

Phytoœstrogènes chez la femme ménopausée

Sylvie Dodin, Claudine Blanchet, Isabelle Marc

> Bien que le traitement hormonal substitutif (*hormone replacement therapy*, HRT) soit le traitement le plus efficace des symptômes associés à la ménopause, des études plus récentes et plus rigoureuses confirment que les risques associés au HRT peuvent dépasser les bénéfices escomptés. Dans ce contexte, de plus en plus de femmes se tournent vers des solutions dites « naturelles », comme les phytoœstrogènes, afin de soulager les malaises associés à la ménopause. Cet article passe en revue les effets des phytoœstrogènes sur la réduction de ces symptômes et sur les risques de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose et de cancer du sein. <



gènes, ont été l'objet d'un grand intérêt scientifique. Le rôle des phytoœstrogènes dans le soulagement des symptômes de ménopause, l'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires, la prévention de l'ostéoporose et du cancer du sein sera revu.

Département d'obstétrique et de gynécologie, Université Laval, Chaire Lucie et André Chagnon pour l'avancement d'une approche intégrale en santé, Hôpital St-François d'Assise, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 10, rue de l'Espinaay, Québec G1L 3L5, Canada. sylvie.dodin@ogy.ulaval.ca

Parallèlement au manque de confiance envers les thérapeutiques conventionnelles, de plus en plus de femmes ménopausées se tournent vers des pratiques alternatives non médicamenteuses. Soixante-huit pour cent des adultes canadiens, en majorité des femmes, prennent sous une forme ou une autre des suppléments alimentaires [1]. L'utilisation des plantes médicinales croît de façon exponentielle: 10% des consommateurs les utilisaient en 1997, contre 28% aujourd'hui [2]. L'engouement de la population féminine pour des alternatives non médicamenteuses est de plus en plus marqué, mais encore très peu de patientes se sentent à l'aise pour en discuter avec leur professionnel de la santé: ainsi, les deux tiers des utilisateurs de suppléments nutritionnels n'en parlent pas à leur médecin, de peur d'être critiqués [3]. Les résultats des études récentes, qui suggèrent que les risques de la prise d'un traitement hormonal substitutif dépassent les bénéfices, justifient encore davantage le recours à d'autres solutions [4]. Parmi celles-ci, les phytoœstrogènes, en raison de leur similarité structurale avec les œstro-

Généralités sur les phytoœstrogènes

Les phytoœstrogènes sont des composés non stéroïdiens présents dans plusieurs végétaux et partageant des structures similaires avec les œstrogènes. Les trois principaux groupes de phytoœstrogènes sont les isoflavones, les lignans et les coumestans. Les phytoœstrogènes sont présents en nature et quantité variables dans un très grand nombre de végétaux. Les concentrations les plus élevées d'isoflavones se retrouvent dans les fèves de soja et leurs produits dérivés. Les phytoœstrogènes de la famille des lignans se retrouvent principalement dans les aliments à grains entiers, les graines de lin en étant particulièrement riches. Les lignans comme les isoflavones se lient aux récepteurs des œstrogènes; ils exercent un faible effet œstrogénique ou antagoniste semblable au tamoxifène au niveau des tissus cibles, selon le site d'action, le niveau d'œstrogènes endogènes et le niveau des récepteurs. Par ailleurs, un second récepteur des œstrogènes (Er) a récemment été identifié et cloné. Ce nouveau récepteur



a une distribution tissulaire particulière dans les os, le cerveau, l'endothélium vasculaire et la vessie. Les œstrogènes non stéroïdiens, tels les phytoœstrogènes, se lieraient de façon préférentielle au récepteur β , ce qui suggérerait qu'ils pourraient avoir une action distincte et différente de la voie des œstrogènes classiques. Les phytoœstrogènes auraient moins d'affinité pour les protéines de transport dans le sérum, ce qui augmenterait le nombre de molécules disponibles pour le récepteur. Par ailleurs, les lignans influencent le métabolisme hépatique des œstrogènes et augmentent la synthèse de la protéine de transport des hormones sexuelles (SHBG) impliquée dans la liaison et la disponibilité des stéroïdes sexuels. Plusieurs autres actions hormonales ont été rapportées pour les phytoœstrogènes : inhibition de l'angiogenèse, du cycle cellulaire et de l'aromatase, effets antioxydants et inhibition de la tyrosine kinase [5].

Phytoœstrogènes et symptômes de la ménopause

Les études épidémiologiques suggèrent que moins de 25% des femmes japonaises présentent des bouffées de chaleur, alors que plus de 80% des femmes nord-américaines en souffrent à des degrés divers. Quoique les différences culturelles pourraient en partie expliquer ces différences [6], le régime alimentaire traditionnel des Japonaises, très riche en phytoœstrogènes, pourrait jouer un rôle. Depuis 1995, seize essais cliniques randomisés incluant de 24 à 177 femmes ont évalué l'effet des phytoœstrogènes, sous forme de protéines de soja, d'extraits de soja ou de trèfle rouge, sur les symptômes de la ménopause. Les résultats de ces études de courte durée (4 à 24 semaines) sont variables. Six études suggèrent une réduction significative de la fréquence et/ou de l'intensité des bouffées de chaleur comparativement au groupe placebo (Tableau 1). Dans la majorité des études, l'effet placebo est souvent important, puisqu'une amélioration de l'ordre de 30% est habituellement observée dans ce groupe. Aucune différence significative n'était observée dans les dix autres études [7]. Les différences siégeant au niveau de la population étudiée, de la durée de l'étude et des instruments de mesure utilisés rendent la comparaison de ces études difficiles. Cependant, l'effet inconstant des phytoœstrogènes sur les symptômes de ménopause peut en partie s'expliquer par des variations individuelles dans leur métabolisme, dues aux bactéries intestinales. Le métabolisme intestinal peut également être influencé par le régime alimentaire et la prise d'antibiotiques [8]. En résumé, si un certain nombre d'études suggèrent un effet des phytoœstrogènes sur les symptômes de la

ménopause, il serait moins important que l'effet du traitement hormonal substitutif et d'une durée limitée dans le temps.

Phytoœstrogènes et facteurs de risque cardiovasculaires

Phytoœstrogènes et métabolisme des lipides et des lipoprotéines

Les études épidémiologiques et expérimentales soutiennent l'hypothèse que les phytoœstrogènes pourraient agir comme agonistes et reproduire des effets similaires aux œstrogènes sur les facteurs de risque cardiovasculaires. L'incidence des maladies cardiovasculaires (MCV) est beaucoup plus élevée en Amérique du Nord que dans les pays asiatiques. Chez les Japonaises, ce faible taux de MCV a été relié à un régime faible en gras, mais riche en produits dérivés du soja, une source importante de phytoœstrogènes. Aldercreutz *et al.* [9] rapportent des niveaux moyens d'excrétion urinaire de phytoœstrogènes 50 fois plus élevés chez les femmes japonaises que chez les Américaines ou les Finlandaises.

Données expérimentales

Chez des guenons ovariectomisées et préalablement soumises à un régime athérogène, un régime riche en phytoœstrogènes ou en œstrogènes conjugués administré pendant une période de 36 mois entraîne une réduction équivalente et significative des concentrations de cholestérol total (CT) et de cholestérol-LDL (C-LDL). Une inhibition de la progression de l'athérosclérose iliaque et une réduction des lésions coronariennes et des carotides internes ont été parallèlement observées [10, 11].

Données cliniques

Une méta-analyse résumant vingt-neuf des trente-huit études cliniques publiées confirme une association entre la consommation de protéines de soja et l'amélioration du profil lipidique [12]. Une consommation moyenne de 47 g de protéines de soja par jour entraîne une réduction significative du CT de 9,3%, une diminution du C-LDL de 12,9% et une légère élévation (non significative) du C-HDL. Cependant, ces études incluaient hommes et femmes pré- ou postménopausées et normo- ou hypercholestérolémiques. Depuis, plusieurs essais cliniques randomisés ont été réalisés spécifiquement chez les femmes ménopausées normo- et hypercholestérolémiques. Les résultats des quatorze essais cliniques réalisés durant 4 à 24 semaines, publiés depuis 1997, ne sont pas tous concordants [7]. La population étudiée, la durée des essais cliniques et sur-

Réf.	Population étudiée	Méthodologie	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats
[24]	51 femmes australiennes ménopausées, 40-65 ans, symptomatiques (au moins 3 bouffées de chaleur/jour)	Double aveugle avec placebo, chassé-croisé (12 semaines)	Extrait de trèfle rouge Pro-mensil (40 mg d'isoflavones)	Nombre et intensité des bouffées de chaleur (score de Green) Phytoœstrogènes urinaires	Aucune différence significative entre les 2 groupes et corrélation entre excrétion urinaire des isoflavones et incidence des bouffées de chaleur
[25]	44 femmes australiennes ménopausées	Double aveugle avec placebo, chassé-croisé (12 semaines)	Diète riche : soja (53 mg), graines de lin, blé (placebo)	Fréquence et intensité des bouffées de chaleur Phytoœstrogènes urinaires	Aucune différence significative entre les 3 groupes
[26]	177 femmes nord-américaines ménopausées, âge moyen = 54,8 ans (au moins 5 bouffées de chaleur/jour)	Multicentrique, double aveugle avec placebo (12 semaines)	Extrait d'isoflavones (50 mg)	Fréquence, intensité des bouffées de chaleur et sueurs nocturnes	Différence de sévérité des bouffées de chaleur ($p = 0,01$), fréquence ($p = 0,07$) et sueurs nocturnes ($p < 0,04$)
[27]	69 femmes nord-américaines périménopausées, âge médian 50 ans (au moins 10 bouffées de chaleur/semaine)	Double aveugle avec placebo (24 semaines)	Protéines de soja : riche en isoflavones, pauvre en isoflavones vs placebo	Fréquence, intensité des bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et autres symptômes	Aucune différence significative entre les 3 groupes
[28]	37 femmes australiennes ménopausées, 40-65 ans (au moins 3 bouffées de chaleur/jour)	Double aveugle avec placebo (12 semaines)	Extrait de trèfle rouge (40 mg et 160 mg d'isoflavones vs placebo)	Nombre et intensité des bouffées de chaleur (score de Green)	Aucune différence significative entre les 3 groupes
[29]	Femmes nord-américaines, 18 ans et plus (au moins 14 bouffées de chaleur/semaine)	Double aveugle avec placebo, chassé-croisé (4 semaines), stratification pour l'âge, la prise de tamoxifène	Extrait d'isoflavones (50 mg trois fois par jour)	Fréquence et intensité des bouffées de chaleur	Aucune différence significative entre les 3 groupes
[30]	82 femmes brésiliennes ménopausées, 45-55 ans (au moins 10 bouffées de chaleur/semaine)	Double aveugle avec placebo (16 semaines)	83,3 mg d'isoflavones (50,3 mg de protéines de soja et 33,3 mg d'isoflavones)	Index de Kupperman	Différence significative à 16 semaines pour tous les symptômes
[31]	58 femmes australiennes ménopausées, 30-70 ans (au moins 14 bouffées de chaleur/semaine)	Double aveugle avec placebo (12 semaines)	45 g de farine de soja vs 45 g de farine de blé	Fréquence, sévérité des bouffées de chaleur et autres symptômes	Aucune différence significative entre les 2 groupes à 12 semaines, à 6 semaines, diminution significative dans le groupe soja
[32]	24 femmes australiennes ménopausées, 40-65 ans (au moins 3 bouffées de chaleur/jour)	Double aveugle avec placebo (12 semaines)	60 g de poudre de protéines de soja (Take Care), 77,4 mg d'isoflavones	Fréquence et intensité (score de Green) des bouffées de chaleur	Aucune différence significative entre les 2 groupes
[33]	39 femmes italiennes ménopausées, âge non précisé	Randomisé, double aveugle	Extrait standardisé de soja, 50 mg par jour \times 6 semaines, CEE 0,625 \times 4 semaines, MPA pour 2 semaines	Nombre de bouffées de chaleur et sévérité (score de Green)	Différence entre les 2 groupes à 6 semaines ($p < 0,01$) pour le nombre et sévérité des bouffées de chaleur plus marquée avec ajout de CEE
[34]	123 femmes canadiennes ménopausées avec histoire de cancer du sein, fréquence \times intensité des bouffées de chaleur \geq 10/semaine	Randomisé, double aveugle	500 ml d'un breuvage de soja, 90 mg par jour d'isoflavones pendant 12 semaines vs breuvage de riz	Nombre et sévérité des bouffées de chaleur	Aucune différence significative entre les 2 groupes et réduction significative dans les 2 groupes vs niveau de base
[35]	94 femmes australiennes ménopausées, 50-75 ans	Randomisé, double aveugle	Breuvage de soja, 118 mg d'isoflavones par jour vs caséine pendant 3 mois	Fréquence, sévérité des symptômes et dosage urinaire des phytoœstrogènes	Aucune différence significative entre les 2 groupes
[36]	51 femmes nord-américaines périménopausées, 45-55 ans	Randomisé, double aveugle, chassé-croisé	20 g d'hydrates de carbone, 20 g de protéines de soja, 34 mg en 1 ou 2 doses sur 6 semaines	Fréquence, sévérité des bouffées de chaleur et qualité de vie	Différence significative dans la sévérité des bouffées de chaleur et autres symptômes d'hypoœstrogénie entre le placebo et protéines de soja (2 fois par jour)
[37]	104 femmes ménopausées	Randomisé, double aveugle, multicentre	60 g de protéines de soja, 76 mg d'isoflavones vs caséine pendant 12 semaines	Fréquence, sévérité des bouffées de chaleur et index de Kupperman	Réduction significative de la fréquence des bouffées de chaleur, mais aucune de différence significative à l'index de Kupperman
[38]	145 femmes israéliennes ménopausées, 43-65 ans (14 bouffées de chaleur/semaine)	Randomisé, non double aveugle	Fèves de soja et graines de lin pendant 12 semaines vs diète normale		Aucune différence significative
[39]	97 femmes américaines, 45-65 ans	Randomisé, double aveugle	Diète riche en soja, 165 mg d'isoflavones vs diète contrôle pendant 4 semaines	Fréquence des bouffées de chaleur	Aucune différence significative

Tableau I. Phytoœstrogènes et symptômes de la ménopause.



tout les différences dans les types de produits utilisés (produits dérivés du soja, graines de lin ou extraits d'isoflavones ou de trèfle rouge) rendent la comparaison de ces résultats difficiles [7, 13]. Les résultats de sept des huit articles ayant évalué l'effet sur le bilan lipidique des protéines de soja complètes ou des graines de lin broyées publient des résultats en accord avec ceux résumés dans la méta-analyse d'Anderson [12], et confirment un effet favorable de la consommation de protéines de soja ou de graines de lin broyées sur les niveaux de CT et de C-LDL. En revanche, aucun des six essais cliniques évaluant l'efficacité des extraits d'isoflavones ou de trèfle rouge ne rapporte de diminution significative du bilan lipidique comparativement au placebo. Ces résultats suggèrent que les protéines de soja intactes affecteraient plus favorablement le bilan lipidique que les extraits d'isoflavones obtenus par le procédé d'extraction alcoolique. Lucas *et al.* [14] rapportent une diminution de 7,5% des apolipoprotéines B et de 6% des apoprotéines A1, après la prise d'un supplément de 40 g de graines de lin broyées pendant 3 mois, chez 48 femmes ménopausées. Lemay *et al.* [15] n'observent cependant aucune diminution significative de l'apoprotéine B, après la prise de 40 g de graines de lin broyées pendant 2 mois, comparativement au traitement hormonal substitutif.

Phytoœstrogènes, ostéoporose et métabolisme osseux

L'incidence des fractures ostéoporotiques est plus faible chez les femmes japonaises que les femmes nord-américaines [9]. Le régime alimentaire très riche en phytoœstrogènes des femmes asiatiques pourrait jouer un rôle. Sept essais cliniques randomisés de courte durée (3 à 6 mois), incluant 23 à 187 femmes ménopausées, ont évalué l'effet des protéines de soja ou des extraits d'isoflavones et de trèfle rouge sur les marqueurs sanguins ou urinaires du métabolisme osseux ou sur la densité osseuse évaluée par ostéodensitométrie. Les quatre articles ayant évalué l'effet des phytoœstrogènes sur la densité osseuse suggèrent une stabilisation ou une légère augmentation de la densité osseuse lombaire ou radiale, mais aucun suivi n'a été supérieur à 6 mois [13] (Tableau II). L'effet des phytoœstrogènes sur les marqueurs osseux sont plus variables. Uesuki *et al.* [16] rapportent une baisse significative des marqueurs de la résorption osseuse (pyridinololines urinaires) après la prise d'un extrait d'isoflavones pendant 4 semaines. Des résultats similaires sont rapportés par Wangen *et al.* [17]. Cependant, les changements observés après la consommation de protéines de soja pen-

dant une durée de 3 mois sont marginaux et ont peu de signification clinique. Dans un essai clinique très récent, réalisé auprès de 58 femmes ménopausées, la consommation de 40 g de graines de lin par jour pendant 3 mois, associée à un supplément de 1 000 mg de calcium et de 500 mg de vitamine D, n'entraîne aucun changement significatif des marqueurs du métabolisme osseux [14]. D'autres essais cliniques de durée suffisamment longue sont nécessaires pour clarifier le rôle exact des phytoœstrogènes dans la prévention de l'ostéoporose.

Phytoœstrogènes et risque de cancer du sein

Les données géographiques soutiennent l'existence d'une relation inverse entre un régime alimentaire riche en phytoœstrogènes et l'incidence du cancer du sein. Les femmes asiatiques ont un risque 4 à 6 fois plus faible de développer un cancer du sein que les femmes occidentales [9].

Données *in vitro*

Les expérimentations *in vitro* suggèrent des effets biphasiques des phytoœstrogènes dans des modèles cellulaires de cancer du sein [9]. À doses physiologiques, les phytoœstrogènes stimuleraient la prolifération cellulaire en l'absence d'œstrogènes et l'inhiberaient en présence d'œstrogènes. À doses pharmacologiques, les phytoœstrogènes exerceraient un effet inhibiteur marqué sur la croissance cellulaire. Ces effets biphasiques, similaires à ceux observés avec le tamoxifène, demeurent difficiles à extrapoler *in vivo*.

Données cliniques

Treize des quatorze études cas-témoins menées auprès de populations asiatique, australienne, européenne et nord-américaine rapportent une réduction du risque de cancer du sein de 15% à 86% (rapport de cote = 0,14 à 0,85) associée à des niveaux élevés de phytoœstrogènes (isoflavones et lignans) (Tableau III). Une étude cas-témoins américaine récente (1 326 cas, 1 657 témoins) ne retrouve aucun effet protecteur des phytoœstrogènes alimentaires sur le risque de cancer du sein [18]. Les femmes américaines pré- et postménopausées ayant participé à cette étude ne consommaient en moyenne que 3 mg par jour d'isoflavones, soit une portion de tofu par semaine. Deux études cas-témoins très récentes menées auprès de femmes asiatiques suggèrent que l'exposition aux phytoœstrogènes durant l'adolescence est associée à une réduction importante du risque de cancer du sein [19, 20].

Références	Population étudiée	Méthodologie	Intervention	Issues	Résultats
[40]	187 femmes italiennes ménopausées, en bonne santé, 39-60 ans	Essai clinique randomisé (6 mois)	3 groupes : diète riche en soja (47 mg/jour), HRT et placebo	Marqueurs biochimiques et DMO	Augmentation de l'ostéocalcine sérique dans le groupe soja et baisse significative BMD (seulement groupe contrôle)
[41]	50 femmes australiennes ménopausées	Essai clinique randomisé à double aveugle sans groupe placebo (6 mois)	Extrait de trèfle rouge, 3 groupes, 28, 5,57 et 85,5 mg d'isoflavones + 1000 mg de calcium	Isoflavones sur urines de 24 heures, pyridinolines urinaires et DMO poignet	Pyridinolines urinaires : pas de changement significatif, augmentation de 2,9% (p = 0,118), 4,1% (p = 0,002), 3,0% (p = 0,023) dans chacun des 3 groupes et pas d'effet dose
[42]	80 femmes nord-américaines ménopausées et symptomatiques	Essai clinique randomisé à double aveugle (6 mois)	Protéines de soja SP+ = 80,4 mg, SP- = 4,4 mg, placebo	DXA et isoflavones urinaires	Pourcentage de changement non différent de zéro dans les 2 groupes avec soja et modèle de régression : influence SP+ impact sur le changement
[17]	Femmes nord-américaines : 20 pré- et 23 postménopausées	Essai clinique randomisé à double aveugle, chassé-croisé (3 mois)	Brevage soja, 8, 65 et 130 mg d'isoflavones par jour	Phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine, IGF-1, IGFBP-3 et pyridinolines urinaires telopeptides	Changement dans les marqueurs osseux de très faible amplitude, sans signification clinique
[43]	66 femmes nord-américaines ménopausées	Essai clinique randomisé à double aveugle (6 mois)	Protéines de soja, 56 et 90 mg d'isoflavones vs caséine	DMO, CMO, L ₂ -L ₄ et col fémoral	Augmentation significative DMO, CMO, L ₂ -L ₄ , groupe 90 mg
[14]	58 femmes nord-américaines ménopausées	Essai clinique randomisé à double aveugle (3 mois)	Graines de lin broyées, 40 g vs blé, 1000 mg de calcium, 400 UI de vitamine D	IGF- 1, IGFBP-3, AP, BSAP, TRAP sériques Dpd et calcium peptides urinaires	Aucun changement des marqueurs du métabolisme osseux
[16]	23 femmes japonaises périménopausées, 40-62 ans	Essai clinique randomisé à double aveugle (4 semaines)	Extrait d'isoflavones (61,8 mg)	Excrétion urinaire d'isoflavones, pyridinolines, ostéocalcine sérique et ultrason du talon	Réduction significative des pyridinolines urinaires versus placebo

Tableau II. Phytoœstrogènes et métabolisme osseux.



Références	Cas	Témoins	Mesure de l'exposition	Résultats
[44]	250 femmes chinoises de la région de Shanghai, 25-64 ans, cas incidents entre 1996-1998	250 témoins de population générale appariés pour l'âge	Excrétion urinaire (isoflavones/lignans) Prélévé avant la thérapie sur le cancer	Isoflavones : OR ajusté = 0,62 (IC = 95%, 0,39 - 0,99) Lignans : OR ajusté = 0,40 (IC = 95%, 0,24 - 0,64)
[18]	1326 femmes nord-américaines, 35-79 ans, cas incidents entre 1995-1998	1657 témoins de la population	Questionnaire de fréquence alimentaire	Aucun effet OR = 1,0 (IC = 95%, 0,8 - 1,3) Consommation moyenne = 1 portion de tofu par semaine
[45]	194 femmes finlandaises, 25-75 ans, 68 préménopausées, 126 postménopausées, cas incidents 1992-1995	208 témoins de population	Sérum entéro lactone et questionnaire de fréquence (12 derniers mois)	OR = 0,38 (IC = 95%, 0,18 - 0,77) p tendance = 0,03
[20]	1459 femmes chinoises, 25-64 ans, cas incidents 1996-1998	1556 témoins de population appariés pour l'âge	Entrevue - Prise de soja à l'adolescence et entrevue des mères de sujets de moins de 45 ans (296 cas des 359 témoins)	OR = 0,51 (IC = 95%, 0,40 - 0,65) p tendance = 0,001 Mère report OR = 0,35 (IC à 95%, 0,21 - 0,35) p tendance = 0,001
[46]	207 femmes nord-américaines, pré- et postménopausées, cas incidents	188 témoins de population appariés pour l'âge	Lignans : questionnaire alimentaire (2 dernières années)	Pré, OR = 0,45 (IC = 95%, 0,20 - 1,01) Post, OR = 0,59 (IC = 95%, 0,28 - 1,27) Pré avec au moins 1 à 2 allèles OR = 0,12 (IC = 95%, 0,30 - 0,5)
[47]	60 femmes de la région de Shanghai, 25-64 ans, cas incidents sur une période de 18 mois	188 témoins de population appariés pour l'âge	Échantillons urinaires et dosage des isoflavones	OR = 0,14 (IC = 95%, 0,02 - 0,88)
[48]	88 femmes hollandaises, ménopausées, 50 et 64 ans, sélectionnées à partir d'une cohorte de 14 747 femmes	268 témoins sélectionnés à partir d'une cohorte de 14 747 femmes	Génistéine et entéro lactone urinaires, moyenne de 2 échantillons, à un an d'intervalle	Génistéine, OR = 0,83 (IC = 95%, 0,46 - 1,51) Lignans : OR = 1,43 (IC = 95%, 0,79 - 2,59) p de tendance non significatif
[19]	501 femmes chinoises, japonaises et des Philippines vivant à Los Angeles, cas incidents, 1995-1998	594 témoins de population (voisins) appariés pour l'âge et l'ethnie	Consommation de soja de l'adolescence à la vie adulte (0,77 - 0,51 - 1,10)	Consommation médiane = 12 mg (150 isoflavones /jour durant l'adolescence et à la vie adulte)
[49]	18 femmes australiennes (Melbourne), ménopausées, cas incidents 1997-1998	18 témoins issus d'un programme national de dépistage	Isoflavones urinaires et questionnaire de fréquence auto-administré	Grands consommateurs OR = 0,53 (IC = 95%, 0,36 - 0,78)
[50]	198 femmes mexicaines, 21-79 ans, cas incidents 1994-1995	198 témoins hospitaliers appariés pour l'âge, sans maladies du sein	Questionnaire semi-quantitatif de fréquence alimentaire (95 aliments)	Excrétion urinaire de daizéine plus faible chez les cas : 31, IC = 95%, 4 - 234 que chez les témoins : 427, IC = 95%, 96, 1906 nmol/24 h, p = 0,03
[51]	1 459 femmes chinoises de Shanghai	1 556 témoins de population appariés pour l'âge	Questionnaire de fréquence alimentaire	OR ajusté = 0,27 (IC = 95%, 0,16 - 0,47) pour Consommation de plus d'une rondelle d'oignon par jour, p de tendance < 0,001
[52]	597 femmes chinoises, japonaises et des Philippines vivant à Los Angeles, cas incidents, 1983-1987	966 témoins de population appariés pour l'âge, l'ethnie et le lieu de résidence	Questionnaire alimentaire	OR = 0,66 (IC = 95%, 0,46 - 0,95) IMC élevé : OR = 0,30 (IC = 95%, 0,10 - 0,94) RE et RP + : OR = 0,44 (IC = 85%, 0,25 - 0,78) OR = 0,85 (IC = 95%, 0,74 - 0,99)
[53]	144 femmes australiennes (Melbourne), cas incidents cancer	144 témoins de population, appariés pour l'âge et le lieu de résidence	Questionnaire alimentaire et dosage urinaire des phytoœstrogènes, 72 heures	Equol : OR = 0,27 (IC = 95%, 0,10 - 0,69) p de tendance = 0,009
[54]	Femmes américaines et canadiennes		Questionnaire alimentaire	Entéro lactone : 0,36 (IC = 95%, 0,15 - 0,86) p de tendance = 0,013

Tableau III. Phytoœstrogènes et risque de cancer du sein.

Une première étude prospective randomisée, non à l'aveugle, menée auprès de 48 femmes préménopausées porteuses de maladies bénignes ou malignes du sein suggère qu'un régime riche en protéines de soja (45 mg d'isoflavones) suivi pendant 14 jours aurait un effet prolifératif [21], le taux de prolifération de l'épithélium lobulaire et l'expression du récepteur de la progestérone étant significativement augmentés. Cette étude comporte cependant de nombreux biais méthodologiques qui limitent l'interprétation des résultats. En effet, l'analyse des résultats n'a été réalisée que chez 14 des 29 patientes dans le groupe contrôle et chez l'ensemble des 19 patientes du groupe expérimental, sans justification. La comparabilité des deux groupes et, plus spécifiquement, la répartition des types de pathologies selon les groupes ne sont pas décrites. Enfin, ces résultats n'ont pas été répliqués par les mêmes auteurs lors de la deuxième phase de l'étude, menée auprès de 84 femmes préménopausées mais dont les principales mesures n'ont été réalisées que chez la moitié des patientes. Seuls des marqueurs peu spécifiques de stimulation œstrogénique (apolipoprotéine D et pS2) étaient significativement modifiés. Aucun changement n'était observé sur la prolifération épithéliale, l'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, l'apoptose ou les mitoses [22]. Un essai clinique très récent réalisé auprès de 30 femmes préménopausées suggèrent que les phytoœstrogènes n'exercent pas l'effet œstrogénique observé sur la densité mammaire avec le traitement hormonal substitutif [23].

Conclusions

Les données actuelles de la littérature suggèrent un effet bénéfique des phytoœstrogènes, surtout lorsqu'ils sont consommés dans l'alimentation, sur les symptômes vasomoteurs et le profil lipidique des femmes ménopausées en bonne santé. L'effet est cependant de moindre amplitude et moins constamment rapporté que celui observé avec le traitement hormonal substitutif, vraisemblablement en raison d'une grande variabilité individuelle dans l'absorption intestinale. En revanche, aucun essai clinique ayant comme objectif principal l'étude de l'incidence des maladies cardiovasculaires n'a été réalisé à ce jour. Bien que les résultats de quelques essais cliniques de très courte durée soutiennent l'hypothèse d'un effet favorable des phytoœstrogènes sur le métabolisme osseux, là encore, d'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse et vérifier le rôle des phytoœstrogènes dans la prévention des fractures. Enfin, contrairement à ce qui est observé avec le traitement

hormonal substitutif, la majorité des études cas-témoins suggèrent un effet protecteur des lignans et des isoflavones sur le risque du cancer du sein. L'effet des phytoœstrogènes chez les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer n'ayant actuellement fait l'objet d'aucune étude clinique rigoureuse, l'utilisation des phytoœstrogènes ne devrait pas être recommandée dans cette population. ♦

SUMMARY

Phytoestrogens in menopausal women: a review of recent findings

Many women seek alternatives to hormone replacement therapy (HRT). Phytoestrogens are nonsteroidal compounds with estrogenic or antiestrogenic properties. Six of the 16 clinical trials suggest a significant reduction in alleviating symptoms but to a lesser degree than HRT. A meta-analysis showed that phytoestrogens improve lipid profile. The 14 recent clinical trials led, however, to divergent findings. Small clinical trials suggested a protective effect of phytoestrogens on bone metabolism. High concentration of phytoestrogens was associated with a reduction in breast cancer risk in case-control studies. ♦

RÉFÉRENCES

1. OMS. *Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2002 : 1-78.
2. Harris P, Rees R. The prevalence of complementary and alternative medicine use among the general population : a systematic review of the literature. *Compl Ther Med* 2000 ; 8 : 88-96.
3. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both : results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 344-51.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.
5. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids : bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 2002 ; 22 : 19-34.
6. Lock M, Kaufert P, Gilbert P. Cultural construction of the menopausal syndrome : the Japanese case. *Maturitas* 1988 ; 10 : 317-32.

7. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms : a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 805-13.
8. Setchell KD, Brown NM, Zimmer-Nechemias L, et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 447-53.
9. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 364-73.
10. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease : cholesterol lowering and beyond. *J Nutr* 2000 ; 130 : 662S-3S.
11. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression : a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 41-7.
12. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 276-82.
13. Warren MP, Shortle B, Dominguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 ; 16 : 411-48.
14. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1527-32.
15. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 495-504.
16. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women : a four-week study. *J Am Coll Nutr* 2002 ; 21 : 97-102.
17. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3043-8.
18. Horn-Ross PL, John EM, Lee M, et al. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population : the Bay Area Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 434-41.
19. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002 ; 23 : 1491-6.
20. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 483-8.
21. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 1431S-1435S.
22. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4017-24.
23. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003 ; 12 : 165-9.
24. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999 ; 2 : 85-92.
25. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998 ; 1 : 124-9.
26. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000 ; 7 : 236-42.
27. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001 ; 8 : 17-26.
28. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999 ; 2 : 79-84.
29. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. A North Central cancer treatment group trial. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1068-74.
30. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 389-94.
31. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995 ; 21 : 189-95.
32. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001 ; 4 : 13-8.
33. Scambia G, Mango D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women a pilot study. *Menopause* 2000 ; 7 : 105-11.
34. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1449-55.
35. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000 ; 3 : 161-7.
36. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999 ; 6 : 7-13.
37. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 6-11.
38. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosler A, Shmueli A, Tanos Veá. Short-term effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997 ; 4 : 89-94.
39. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of



- dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1685-90.
40. Chiechi LM, Secreto G, D'Amore M, *et al.* Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis the Menfis randomized trial. *Maturitas* 2002 ; 42 : 295-300.
41. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001 ; 8 : 259-65.
42. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 844-52.
43. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 1375S-9S.
44. Dai Q, Franke AA, Jin F, *et al.* Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 815-21.
45. Pietinen P, Stumpf K, Mannisto S, Kataja V, Uusitupa M, Adlercreutz H. Serum enterolactone and risk of breast cancer a case-control study in eastern Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 339-44.
46. McCann SE, Moysich KB, Freudenheim JL, Ambrosone CB, Shields PG. The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. *J Nutr* 2002 ; 132 : 3036-41.
47. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, *et al.* Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 35-40.
48. den Tonkelaar I, Keinan-Boker L, Veer PV, *et al.* Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 223-8.
49. Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, *et al.* Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women a case control study. *Menopause* 2000 ; 7 : 289-96.
50. Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Rueda-Neria C, Wolff MS. Food sources of phytoestrogens and breast cancer risk in Mexican women. *Nutr Cancer* 2000 ; 37 : 134-9.
51. Dai Q, Shu XO, Jin F, *et al.* Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 372-8.
52. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, *et al.* Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 ; 5 : 901-6.
53. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 990-4.
54. Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; 42 : 243-51.

TIRÉS À PART

S. Dodin