.3945/ajcn.112.035972.
- [88] S. E. McCann *et al.*, « Dietary lignan intakes in relation to survival among women with breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 122, n° 1, p. 229-235, juill. 2010, doi: 10.1007/s10549-009-0681-x.
- [89] K. Buck *et al.*, « Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 105, n° 8, p. 1151-1157, oct. 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.374.
- [90] P. Guglielmini, A. Rubagotti, et F. Boccardo, « Serum enterolactone levels and mortality outcome in women with early breast cancer: a retrospective cohort study », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 132, n° 2, p. 661-668, avr. 2012, doi: 10.1007/s10549-011-1881-8.
- [91] K. Buck *et al.*, « Serum Enterolactone and Prognosis of Postmenopausal Breast Cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 28, p. 3730-3738, oct. 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.34.6478.
- [92] A. Olsen, J. Christensen, K. E. B. Knudsen, N. F. Johnsen, K. Overvad, et A. Tjønneland, « Prediagnostic plasma enterolactone levels and mortality among women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 128, n° 3, p. 883-889, août 2011, doi: 10.1007/s10549-011-1397-2.
- [93] J. K. Mason et L. U. Thompson, « Flaxseed and its lignan and oil components: can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer? », *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, vol. 39, n° 6, p. 663-678, juin 2014, doi: 10.1139/apnm-2013-0420.
- [94] Y. H. Ju, D. R. Doerge, K. F. Allred, C. D. Allred, et W. G. Helferich, « Dietary Genistein Negates the Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in Athymic Mice », *Cancer Research*, p. 4, mai 2002.
- [95] F. Shen, X. Xue, et G. Weber, « Tamoxifen and Genistein Synergistically Down-Regulate Signal Transduction and Proliferation in Estrogen Receptor-Negative Human Breast Carcinoma MDA-MB-435 Cells », *Anticancer Research*, p. 7, 1999.
- [96] J. P. Rigalli *et al.*, « The phytoestrogen genistein enhances multidrug resistance in breast cancer cell lines by translational regulation of ABC transporters », *Cancer Lett.*, vol. 376, n° 1, p. 165-172, juin 2016, doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.040.
- [97] P. K. Verkasalo, P. N. Appleby, N. E. Allen, G. Davey, H. Adlercreutz, et T. J. Key, « Soya intake and plasma concentrations of daidzein and genistein: validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) », *Br. J. Nutr.*, vol. 86, n° 3, p. 415-421, sept. 2001, doi: 10.1079/BJN2001424.
- [98] J. Mathey, V. Lamothe, V. Coxam, M. Potier, P. Sauvart, et C. B. -Pelissero, « Concentrations of isoflavones in plasma and urine of post-menopausal women chronically ingesting high quantities of soy isoflavones », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 41, n° 3, p. 957-965, juin 2006, doi: 10.1016/j.jpba.2006.01.051.
- [99] Y. Di, F. De Silva, E. S. Krol, et J. Alcorn, « Flaxseed Lignans Enhance the Cytotoxicity of Chemotherapeutic Agents against Breast Cancer Cell Lines MDA-MB-231 and SKBR3 », *Nutr. Cancer*, vol. 70, n° 2, p. 306-315, févr. 2018, doi: 10.1080/01635581.2018.1421677.
- [100] Y. H. Ju, D. R. Doerge, K. A. Woodling, J. A. Hartman, J. Kwak, et W. G. Helferich, « Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing

- estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) *in vivo* », *Carcinogenesis*, vol. 29, n° 11, p. 2162-2168, août 2008, doi: 10.1093/carcin/bgn161.
- [101] T. Gotoh, K. Yamada, A. Ito, H. Yin, T. Kataoka, et K. Dohi, « Chemoprevention of *N*-Nitroso-*N*-methylurea-induced Rat Mammary Cancer by Miso and Tamoxifen, Alone and in Combination », *Jpn. J. Cancer Res.*, vol. 89, n° 5, p. 487-495, mai 1998, doi: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb03288.x.
- [102] J. Chen, E. Hui, T. Ip, et L. U. Thompson, « Dietary Flaxseed Enhances the Inhibitory Effect of Tamoxifen on the Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) in Nude Mice », *Clin. Cancer Res.*, vol. 10, n° 22, p. 7703-7711, nov. 2004, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1130.
- [103] J. K. Mason, J. Chen, et L. U. Thompson, « Flaxseed oil–trastuzumab interaction in breast cancer », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 48, n° 8-9, p. 2223-2226, août 2010, doi: 10.1016/j.fct.2010.05.052.
- [104] A. H. Wu *et al.*, « Tamoxifen, Soy, and Lifestyle Factors in Asian American Women With Breast Cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 21, p. 3024-3030, juill. 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.10.5023.
- [105] Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006.
- [106] Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), vol. 183. 2002. Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/fra>

## 8 - Annexe

## 8.1 - Etudes *in vitro*

Auteur, année	Modèle cellulaire	Exposition	Critère d'évaluation	Résultats
Zava, 1997	MCF-7 (ER+), T47D (ER+) et MDA-468 (ER-)	Estradiol, Tamoxifène, 4-hydroxytamoxifène, génistéine, equol, kaempferol, quercétine, $\beta$ -naphthoflavone, hespéridine	Antigène pS2 et prolifération cellulaire	Effet biphasique de la génistéine : de 100 nM à 10 $\mu$ M, induction de la croissance cellulaire ; croissance inhibée à partir de 10 $\mu$ M
Takeuchi, 2008	CHO-K1 transfectées	31 phytochimiques parmi les flavonoïdes, isoflavonoïdes, coumestanes, lignanes et catéchines	Activité agoniste et antagoniste via les récepteurs ER $\alpha$ et ER $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 composés ont montré une activité oestrogénique via ER<math>\alpha</math> et/ou ER<math>\beta</math> (activité la plus importante pour génistéine, coumestrol, daidzéine et equol)</li> <li>- Affinité plus importante pour ER<math>\beta</math></li> <li>- Activité antagoniste de la baicaléine via ER<math>\beta</math></li> </ul>
Choi, 2008	MCF-7 et MDA-MB-453	Daidzéine	Prolifération cellulaire	Le traitement par daidzéine diminue l'expression des cycles A, B et D ainsi que de CDK1, CDK2 et CDK4
Chen, 2011	MCF-7	Formononétine	Prolifération cellulaire	Le traitement par formononétine diminue l'expression de la protéine cycline D1 et de son ARNm
Ma, 2008	MCF-7 et MDA-MB-453	Resvératrol	Viabilité cellulaire et cycle cellulaire	Le traitement par resvératrol diminue l'expression de la protéine cycline D1
Zafar, 2017	MCF-7	Coumestrol	Prolifération cellulaire et apoptose	Le traitement par coumestrol réduit l'expression de CDK2 et de la protéine cycline E
Seo, 2011	MCF-7 et MCF-7 HER2	Génistéine et quercétine	Prolifération cellulaire et apoptose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La génistéine et la quercétine augmentent l'expression de la protéine pro-apoptotique p53</li> <li>- La génistéine empêche la transcription des gènes cibles de NF-<math>\kappa</math>B</li> </ul>

<b>Auteur, année</b>	<b>Modèle cellulaire</b>	<b>Exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Résultats</b>
Prietsch, 2014	MCF-7 et les cellules fibroblastiques CCD1059sK	Génistéine	Prolifération cellulaire et apoptose	Réduction de la prolifération cellulaire après exposition à la génistéine (concentration entre 0,01 et 100 µM)
Jin, 2010	MCF-7	Daidzéine	Apoptose	La daidzéine exerce des effets anti-prolifératifs et induit l'apoptose.
Waite, 2005	MCF-7	Resvératrol, quercétine et génistéine	Expression de la protéine issue du gène suppresseur de tumeur PTEN	La génistéine et le resvératrol augmentent l'expression de la Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN).
Li, 2008	MDA-MB-231	Génistéine	Apoptose et rôle de la cascade MEK-ERK	Le traitement par génistéine inhibe la voie de signalisation MAPK.
Obiorah, 2014	MCF-7:WS8 et MCF7:5C	Equol, génistéine et coumestrol	Croissance cellulaire, apoptose et cycle cellulaire	Le coumestrol, l'équol et la génistéine induisent des effets anti-prolifératifs et apoptotiques en inhibant le niveau d'ARNm et l'expression des protéines sur ER $\alpha$ .
Marik, 2011	MCF-7, 21PT et T47D	Génistéine et dérivés de la génistéine (MA-6, MA-8 et MA-19)	Prolifération cellulaire et apoptose, expression des récepteurs ER $\alpha$ et ER $\beta$	La génistéine et ses dérivés réduisent le niveau d'ARNm de ER $\alpha$ et augmentent l'expression de ER $\beta$ .
Jiang, 2013	MCF-7	Génistéine, daidzéine, equol, biochanine A, formononétine et liquiritigénine	Prolifération cellulaire et interaction avec les récepteurs ER $\alpha$ et ER $\beta$	La daidzéine, la génistéine et l'équol, montrent une préférence pour la liaison à ER $\beta$ et pour le recrutement de co-activateurs de ER $\beta$ .

<b>Auteur, année</b>	<b>Modèle cellulaire</b>	<b>Exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Résultats</b>
Lephart, 2015	Microsomes placentaires, MCF-7, SK-BR-3	Lignanes, isoflavonoïdes	Activité de l'aromatase	Les lignanes et isoflavonoïdes peuvent inhiber l'aromatase.
Wang, 2008	MCF-7 et SK-BR-3	Biochanine A	Expression et activité de l'aromatase	La biochanine A réduit l'expression du mRNA et de la protéine de l'aromatase.
McPherson, 2010	T-47-D, MDA-MB-231 et BT-549	Resvératrol et kaempférol	Transcription dépendante du récepteur aryl hydrocarbure	Le resvératrol supprime la transcription des CYP1 A1 et CYP1 B1 des cellules T-47D.
Han, 2006	MCF-7	Biochanine A	Expression de l'ARNm CYP1A1 et capacité de liaison de l'ADN au récepteur aryl hydrocarbure	La biochanine A inhibe l'expression de l'ARNm de CYP1 A1 induite par le DMBA.
Bosviel, 2012	MCF-7A, MDA-MB-231 et MCF10a	Génistéine et daidzéine	Méthylation de l'ADN des gènes BRCA1 et BRCA2	L'exposition à la génistéine et la daidzéine s'oppose à l'hyperméthylation de l'ADN et restaure l'expression des gènes oncosuppresseurs BRCA1 et BRCA2.
Bosviel, 2012	MDA-MB-231, MCF-7 et MCF-10a	Equol	Méthylation de l'ADN des gènes BRCA1 et BRCA2	L'exposition à l'equol diminue la méthylation des îlots CpG des promoteurs BRCA1 et BRCA2 et augmente l'expression de BRCA1 et BRCA2.
Xie, 2014	MCF-7 et MDA-MB-231	Génistéine	Méthylation de l'ADN	L'exposition à la génistéine diminue la méthylation de l'ADN et l'activité de l'ADN méthyltransférase.

Auteur, année	Modèle cellulaire	Exposition	Critère d'évaluation	Résultats
Mirza, 2013	Tissu mammaire normal adjacent chez des patients ayant un carcinome mammaire ductal invasif	Génistéine et resvératrol	Expression des ADN méthyltransférases	La génistéine et le resvératrol diminuent le niveau d'expression de l'histone déacétylase
Beergman Jungeström, 2007	MCF-7	Enterodiol et entérolactone	Croissance tumorale, angiogenèse et sécrétion de VEGF	L'exposition à l'entérodol et l'entérolactone diminue la sécrétion de VEGF.
Miranda, 1998	MCF-7	Composés chalcones : xanthohumol, le 2',4',6',4-tetrahydroxy-3'-geranylchalcone, déhydrocycloxanthohumol et déhydrocycloxanthohumol hydrate	Croissance tumorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les composés chalcones ont une activité inhibitrice dose-dépendante de la croissance cellulaire et un effet cytotoxique.</li> <li>- Le xanthohumol est le composé possédant l'activité la plus puissante.</li> </ul>
Monteiro, 2007	SK-BR-3	Xanthohumol, isoxanthohumol et 8-prenylnaringenin	Prolifération cellulaire, apoptose et activité de l'aromatase	- Les 3 composés sont capables d'inhiber l'activité de l'aromatase, de diminuer la prolifération cellulaire et d'induire l'apoptose.
Hemachandra, 2012	MCF-10A	Houblon	Formation des métabolites des œstrogènes	- L'exposition a houblon induit une diminution significative du métabolisme de l'œstrogène.

<b>Auteur, année</b>	<b>Modèle cellulaire</b>	<b>Exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Résultats</b>
Shen, 1999	MDA-MB-435	Tamoxifène et génistéine	Prolifération cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Synergie d'inhibition de croissance quand le Tamoxifène est ajouté de manière simultanée avec la génistéine.</li> <li>- Réduction plus importante des concentrations en IP<sub>3</sub> après exposition des 2 composés simultanément.</li> </ul>
Rigalli, 2016	MCF-7 et MDA-MB-231	Génistéine, Doxorubicine, Méthotrexate	Expression du transporteur ABC, efflux de Doxorubicine et Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de l'expression de ABCC1 et de ABCG2 après traitement avec 10 µM de génistéine. Aucun changement n'est observé à de plus faibles concentrations de génistéine.</li> <li>- Augmentation de l'efflux de Doxorubicine par la génistéine dans les cellules MCF-7 mais pas dans les cellules MDA-MB-231.</li> </ul>
Di, 2018	SKBR3 et MDA-MB-231	Lignanes de graines de lin (entérolactone, entérolactone glucoside, SECO), Doxorubicine, Carboplatine, Docétaxel, Metformine	Cytotoxicité, viabilité cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LE SECO et l'entérolactone diminuent les valeurs d'IC<sub>50</sub> du Docétaxel ; les valeurs d'IC<sub>50</sub> de la Doxorubicine et du Carboplatine ne sont pas modifiées.</li> </ul>

*Tableau 4 : Synthèse des études in vitro*

## 8.2 - Etudes animales

Auteur, année		Modèle animal	Modèle tumoral	Exposition	Critère d'évaluation	Résultats
Saggar, 2010		Souris athymiques ovariectomisées	MCF-7	Secoisolariciresinol diglucoside (SDG) et huile de lin	Prolifération cellulaire et croissance tumorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le SDG diminue la prolifération cellulaire</li> <li>- Le SDG diminue l'ARNm de ER<math>\alpha</math>, ER<math>\beta</math>, EGFR et BCL2 et l'expression de la protéine PMAK</li> </ul>
Ju, 2002		Souris athymiques ovariectomisées	MCF-7	Génistéine et Tamoxifène	Croissance tumorale, expression des gènes E-répondeurs (pS2, PR et Cycline D1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les groupes ayant reçu le Tamoxifène seul, l'expression des gènes répondeurs aux œstrogènes est diminuée et la taille de la tumeur des groupes traités uniquement par est semblable à celle du groupe contrôle.</li> <li>- Dans les groupes ayant reçu l'association Tamoxifène et génistéine, la taille des tumeurs est significativement différente de celle du groupe contrôle, avec une augmentation de l'expression de pS2 et de la Cycline D1.</li> </ul>
Ju, 2008		Souris nude ovariectomisées	MCF-7	Génistéine et Létrozole	Croissance tumorale, expression de pS2 et de l'aromatase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La taille de la tumeur est significativement plus importante dans les groupes recevant la génistéine associée au Létrozole par rapport au groupe recevant le Létrozole seul.</li> <li>- L'expression de pS2 augmente quand le Létrozole est associé à la génistéine. - Le Létrozole et la génistéine seuls ou en association diminuent l'expression de l'ARNm de l'aromatase.</li> </ul>
Gotoh, 1998		Rats femelles CD/Crj	Carcinogenèse mammaire induite par MNU	Miso, Tamoxifène	Incidence et multiplicité des tumeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'exposition à l'association Tamoxifène + miso réduit significativement l'incidence et la taille des tumeurs mammaires par rapport au groupe contrôle et au groupe Tamoxifène seul</li> </ul>

<b>Auteur, année</b>		<b>Modèle animal</b>	<b>Modèle tumoral</b>	<b>Exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Résultats</b>
Chen, 2004		Souris athymiques ovariectomisées	MCF-7	Graines de lin, Tamoxifène	Croissance tumorale, prolifération cellulaire et apoptose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe « non ménopausé » : Réduction significative de la taille de la tumeur dans le groupe Tamoxifène + miso par rapport au groupe contrôle uniquement</li> <li>- Groupe « ménopausé » : Réduction significative de la taille de la tumeur dans le groupe Tamoxifène + miso par rapport au groupe contrôle et au groupe Tamoxifène seul ; apoptose la plus importante dans le groupe en combinaison</li> </ul>
Mason, 2007		Souris athymiques ovariectomisées	BT-474	Huile de lin (HL), Trastuzumab (TRAS)	Croissance tumorale, prolifération cellulaire et apoptose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régression significative de la taille de la tumeur dans les groupes recevant TRAS ou TRAS + HL</li> <li>- Réduction significative de la croissance cellulaire dans le groupe TRAS 2,5 + HL par rapport au groupe TRAS 2,5 ; pas de différence entre TRAS 5 et TRAS 5 + HL</li> <li>- Observations similaires pour l'apoptose</li> </ul>

*Tableau 5 : Synthèse des études animales*

### 8.3 - Etudes populationnelles

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Fink, 2006, USA, Long Island Breast Cancer Study Project	Etude cas-témoins	- Cas : femmes ayant un diagnostic de cancer du sein <i>in situ</i> ou invasif - Témoins : sélection aléatoire de femmes de 65 ans ou plus	Flavonoïdes (6 classes : flavonols, flavones, flavan-3-ols, flavanones, anthocyanidines et isoflavones) + lignanes : consommation des 12 mois précédents	Block FFQ modifié sur les 12 mois précédents l'inclusion	Risque de cancer du sein	1 434 cas et 1 440 témoins		- OR cancer du sein diminués en relation avec la consommation de flavones - OR diminués de 25% parmi les femmes ménopausées dans le quintile supérieur de consommation de flavonoïdes. - Pas de diminution risque cancer du sein chez les femmes non ménopausées.
Cotterchio, 2008, Canada	Etude cas-témoins	- Cas : femmes de 25 à 74 ans avec un diagnostic de cancer du sein - Témoins : échantillon aléatoire de femmes	Lignanes et isoflavones	Block FFQ modifié sur les 2 années précédant l'inclusion et durant l'adolescence	Risque de cancer du sein	3 003 cas et 3 370 contrôles		- Pas d'association entre la consommation d'isoflavones ou de lignanes et le risque de cancer du sein. - Parmi les femmes en surpoids, la quantité la plus élevée de phyto-estrogène consommés est associée à une réduction significative du risque de cancer du sein.

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Fritz, 2013	Revue systématique de la littérature	Femmes sans ou avec cancer du sein	(Isoflavones) de soja et (isoflavones) trèfle violet		Risque de cancer du sein, de récurrence ou de décès	131 études incluses : 127 concernant le soja et 4 concernant le trèfle violet		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour 32 études, une consommation plus élevée d'isoflavones de soja est associée à un risque plus faible de cancer primaire du sein, de mortalité par cancer du sein ou à une amélioration des marqueurs de pronostic.</li> <li>- Aucune des études n'a montré d'effet néfaste lié à une forte consommation de soja.</li> </ul>
Touillaud, 2007, France, Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes françaises nées entre 1925 et 1950 sans cancer mammaire	Lignanes : 4 lignanes (pinoresinol, lariciresinol, secoisolariciresinol et matairesinol) et 2 entérolignanes (enterodiol et enterolactone)	Auto-questionnaire alimentaire sur l'année précédant l'inclusion,	Risque de cancer mammaire primitif invasif après la ménopause	58 049 femmes, soit 383 425 personnes années	7,7 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes appartenant au quartile de consommation le plus élevé ont une réduction significative du risque post-ménopause de cancer du sein.</li> <li>- Seule la consommation de lariciresinol est associée négativement au risque de cancer du sein.</li> <li>- Les associations statistiquement significatives sont retrouvées uniquement pour le statut ER+/PR+.</li> </ul>

<b>Auteur, année, pays, nom de l'étude</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Exposition</b>	<b>Evaluation de l'exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Médiane de suivi</b>	<b>Résultats</b>
Fabian, 2010	Etude pilote sans placebo	Femme non ménopausée à haut risque de cancer du sein	Lignanes (SDG)		Variation du niveau de Ki-67 du prélèvement mammaire par RPFNA	49 femmes initialement, 45 ont terminé l'étude	12 mois	- 36 sujets (85%) ont montré une diminution de Ki-67. - Aucun changement au niveau des hormones et des facteurs de croissance.
Boyapati, 2005, Shangai, Shangai Breast Cancer Study	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ayant un cancer du sein, âge entre 25 et 64 ans	Aliments à base de soja, isoflavones	FFQ : alimentation des 5 années passées avant l'inclusion puis sur les 7 mois après l'inclusion	Survie sans maladie	1 459 femmes	5,2 ans	- Aucune association entre la consommation de protéines de soja ou la consommation en isoflavones et la survie au cancer du sein sans maladie. - Aucune association non plus dans les analyses en sous-groupes.

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Kyro, 2015, Europe, The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes issues de la cohorte EPIC, sans cancer du sein à l'inclusion mais ayant reçu un diagnostic de cancer du sein au cours du suivi	Flavonoïdes, acides phénoliques, stilbènes, lignanes et autres polyphénols	Questionnaires diététiques spécifiques du centre ou du pays sur l'alimentation 12 mois avant inclusion	Mortalité toute cause et mortalité par cancer du sein	11 782 femmes suivies depuis la date de diagnostic	6 ans	<p>- Femmes non ménopausées : aucune association entre les différents polyphénols et la mortalité toutes causes ou par cancer du sein, excepté pour les lignanes (consommation élevée associée à un risque plus élevé de décès toute cause, mais pas d'augmentation du risque de décès par cancer du sein.)</p> <p>- Femmes ménopausées : consommation de lignanes associée à un risque plus faible de décès par cancer du sein. Aucune association pour les autres polyphénols.</p>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Fink, 2007, Long Island, Long Island Breast Cancer Study Project	Etude observationnelle de cohorte prospective à partir des cas d'une étude cas-témoin	Femme ayant un cancer du sein invasif	Flavonoïdes (6 classes : flavonols, flavones, flavan-3-ols, flavanones, anthocyanidines et isoflavones) + lignanes	Block FFQ modifié sur les 12 mois précédent l'inclusion	Mortalité toute cause et mortalité par cancer du sein	1210 femmes	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les flavones, les isoflavones et les anthocyanidines sont inversement associés avec la mortalité toute-cause.</li> <li>- Femmes ménopausées : risque de mortalité toute cause diminué pour les flavones et les isoflavones. Plus modeste pour les flavonoïdes totaux + lignanes et les anthocyanidines.</li> <li>- Femmes non ménopausées : réduction de la mortalité toute cause pour les flavones, les isoflavones et les anthocyanidines, (CI vastes). Les flavonoïdes totaux + lignanes, les flavonols, les flavan-3-ols et les lignanes sont positivement associés avec la mortalité (résultats imprécis, les CIs contiennent 1).</li> </ul>

<b>Auteur, année, pays, nom de l'étude</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Exposition</b>	<b>Evaluation de l'exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Médiane de suivi</b>	<b>Résultats</b>
Zhang, 2012, China	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes avec un cancer du sein, initialement sans antécédent de cancer	Isoflavones de soja : daidzéine, génistéine et glycitéine	FFQ à l'inclusion	Mortalité spécifique par cancer	616 femmes	52,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une importante consommation d'isoflavones de soja est inversement reliée aux décès par cancer du sein, mais aucune relation linéaire n'est retrouvée.</li> <li>- Taux de décès par cancer du sein décroissant en lien avec une consommation élevée de protéines de soja.</li> </ul>
Conroy, 2013, Hawaï et California, Multiethnic Cohort Study	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes de plus de 50 ans présentant un cancer du sein	Isoflavones de soja	Questionnaire de fréquence alimentaire quantitatif sur la consommation durant l'année précédant l'inclusion	Mortalité toute cause et mortalité par cancer du sein	3842 femmes	Durée moyenne de suivi : 6,2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse multivariée : la consommation de soja n'est pas associée à la mortalité toute cause confondue ou à la mortalité spécifique par cancer du sein.</li> <li>- Femmes avec tumeur ER-PR- : risque légèrement plus élevé non statistiquement significatif de mortalité spécifique par cancer du sein avec les consommations croissantes de soja, mais pas sur les isoflavones de soja.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Shu, 2009, Shangaï, Shanghai Breast Cancer Survival Study	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes diagnostiquées avec un cancer du sein primitif entre 25 et 70 ans, recrutées 6 mois après le diagnostic	Soja, isoflavones	Questionnaire sur les 6, 12 ou 36 mois précédant l'inclusion et à 18, 36 et 60 mois après le diagnostic.	Décès par mortalité totale et par récurrence de cancer/métastase	- 5 033 sujets au début de l'étude, dont 4 344 sujets avec un questionnaire à 36 mois et 1868 sujets avec un questionnaire à 60 mois	3,9 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La consommation de soja est inversement associée avec le risque de mortalité et de récurrence.</li> <li>- Résultats similaires pour la consommation d'isoflavones.</li> <li>- Relation linéaire avec la consommation de soja, plafonnée à 11g/j de soja.</li> <li>- Pas différence significative au niveau de la récurrence entre les patientes sous Tamoxifène ou non dans le groupe de consommation élevée de soja.</li> </ul>
Kang, 2012, Chine	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes avec un diagnostic de cancer du sein	Isoflavones de soja et soja	FFQ sur la consommation des 12 mois précédant l'inclusion	Mortalité spécifique par cancer du sein	288 femmes	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'augmentation de la consommation d'isoflavones est associée à une diminution du risque de décès par cancer du sein.</li> <li>- La consommation la plus élevée de protéines de soja réduit significativement le risque de décès.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Kang, 2010, Chine	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes avec un diagnostic de cancer du sein précoce ou avancé, recevant une thérapie hormonale après chirurgie	Isoflavones de soja	Questionnaire de fréquence alimentaire sur l'alimentation au moment de l'inclusion	Récidive de cancer du sein et décès	524 femmes	5,1 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes non ménopausées : aucune association significative.</li> <li>- Femmes ménopausées : Association inverse entre la consommation d'isoflavones et les récurrences ; aucune différence sur le risque de décès.</li> <li>- Relation statistiquement significative chez les patientes ER+/PR+ et chez les patientes traitées par Anastrozole.</li> </ul>
Guha, 2009, USA, The Life After Cancer Epidemiology Study	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes avec un diagnostic de cancer du sein dans les 39 derniers mois, entre 18 et 79 ans	Isoflavones de soja : daidzéine, génistéine et glycitéine	FFQ et FFQ soja sur la consommation des 12 mois précédant l'inclusion	Récidive de cancer du sein	1945 femmes ayant survécu	Durée moyenne de suivi : 6,3 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution non significative du risque de récurrence de cancer du sein avec l'augmentation de la consommation de daidzéine et de glycitéine</li> <li>- Les femmes utilisant le Tamoxifène ont une diminution significative du risque de récurrence de cancer du sein avec une consommation croissante de glycitéine ; relation non significative avec la daidzéine et la génistéine.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Woo, 2012, Corée	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ayant un diagnostic de cancer du sein en Corée, recrutée lors de leur première chirurgie	Isoflavones de soja	FFQ sur la consommation des 12 mois précédant l'inclusion	Récidive de cancer du sein, avec stratification selon le statut HER2	339 femmes	32,6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'association significative entre la consommation totale de soja, de légumineuses et d'isoflavones et le risque de récurrence</li> <li>- Statut HER2- : le risque de récurrence associée à la consommation de légumineuses et d'isoflavones de soja diminue sur le modèle ajusté multivarié.</li> <li>- Statut HER2+ : le risque de récurrence augmente parmi les patientes HER2+. La consommation de légumineuses est positivement associée avec une augmentation du risque de récurrence, sans atteindre une significativité statistique.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Zhang, 2017, USA et Canada, The Breast Cancer Family Registry	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ayant un cancer du sein primitif invasif	Isoflavones dont génistéine, daidzéine et glycitéine	FFQ à l'inclusion (alimentation avant le diagnostic)	Mortalité toute cause	6235 femmes ont complété le questionnaire, dont : - 4769 sur l'alimentation 5 ans avant le diagnostic - 1466 sur l'alimentation 5 ans après diagnostic	9,4 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes du quartile de consommation d'isoflavone le plus élevé ont diminution de la mortalité toutes-causes.</li> <li>- Association inverse statistiquement significative avec la consommation d'isoflavones post-diagnostic.</li> <li>- La relation avec la consommation pré-diagnostic est plus faible, non statistiquement significative.</li> <li>- Les trois sous-types d'isoflavones sont associés à une diminution similaire de la mortalité toutes causes.</li> <li>- Diminution significative parmi les femmes ER- PR- et ne recevant pas de thérapie hormonale.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Nechuta, 2012, USA et Shanghai, After Breast Cancer Pooling	Etude observationnelle de cohorte prospective	Patientes survivantes d'un cancer du sein	Isoflavones de soja	Questionnaire focalisé sur la consommation de soja après le diagnostic	Mortalité toute cause, mortalité par cancer du sein et récurrence	9514 femmes	Suivi moyen de 7,4 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une consommation supérieure à 10 mg/j d'isoflavones n'est pas associée à une réduction significative du risque mortalité totale ou mortalité cancer du sein, mais à une diminution significative du risque de récurrence.</li> <li>- Les patientes sous Tamoxifène avec une tumeur ER+ associée à une consommation d'isoflavones la plus élevée ont un risque réduit de récurrence comparativement aux patientes qui n'étaient pas sous Tamoxifène et consommaient la plus faible quantité d'isoflavones.</li> </ul>

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
McCann, 2010, USA, Western New-York Exposure and Breast cancer	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ayant un cancer du sein, âgées de 35 à 79 ans	Lignanes	FFQ portant sur l'alimentation des 12-24 mois avant le diagnostic	Mortalité toute cause et mortalité par cancer du sein	1 122 femmes	Moyenne de survie de 87,3 mois	- Femmes non ménopausées : aucune association significative entre les quartiles de consommation de lignanes et la mortalité toute cause ou la mortalité par cancer du sein. - Femmes ménopausées : risque de mortalité toute cause et risque de mortalité par cancer du sein diminués dans le quartile le plus élevé par rapport au quartile le plus faible.
Buck, 2011, Allemagne	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ménopausées ayant un cancer du sein, âgées entre 50 et 74 ans	Entérolignanes : entérolactone et entérodiol	FFQ portant sur l'année précédant le diagnostic	Survie globale et survie spécifique au cancer du sein	2653 femmes	6,4 ans	- Les niveaux estimés les plus élevés d'entérolactone et d'entérodiol sont significativement associés à une réduction de la mortalité globale. - Il n'y a pas d'hétérogénéité significative pour les associations entre les entérolactones estimés et le statut ER, le statut ER/PR ou l'utilisation de thérapies hormonales de substitution.

<b>Auteur, année, pays, nom de l'étude</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Population</b>	<b>Exposition</b>	<b>Evaluation de l'exposition</b>	<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Médiane de suivi</b>	<b>Résultats</b>
Guglielmini, 2012, Italie	Etude observationnelle de cohorte rétrospective	Femmes ayant un diagnostic de cancer du sein	Entérolactone sérique	Dosage sérique avant chirurgie	Mortalité toute-cause et mortalité par cancer du sein	300 femmes	23 ans	- Probabilité de mortalité toute cause et de mortalité par cancer du sein plus faible parmi les patientes avec une concentration en entérolactone $\geq 10$ nM durant les 10 premières années.
Buck, 2011, Allemagne	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ménopausées ayant un cancer du sein	Entérolactone sérique	Dosage sérique après le diagnostic	Survie globale et survie à distance sans maladie	1 140 femmes pour la survie globale et 1062 femmes pour la survie sans maladie	6,1 ans	- Les niveaux d'entérolactone sérique diffèrent significativement entre les patients décédés et les patients toujours en vie. - Les niveaux sériques d'entérolactone plus élevés sont associés à une réduction significative de la mortalité globale. Après stratification, réduction statistiquement significative seulement pour les tumeurs ER-. - L'entérolactone sérique est associé à une réduction non significative de la maladie à distance.

Auteur, année, pays, nom de l'étude	Type d'étude	Population	Exposition	Evaluation de l'exposition	Critère d'évaluation	Taille de l'échantillon	Médiane de suivi	Résultats
Olsen, 2011, Danemark, Diet, Cancer and Health	Etude observationnelle de cohorte prospective	Femmes ménopausées ayant un cancer du sein, âgées entre 50 et 64 ans	Entérolactone sérique	FFQ et dosage sérique au moment du diagnostic	Mortalité toutes causes et mortalité par cancer du sein	424 femmes	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes toujours en vie ont un niveau plasmatique d'entérolactone à l'inclusion plus élevé que les femmes décédées.</li> <li>- Le niveau plus élevé d'entérolactones est associé à une mortalité toutes causes plus faible (incrément à 20 nM). Tendance identique pour la mortalité spécifique par cancer du sein (HR non statistiquement significatifs).</li> <li>- Stratification statut ER : aucune différence en fonction du statut ER.</li> </ul>
Wu, 2007, Los Angeles	Etude populationnelle transversale	Femmes avec un cancer du sein et sous Tamoxifène	Isoflavones de soja	FFQ au moment de l'inclusion	Niveaux sanguins en Tamoxifène et ses métabolites principaux	380 femmes		<ul style="list-style-type: none"> <li>- La consommation de soja au moment de la prise de sang n'est pas liée aux niveaux de Tamoxifène sérique et de ses métabolites.</li> <li>- Aucune association significative entre les concentrations de Tamoxifène/métabolites et les concentrations sériques en isoflavones/métabolites.</li> </ul>

Tableau 6 : Synthèse des études populationnelles



# **Serment de Galien**



**«En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

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

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**