

Relation entre la consommation de soja et le développement du cancer du sein: revue non systématique

Carlos María Morales-Garzón^{1,2}, Kamal Hammu-Mohamed^{1,2}, José Ignacio Moral-Vázquez^{1,2}

¹ Faculté de médecine, Université de Grenade (UGR)

² Projet sur le développement pulmonaire, Université de Grenade (UGR)

Résumé

L'importance épidémiologique du cancer du sein est croissante, ce qui a conduit à une augmentation substantielle des études visant à sa prévention. La consommation élevée de soja en Asie nous amène à penser que ce produit pourrait être à l'origine de la faible incidence du cancer du sein dans cette partie du monde, puisque le soja contient des isoflavones. Celles-ci ressemblent structurellement aux œstrogènes, et par conséquent, elles peuvent agir soit comme agonistes soit comme antagonistes. Dans cette étude, nous avons essayé de rassembler les évidences existantes quant à l'effet du soja en tant qu'agent protecteur chez les femmes postménopausées, tant dans sa consommation régulière au cours de la vie que dans son utilisation sous la forme de suppléments à base de soja. Les recherches scientifiques actuelles semblent indiquer que la consommation de soja chez les femmes préménopausées représente un facteur protecteur face au cancer du sein. Néanmoins, toutes les études ne mènent pas à la même conclusion. Certaines études analysées semblent indiquer que l'utilisation des suppléments chez les patients à risque et chez les femmes postménopausées pourrait bel et bien être un facteur de risque plutôt que de protection.

Mots clés : cancer du sein, soja, isoflavones.

1. Introduction

Au cours de ces dernières années, le cancer du sein est devenu une pathologie répandue dans les pays industrialisés. D'une part, selon les données du Centre International de Recherche sur le Cancer de l'OMS, le taux de prévalence actuel dans le monde se situe à 181,8 cas sur 100 000 habitants. D'autre part, le taux d'incidence atteint les 55,2 cas sur 100 000 habitants (1). Ce nombre augmente si nous nous focalisons sur l'Espagne, où les chiffres se situent respectivement entre 549,6 pour le taux de prévalence et 138,8 cas en ce qui est de l'incidence (1). En outre, on accorde de plus en plus d'importance aux habitudes de vie saines pour prévenir cette maladie ainsi que d'autres (2). Par ailleurs, la mondialisation a permis de porter à la connaissance de la société de nouveaux aliments ayant été largement médiatisés. Le soja est ainsi devenu l'un des aliments les plus populaires en raison de ses prétendues propriétés et bénéfiques pour la santé (3). Dans ce sens, beaucoup d'encre a coulé sur l'effet protecteur du soja contre le cancer du sein (4), tout comme pour d'autres légumes. Cela s'explique par le faible taux de prévalence de cette maladie dans certains pays ayant une forte consommation de ce type d'aliments. Cela justifie l'essor des recherches dans ce domaine, qui

ont eu pour but de vérifier ce prétendu effet protecteur et de déterminer le mécanisme à travers lequel cette action est exercée. Ces études se sont centrées sur les isoflavones, une composante du soja qui présente des similitudes structurelles avec les œstrogènes et qui, par conséquent, pourrait être liée aux récepteurs d'œstrogènes des cellules mammaires (5). Bien que plusieurs études aient démontré que la consommation de soja est un facteur protecteur du cancer du sein (6), d'autres ont démontré le contraire, tant chez les humains (7) que chez des animaux de laboratoire (8). Cependant, l'OMS ne considère pas le soja comme un aliment carcinogène (9), ce qui prouve la nécessité d'approfondir ce sujet. En outre, il existe une absence évidente d'études multiethniques et d'études à grande échelle sur ce sujet. Par conséquent, il est nécessaire à notre avis, de passer en revue des études récentes afin de combler ces lacunes. Les études faites jusqu'à présent ont été abordées sous différents angles : certaines ont tenté de prouver la capacité du soja pour éviter les récurrences du cancer du sein (10), tandis que d'autres se sont centrées sur la possibilité d'éviter son apparition chez les patients à risque (11). De la même manière, des chercheurs ont mené des études prospectives pour évaluer le degré d'incidence du cancer en fonction d'un régime alimentaire riche ou faible en

TRADUIT PAR :

Paula Trillo-Peña³, Salvador Cano-Romero³, María Magdalena Honorato-Luna³, Rubén Martínez-Osorio³, Zoe Lorente-Martí³, Ndèye Marie Diouf³

³ Faculté de traduction et d'interprétation, Université de Grenade (UGR)

soja (12). Étant donné les résultats des études menées, il est nécessaire d'effectuer une révision des dernières publications sur ce sujet. Pour ce faire, il faut rassembler des évidences afin d'expliquer les résultats qui sont remis en question par des études de haute qualité. Ces études doivent donc apporter des explications complètes des effets du soja sur le cancer du sein afin que les experts puissent adresser des recommandations qualitatives par rapport à la consommation de ce produit. En définitive, le but de cette révision est d'analyser l'effet protecteur de la consommation de soja sur le cancer du sein chez les femmes préménopausées et postménopausées. Dans cette intention, nous avons fait une analyse exhaustive des études observationnelles et des études pilotes publiées.

2. La relation entre la consommation régulière de soja et le cancer du sein

Les essais visant à démontrer un lien entre la consommation de soja et la prévention du cancer du sein ne sont pas nouveaux. Le faible taux d'incidence de cette maladie dans les pays asiatiques (1) a fait l'objet de diverses études scientifiques sur les habitudes de vie dans cette partie de la planète. Les chercheurs se sont donc intéressés aux causes environnementales (non génétiques) qui expliqueraient cet éventuel lien. Dans la deuxième moitié du dernier siècle, les experts avaient commencé à attirer l'attention sur le soja comme l'une des possibles explications face au faible taux d'incidence du cancer du sein en Asie, ce qui fut à l'origine de l'apparition des premières études de révision qui tentaient de mettre de l'ordre dans l'explosion des recherches dans ce domaine (13). L'essor récent des publications apportant des évidences scientifiques sur ce sujet rend de plus en plus nécessaire l'apparition des nouvelles révisions.

À cet égard, une étude prospective publiée en 2014 s'est avérée particulièrement pertinente (12). Elle s'est servie d'un large échantillon (84 450 femmes) dont on a fait un long suivi (13 ans). Bien que l'étude ait été menée aux États-Unis, l'échantillon utilisé est multiethnique. Cela a permis de ne pas tomber dans le biais de se baser sur d'échantillons peu variés en termes d'ethnie, ce qui peut donner lieu à des interprétations erronées. En fait, les résultats de cette étude semblent indiquer des différences éventuelles par rapport aux races, d'où l'idée que la consommation de soja aurait un effet protecteur chez les personnes aux origines asiatiques. Toutefois, ces différences ne sont pas suffisantes pour le confirmer et, par ailleurs, il n'a pas non plus été démontré qu'une forte consommation de soja diminue le taux d'incidence du cancer du sein. Certaines études scientifiques ont essayé de démontrer la raison

pour laquelle certaines recherches affirment que le soja protège du cancer du sein, tandis que d'autres prouvent le contraire. La raison semble résider dans l'âge des sujets examinés. Ainsi, chez les patients jeunes et chez les femmes préménopausées, la consommation de soja serait liée à un taux d'incidence plus faible, alors que ce lien serait inexistant (14) chez les femmes plus âgées (femmes postménopausées). En 2006, une étude *in vitro* (15) est allée plus loin dans ces recherches, en démontrant que les isoflavones du soja pourraient agir comme des agonistes ou des antagonistes du récepteur des œstrogènes dans les cellules du cancer du sein, et que cette dualité dépendrait du statut hormonal de la femme, en agissant, à toutes fins utiles comme un antagoniste dans le cas des femmes préménopausées, et un agoniste chez les femmes postménopausées. Ce phénomène serait dû aux différentes concentrations d'œstrogènes, dans ces deux étapes de la vie. En effet, dans la phase de la préménopause il existe une grande quantité d'œstrogènes en circulation. C'est là que les isoflavones, qui ont une faible activité œstrogénique, agiraient de manière compétitive avec les œstrogènes. En outre, à cause du faible effet œstrogénique, il est possible qu'il ait une diminution globale des effets de l'œstrogène sur les cellules mammaires. Par contre, dans l'étape postménopause il n'y a pratiquement pas d'œstrogènes en circulation, de sorte que les isoflavones agissent comme un agoniste œstrogénique (15), avec tous les effets négatifs que cela implique. Cette information est synthétisée sur l'image 1. C'est sans aucun doute l'une des raisons pour lesquelles certaines études ne peuvent pas démontrer que le soja ait un effet protecteur.

Lors d'une étude observationnelle réalisée à Shanghai (16), qui a étudié la relation entre le cancer du sein et le mode de vie en tenant compte de différents facteurs déclencheurs, il été observé que le cancer du sein précoce chez les jeunes femmes est lié à la consommation hebdomadaire de soja, bien que cette même étude reconnaisse qu'il existe peu d'études sur des populations jeunes et que, par conséquent, il serait approprié de réaliser des études prospectives ultérieures. L'étude mentionne aussi que les méta-analyses de Liu et al. (17) et de Woo et al. (18) ont démontré que le soja peut agir comme un facteur de protection contre le cancer du sein.

Cette étude analyse également la relation existante entre l'utilisation de graisse animale pour cuisiner et l'apparition du cancer du sein, car il a pu être observé que les femmes qui utilisent des graisses animales sont plus exposées au cancer du sein que celles qui consomment de l'huile de soja. Celle-ci pourrait agir comme un facteur protecteur. Cet-

te même recherche affirme que ces résultats pourraient être utiles pour aider les femmes chinoises à choisir une bonne huile de cuisine.

En ce qui concerne la consommation de lait de soja, il a été constaté que la substitution du lait de vache par le lait de soja réduit le risque du cancer du sein chez les femmes américaines. Bien que ces études n'aient pas démontré que le soja agisse comme un facteur de protection contre le cancer du sein, elles ont en revanche prouvé que la consommation du lait de vache est un facteur de risque du cancer du sein. Ces études mentionnent également les effets de la chimiothérapie préventive qui sont attribués au soja, étant donné que celui-ci a une structure similaire aux œstrogènes, qui peuvent agir comme des inhibiteurs (1) des œstrogènes endogènes. D'autre part, on a attribué au soja des effets antiprolifératives, anti-inflammatoires ainsi que la capacité de réparer l'ADN. En dépit du fait que cette étude n'ait trouvé aucune preuve concluante permettant de soutenir que la consommation de soja soit un facteur de protection contre le cancer du sein, nous devons tenir compte du fait que cette étude a été réalisée sur une population occidentale qui consomme moins de soja, raison pour laquelle d'autres études seraient nécessaires.

D'autres études (20) soulignent l'importance de sensibiliser les femmes sur l'existence de différents facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels il est possible d'agir de façon positive, par exemple en encourageant l'activité physique et la consommation de soja. Ces mêmes études affirment également que des stratégies devraient être mis en place pour augmenter la consommation de soja dans la population.

La volonté scientifique de démontrer l'effet du soja sur la maladie a récemment donné lieu à la réalisation d'études prometteuses (2) (21). Dans l'espoir de découvrir de nouvelles perspectives qui justifieront les effets anticancéreux de cet aliment, ces études ont prouvé qu'il existe une relation entre la consommation de soja et l'expression de certains gènes et du miRNA.

À cette fin, l'étude s'est basée sur un échantillon composé de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif pour analyser l'expression de certains miRNA et gènes, afin d'étudier un éventuel lien avec la consommation de soja au cours de l'année précédente. D'importantes différences ont pu être constatées dans l'expression de 14 miRNA et de 24 gènes entre les patients ayant eu une consommation différente.

Cet article fournit de bons arguments pour considérer le soja comme protecteur contre le cancer du

sein tout en expliquant les voies moléculaires concrètes par lesquelles cet effet pourrait se produire.

L'une des principales erreurs de nombreuses études publiées dans cette même ligne de recherche a été l'utilisation d'échantillons peu exhaustifs. Cela peut remettre en cause certains des résultats obtenus au préalable et favoriser l'émergence de résultats contradictoires, qui avaient jusqu'à présent empêché une révision correcte et précise des évidences.

En conséquence, les recherches effectuées sur des échantillons de grande taille, comme l'étude récemment publiée par la cohorte « China Kadoorie Biobank » (6), qui comptait 300.000 individus, acquièrent une importance fondamentale. Cette étude n'a révélé aucune variation du risque de cancer du sein entre les personnes qui consomment plus de soja et celles qui en consomment moins. Contrairement à ce que nous avons indiqué dans le reste de ce travail, cette étude n'a pas non plus observé de différence entre les préménopausées et la postménopausées. Par contre, il y a bel et bien un rapport entre la forte consommation de soja et le faible taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes ayant un indice de masse corporelle bas.

D'autres recherches se sont focalisées sur la relation existante entre la consommation de soja et la longévité. Plus précisément, une récente méta-analyse (22) a conclu qu'une forte consommation de soja favorise une plus grande longévité, et en particulier, une diminution de la mortalité chez les patientes qui souffrent de cancer du sein.

3. La relation entre les compléments alimentaires à base de soja et le cancer du sein

Bien qu'il y ait eu des avertissements sur de possibles risques quant à la consommation de suppléments dans les populations à risque de cancer du sein (23), les effets d'une telle consommation restent imprécis, bien que de nombreuses études se soient évertuées à démontrer l'efficacité ou l'inefficacité de sa consommation. Même s'il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine, il existe néanmoins des études qui pourraient nous éclairer sur le sujet.

L'étude réalisée dans la cohorte intitulée « Etude Épidémiologique auprès de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale » sur des femmes âgées de plus de 50 ans constitue un parfait exemple (24). Dans cette recherche, les résultats dépendaient du type de cancer auquel on se rapporte. En effet, les conclusions affirment que la consommation hebdomadaire de compléments de soja diminue le risque de souffrir d'un cancer du sein à récepteu-

rs œstrogéniques positifs (ER+), tandis que c'est le contraire qui se produit chez des femmes ayant un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes négatifs (ER-), surtout chez de patients à risque.

3.1. La consommation de soja et les groupes ethniques

Les risques de cancer du sein sont moins élevés chez les femmes asiatiques, qui sont de grandes consommatrices de soja. Nous nous demandons si le risque de cancer est lié à des questions d'ordre ethnique et génétique, qui font au soja avoir un plus grand effet. Une étude (25) a mesuré de différentes paramètres (le NAF ou liquide aspiré du mamelon, les œstrogènes, le IGF-1, le IGFbp3, des marqueurs de l'inflammation comme le CRP ou Protéine C réactive e IL-6, et la densité mammaire) à partir d'un échantillon divisé en deux groupes de femmes qui ont consommé deux repas quotidiens à base de soja. Parmi tous les biomarqueurs analysés, le IGF-1 et le IGFbp3 sont les seuls à avoir varié de manière considérable entre population asiatique et non asiatique, tous deux suivant une alimentation riche en soja. En outre, de petites variations dans le CRP et le NAFr ont été constatées. Or, elles n'ont pas été suffisantes pour pouvoir établir un lien entre le génotype et le plus faible taux d'incidence de la maladie dans la population asiatique (ethnicité). Cela semble indiquer qu'au-delà d'être une différence génétique, il s'agit plutôt d'une question de temporalité (une consommation de soja depuis la jeunesse) (13).

3.2. L'effet de la perte du poids et de la consommation des suppléments de soja sur la circulation d'adipocytes dans le cas de femmes postménopausées

Le faible risque de souffrir un cancer du sein dû aux effets de la consommation de soja, s'est vu progressivement associé à la diminution du nombre d'adipocytes, parmi lesquelles, on souligne les marqueurs de l'inflammation TNF- α et IL-6 (26). Dans le but de valider cette hypothèse, une étude d'une durée de deux mois a été réalisée sur un groupe de femmes postménopausées en bon état de santé et qui ne sont pas sous traitement hormonal (10). En premier lieu, toutes les femmes qui suivaient un régime spécial, celles ayant des antécédents cancérogènes, les diabétiques ainsi que celles ayant des maladies chroniques ont été exclues. En deuxième lieu, l'échantillon a été divisé en trois groupes différents par rapport au type de régime alimentaire : un régime pauvre en graisses, un régime riche en soja et un régime contrôlé. Ensuite, on a analysé les paramètres TNF- α , IL-6, l'adiponectine et la leptine, mais on n'a pas détecté de variations importantes par rapport à ces paramètres parmi les groupes, mis à part d'une baisse générale du poids. Il est néces-

saire de faire des études plus approfondies sur ce sujet, on peut affirmer quand même que ces deux études présentent des limites. Ces limites résultent, entre autres raisons, d'un échantillon très faible, du fait de ne mesurer les paramètres qu'au début et à la fin de l'étude, d'une préparation peu rigoureuse des régimes ainsi que de l'inclusion dans l'étude de sujets ayant de légers symptômes d'inflammation chronique. L'étude aboutit à la conclusion que le régime pauvre en graisses et le régime de suppléments de soja n'ont pas de vrai impact sur les adipocytes en circulation, contrairement aux conclusions qui se dégagent d'autres études.

3.3. Le rôle du soja dans le cancer du sein avec IRM et densité mammaire

On constate un manque généralisé d'études sur le cancer du sein qui tirent profit de la densité mammaire ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Par conséquent, il est important de réaliser, d'une part, une étude randomisée en double aveugle et aléatoire d'une durée de 12 mois (27) sur un groupe de patients (de 30 et 75 ans) qui souffrent de cancer du sein (traité au préalable) ; et d'une autre part, réaliser par le biais d'une mammographie et une RM une étude sur un autre groupe de patients à haut risque à qui on a fourni un supplément de soja ou un placebo au début et à la fin de l'étude. Le but de ces techniques est de déterminer la surface totale du sein et la densité mammaire à partir de la mammographie, et le volume total du sein et la quantité du tissu fibro-glandulaire à partir de la réalisation d'une IRM. La faible diminution observée sur la densité mammaire et la quantité du tissu fibro-glandulaire n'ont pas été suffisantes pour affirmer que la consommation des suppléments provoque des changements significatifs dans ces techniques.

4. La relation entre la consommation du soja et les différents types de cancer du sein

Actuellement, les cancers du sein sont classifiés en fonction de l'expression des différents récepteurs situés dans la membrane de la cellule. Les principaux récepteurs étudiés sont le récepteur d'œstrogènes (ER), le récepteur de progestérone (PR) et le récepteur de facteur de croissance épidermique HER2, de manière que tout cancer n'ayant montré aucun de ces récepteurs est classifié comme triple négatifs. Cette classification est fondamentale pour déterminer le traitement du cancer et son importance (28).

Comme nous l'avons déjà remarqué, une étude réalisée chez des emmes âgées de 50 ans s'est focalisée sur la consommation de suppléments de soja et sa

relation avec le cancer du sein (24). Celle-ci a mis en exergue que ces suppléments aident à diminuer le risque de cancer du sein positif chez les récepteurs d'œstrogènes (ER+) tandis que chez les récepteurs d'œstrogènes (ER-) ces suppléments augmentent le taux d'incidence du cancer du sein négatif. Ce dernier a constaté une augmentation de la prévalence du cancer du sein ER- chez des femmes qui avaient des antécédents médicaux de cette maladie en premier degré.

En revanche, il y a d'autres études qui soulignent l'effet protecteur du soja face au cancer du sein grâce à de différents mécanismes, comme par exemple, ceux qui mentionne l'étude Guo X (21), déjà citée, selon lequel l'effet protecteur du soja sur le cancer du sein triple négatif se caractérise par un manque d'expression des récepteurs hormonaux. L'effet protecteur serait obtenu à partir du microARN ci-dessus décrit.

Enfin, une étude observationnelle menée à Shanghai (29) a révélé une diminution globale du risque de cancer du sein grâce à l'effet protecteur du soja chez les femmes préménopausées. L'étude a classé les cancers selon l'expression des récepteurs hormonaux ER et EP et selon l'expression de HER2. Il a été constaté que la consommation de soja peut agir comme un facteur de protection contre les cancers du sein positifs pour les récepteurs hormonaux EP et ER, mais pas contre les cancers du sein positifs pour l'expression de HER2.

5. Conclusions

Certes, il existe une évidente nécessité de prendre en considération des futures études sur le fait que la consommation habituelle et continue de soja dans l'étape de la préménopause puisse devenir un facteur protecteur face au cancer du sein. Grâce à son effet anti-œstrogénique net et aux mécanismes liés à l'expression de miARN, il pourrait avoir un effet protecteur face au type de cancer du sein positif pour des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones et face au type de cancer du sein triple négatif. Cependant, si les femmes postménopausées ou celles appartenant à des groupes à risque consomment des suppléments de soja, les effets pourront être nuls ou même nuisibles à leur santé. Il reste beaucoup de travail à faire pour éclaircir la relation entre certains groupes ethniques de femmes et l'effet anti-œstrogénique du soja. De la même manière, il est nécessaire approfondir dans la connaissance d'éventuels effets bienfaisants du soja ainsi que son effet sur la réduction des adipocytes dans la circulation.

Déclarations

Remerciements

Cet article s'inscrit dans le Projet d'Innovation Didactique coordonné entre la Faculté de médecine et la Faculté de traduction et d'interprétation de l'Université de Grenade (UGR), dans le cadre du Plan FIDO 2018-2020 de l'UGR (code 563).

Considérations éthiques

Cet article n'a nécessité l'approbation d'aucun comité d'éthique.

Conflits d'intérêts

Les auteurs de cet article ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Financement

Aucun financement n'a été reçu pour la production de cet article.

Références

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO); 2018 [cité : 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: The role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur. J. Cancer* 2000, 36, 636-646.
3. Pabich M, Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*. 2019 ;11(7).
4. Magee PJ, McGlynn H, Rowland IR. Differential effects of isoflavones and lignans on invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro. *Cancer Lett*. 2004;208(1):35-41.
5. Zaheer K, Humayoun Akhtar M. An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 ;57(6):1280-1293.
6. Wei Y, Lv J, Guo Y, Bian Z, Gao M, Du H, Yang L, Chen Y, Zhang X, Wang T, Chen J, Chen Z, Yu C, Huo D, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Soy intake and breast cancer risk: a prospective study of 300,000 Chinese women and a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2019. [Epub] PubMed PMID: 31754945.
7. Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis-Filho JS, Gerald W, Cody H, Khanin R, Bromberg J, Norton L. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9).
8. Möller FJ, Pemp D, Soukup ST, Wende K, Zhang X, Zierau O, Muders MH, Bosland MC, Kulling SE, Lehmann L, Vollmer G. Soy isoflavone exposure through all life stages accelerates 17 β -estradiol-induced mammary tumor onset and growth, yet reduces tumor burden, in ACI rats. *Arch Toxicol*. 2016;90(8):1907-16.
9. IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization); c2020. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans; 2019 [cité : 25 mars 2020] disponible sur: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf
10. Braakhuis AJ, Campion P, Bishop KS. Reducing Breast Cancer Recurrence: The Role of Dietary Polyphenolics. *Nutrients*. 2016;8(9).
11. Malini Nadadur, Frank Z. Stanczyk, Chiu-Chen Tseng, Lila Kim & Anna H. Wu (2016) The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial, *Nutrition and Cancer*, 68:4, 554-559.
12. Morimoto Y, Maskarinec G, Park SY, Ettienne R, Matsuno RK, Long C, Steffen AD, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Wilkens LR. Dietary isoflavone intake is not statistically significantly associated with breast cancer risk in the Multiethnic

- Cohort. *Br J Nutr.* 2014;112(6):976-83.
13. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer.* 1994;21(2):113-31.
 14. Hidaka BH, Carlson SE, Kimler BF, Fabian CJ. Dietary Associations with a Breast Cancer Risk Biomarker Depend on Menopausal Status. *Nutr Cancer.* 2016;68(7):1115-22.
 15. Hwang CS, Kwak HS, Lim HJ, Lee SH, Kang YS, Choe TB, Hur HG, Han KO. Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;101(4-5):246-53.
 16. Li Ping RN, Huang Jialing RN, Wu Huina RN, Fu Cuixia RN, Li Yun RN, Qiu Jiajia MSN. Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine.* 2016; 9(50)-5529
 17. Liu D, Chen L, Zhang YN, et al. System evaluation on intake of soybean products and the risk of breast cancer. *J Mod Oncol* 2012;20:290-2
 18. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK et al. Diet and cancer risk in the Korean population: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8509-19
 19. Gary E Fraser, Karen Jaceldo-Siegl, Michael Orlich, Andrew Maschak, Rawiwan Sirirat, Synnove Knutsen. *International Journal of Epidemiology.* 2020.
 20. Tan M-M, Ho W-K, Yoon S-Y, Mariapun S, Hasan SN, Lee DS-C, et al. (2018) A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS ONE* 13(9): e0203469.
 21. Guo X, Cai Q, Bao P, Wu J, Wen W, Ye F, Zheng W, Zheng Y, Shu XO. Long-term soy consumption and tumor tissue MicroRNA and gene expression in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2016; 122(16):2544-51.
 22. Nachvak SM, Moradi S, Anjom-Shoae J, Rahmani J, Nasiri M, Maleki V, Sadeghi O. Soy, Soy Isoflavones, and Protein Intake in Relation to Mortality from All Causes, Cancers, and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet.* 2019;119(9):1483-1500.e17.
 23. Enderlin CA, Coleman EA, Stewart CB, Hakkak R. Dietary soy intake and breast cancer risk. *Oncol Nurs Forum.* 2009; 36(5):531-9.
 24. Touillaud M, Gelot A, Mesrine S, Bennetau-Pelissero C, Clavel-Chapelon F, Arveux P, Bonnet F, Gunter M, Boutron-Ruault MC, Fournier A. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(3):597-605.
 25. Gertraud Maskarinec, Dan Ju, Yukiko Morimoto, Adrian A. Franke, and Frank Z. Stanczyk. Soy Food Intake and Biomarkers of Breast Cancer Risk: Possible Difference in Asian Women? *Nutr Cancer.* 2017; 69(1): 146-153.
 26. Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang YB, Zhang X, et al.: Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women. *J Acad Nutr Diet* 112, 996- 1004, 1004 e1-4, 2012.
 27. Anna H. Wu, Darcy Spicer, Agustin Garcia, Chiu-Chen Tseng, Linda Hovanessian-Larsen, Pulin Sheth, Sue Ellen Martin, Debra Hawes, Christy Russell, Heather McDonald, Debu Tripathy, Min-Ying Su, Giske Ursin, and Malcolm C. Pike. Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015; 8(10): 942-951.
 28. American Cancer Society: Estado del receptor hormonal del cáncer de seno. Atlanta [citado: 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/>
 29. Michelle L. Baglia, Wei Zheng, Honglan Li, Gong Yang, Jing Gao, Yu-Tang Gao et al. The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int. J. Cancer.* 2016; 139 (4): 742-748.

Annexe I: Figures

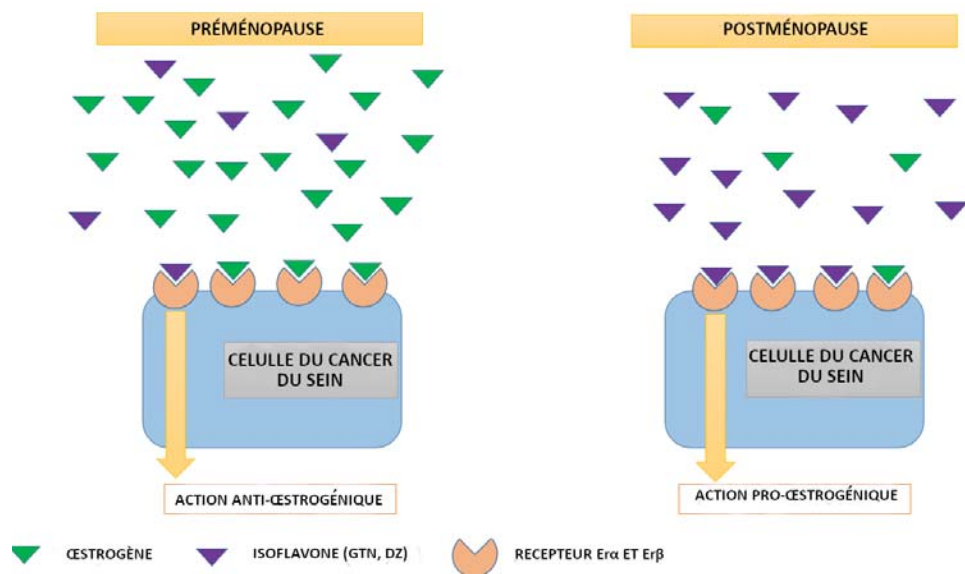


Figure 1. Dualité de l'activité œstrogénique des isoflavones en fonction de l'état œstrogénique de la patiente. Elaboration propre à partir des informations recueillies dans (15).

