

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 08 janvier 2025

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à une demande d'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 29 octobre 2022 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones en lien avec le risque de perturbation endocrinienne.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les phytoœstrogènes présentent une activité œstrogénique, du fait de leur similitude structurale avec le 17 β -estradiol et de leur capacité à se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a publié le 10 mars 2022 un avis relatif à la révision des repères alimentaires du programme national nutrition santé (PNNS) pour les femmes enceintes ou allaitantes. Il recommande, par mesure de précaution, de s'abstenir de consommer des produits contenant des phytoœstrogènes et donc d'éviter les aliments à base de soja en raison de leur richesse en phytoœstrogènes et les compléments alimentaires contenant des phytoœstrogènes. Le seuil limite de sécurité des phytoœstrogènes ayant été défini sur la base de données anciennes, le HCSP recommande la mise à jour par l'Anses du

rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) de mars 2005 portant sur les risques associés à ces substances, en particulier pour les femmes enceintes ou allaitantes.

Les isoflavones (ex. daidzéine et génistéine) sont une famille de phytoœstrogènes qui sont présents dans les végétaux, principalement dans les légumineuses, et en particulier dans le soja et ses produits dérivés.

La saisine de la DGAL et de la DGS (annexe 2) porte sur les quatre questions suivantes :

- Question n°1 : Au regard des données disponibles les plus récentes, quelle est la valeur toxicologique de référence (VTR) long terme par voie orale en isoflavones ? Cette VTR devra prendre en compte les différentes catégories de population ;
- Question n°2 : Quels sont les aliments de consommation courante riches en isoflavones et quelles sont les quantités maximales de consommation de ces aliments, afin de ne pas dépasser la VTR établie, par catégorie de population ? Ce travail sera effectué pour l'ensemble de la population adulte, ainsi que pour les populations spécifiques, notamment les femmes enceintes et allaitantes, et les enfants ;
- Question n°3 : Existe-t-il des liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones par la consommation de préparations à base de protéines de soja ou par l'allaitement par des mères exposées isoflavones et la santé aux différents âges de la vie ?
- Question n°4 : Dans le cadre de la restauration collective, quelles sont les fréquences recommandées sur vingt repas successifs de composantes (entrée, plat, dessert) à base de soja (soja et produits dérivés de soja comme le tofu, les desserts et les boissons à base de soja) étant donné la teneur en isoflavones, ainsi que les portions recommandées :
 - pour les enfants en restauration scolaire (de la maternelle au lycée) ?
 - pour les enfants en crèche (de 0 à 3 ans) ?
 - pour les adultes en restauration d'entreprise ?
 - pour les personnes âgées en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendante (EHPAD) ?

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (janvier 2024) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Deux comités d'experts spécialisés (CES) ont été mobilisés dans la réalisation de l'expertise collective. Le CES « Valeurs sanitaires de référence » (VSR) a établi les VTR par voie orale en isoflavones. En cours d'expertise, les VTR ont été présentées au CES Nutrition humaine lors des séances du 26 avril 2024, du 6 juin 2024 et du 6 septembre 2024. Le CES Nutrition humaine (CES pilote) a réalisé l'expertise des questions relatives aux effets sanitaires des isoflavones et l'établissement des recommandations de consommation. Chacun des CES a fondé son analyse sur un rapport initial rédigé par des experts rapporteurs avec l'appui de la coordination de l'Anses.

Le CES VSR a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions relatives aux VTR pour les isoflavones, présentées dans le présent avis, lors de sa séance du 28 juin

2024. Ces travaux font l'objet d'un rapport et d'un avis de l'Anses distincts du présent avis (Anses 2025).

Le présent avis intègre les réponses à l'ensemble des questions de la saisine, sachant que la réponse à la première question, relative à l'élaboration de VTR, est le résultat de l'expertise du CES VSR. Les VTR ayant vocation à être utilisées dans d'autres contextes que celui de la présente saisine, l'Agence a retenu d'en porter le résultat dans un document d'expertise distinct.

Les éléments de réponse à la question n°3 ont été apportés par le CES Nutrition humaine, sur la base d'une revue systématique de la littérature (§ 3.1).

Pour répondre aux questions n°2 et n°4, l'expertise a mobilisé les données de composition en isoflavones des études existantes (table Ciqual, étude EAT2, ...), les données et profils de consommation de l'étude Ina 3, et une démarche d'évaluation quantitatives des risques par une approche déterministe.

Pour la réponse à la question n°4, les expositions ajoutées par une offre alimentaire de restauration collective ont été estimées à partir des résultats de l'évaluation quantitative en réponse à la question n°2.

Le CES Nutrition humaine a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets de la présente synthèses et conclusions lors de sa séance du 5 juillet 2024. Deux experts se sont opposés à cette adoption et ont exprimé une position divergente commune (Annexe 4).

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Réponse à la question n°3 : revue systématique relative aux liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones et la santé aux différents âges de la vie

3.1.1. Méthode de la revue systématique

3.1.1.1 Structure PECO

La structure PECO (*Population Exposure Comparator Outcome*¹) (figure 1) formalise les questions de la revue systématique. Les populations considérées dans cette revue sont celles des adultes, femmes enceintes ou allaitantes, enfants et nourrissons. L'exposition est définie comme la consommation de préparations infantiles à base de soja ou l'allaitement par des mères exposées aux isoflavones. Le comparateur est défini comme la consommation d'une autre préparation infantile ou de lait de mères n'étant pas exposées aux isoflavones. Sur la figure présentant la structure PECO figurent également les facteurs de confusion clés et les facteurs de médiation.

¹ Population, Exposition, Comparateur, Indicateur de santé

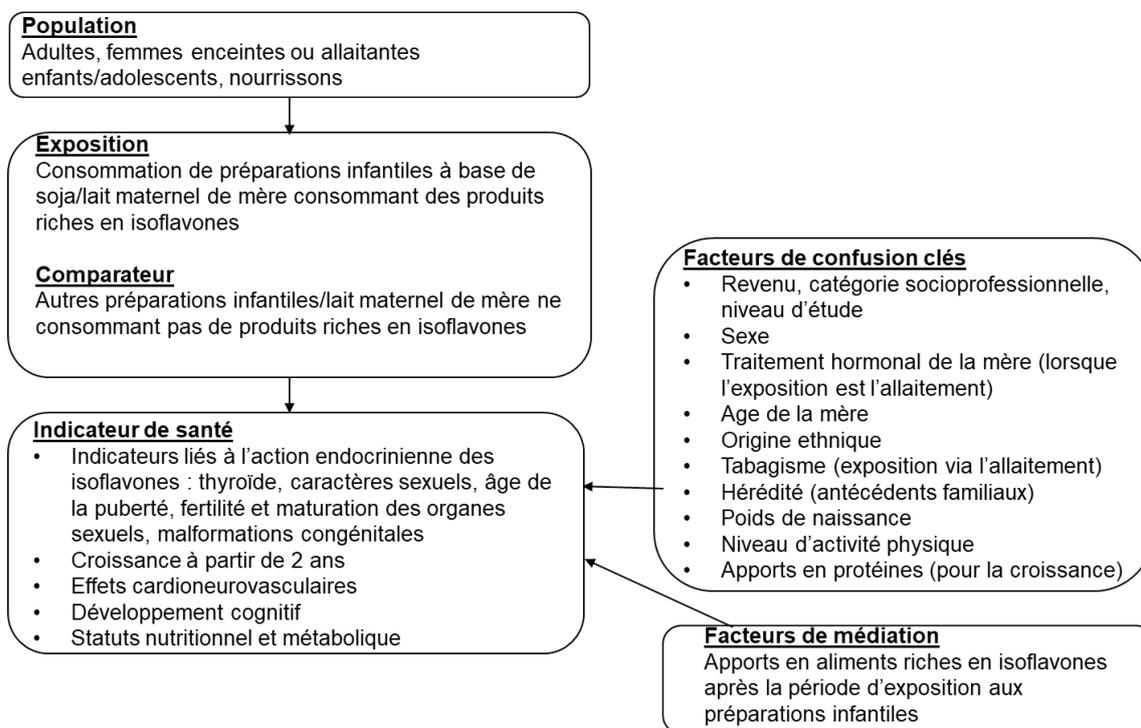


Figure 1 : Structure PECO illustrant l'analyse du lien entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones par la consommation de préparations à base de protéines de soja ou par l'allaitement par les mères exposées aux isoflavones et des indicateurs de santé à différents âges de la vie

3.1.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le CES Nutrition humaine a défini des critères d'inclusion et d'exclusion permettant de limiter l'analyse de la littérature scientifique aux articles les plus adéquats pour répondre aux questions posées. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critère d'inclusion et d'exclusion

Catégories	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type d'études	<ul style="list-style-type: none"> Études contrôlées randomisées Études contrôlées non-randomisées Études de cohorte prospectives Études cas-témoins 	<ul style="list-style-type: none"> Études transversales Études non-contrôlées Revue narratives Études de cohorte rétrospectives Études écologiques Études avant/après Revue systématiques Méta-analyses

Catégories	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type de publication	Publication dans un journal à comité de lecture	Littérature grise Données non-publiées Rapports Résumés Actes de conférence
Langue	Publication en anglais ou français	Publication dans une autre langue
Date	A partir de 1980	Avant 1980
Exposition : régimes	Consommation, en tant que nourrisson, de préparations à base de soja ou lait maternel de mère exposées aux isoflavones	Consommation, en tant que nourrisson, exclusive d'autres préparations infantiles ou lait maternel de mère non exposées aux isoflavones.
Lieux	Tous les pays	-
Sujets	Adultes, femmes enceintes ou allaitantes, enfants/adolescents, nourrissons.	Études expérimentales <i>in vivo</i> chez l'animal, <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i>
État de santé des sujets	Population générale Groupes de sujets à risque (ex. surpoids, antécédents familiaux, etc.)	Groupe de sujets exclusivement malades

3.1.1.3 Sélection des articles

Après formulation des questions de recherche au format PECO (figure 1), la requête lexicale développée pour la recherche bibliographique, telle que validée par le CES Nutrition humaine, est la suivante :

((soy) OR (soya) OR (isoflavone*) OR (phytoestrogen*) OR (daidzein) OR (genistein)) AND ((consumption) OR (exposure) OR (formula) OR (milk)) AND (infant) Filters: English, French, from 1980 – 2023

Les termes de la requête lexicale ont été recherchés au niveau du titre, du résumé et des mots-clés. La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases Medline et Scopus. La suppression des articles en doublon a été faite à l'aide des outils Endnote et Cadima. La recherche impose des critères relatifs à la date de publication des articles, permettant ainsi de collecter tous les articles publiés entre 1980 et la date de la recherche bibliographique, soit le 15 mai 2023.

Le CES Nutrition humaine a ensuite défini des critères d'inclusion et d'exclusion (tableau 1) pour la sélection des articles. Ces critères, déterminés à partir des paramètres de la structure PECO, ont permis à la coordination scientifique de trier les articles sur la base de leur titre et de leur résumé (niveau 1 du criblage) puis de déterminer leur éligibilité grâce à la lecture du texte intégral (niveau 2 du criblage). Ces deux niveaux de criblage ont été réalisés indépendamment par les deux coordinateurs scientifiques du groupe d'experts à l'aide l'outil Cadima. Chaque fois que nécessaire, les discordances de sélection ont été résolues par les experts.

Enfin, dans un dernier temps, une étape de recherche manuelle supplémentaire a été réalisée par les coordinateurs d'expertise.

3.1.1.4 Diagramme de flux

Les étapes de la sélection des articles sont détaillées dans la figure 2 ci-après et la liste des articles exclus à l'étape d'éligibilité est présentée en annexe 3.

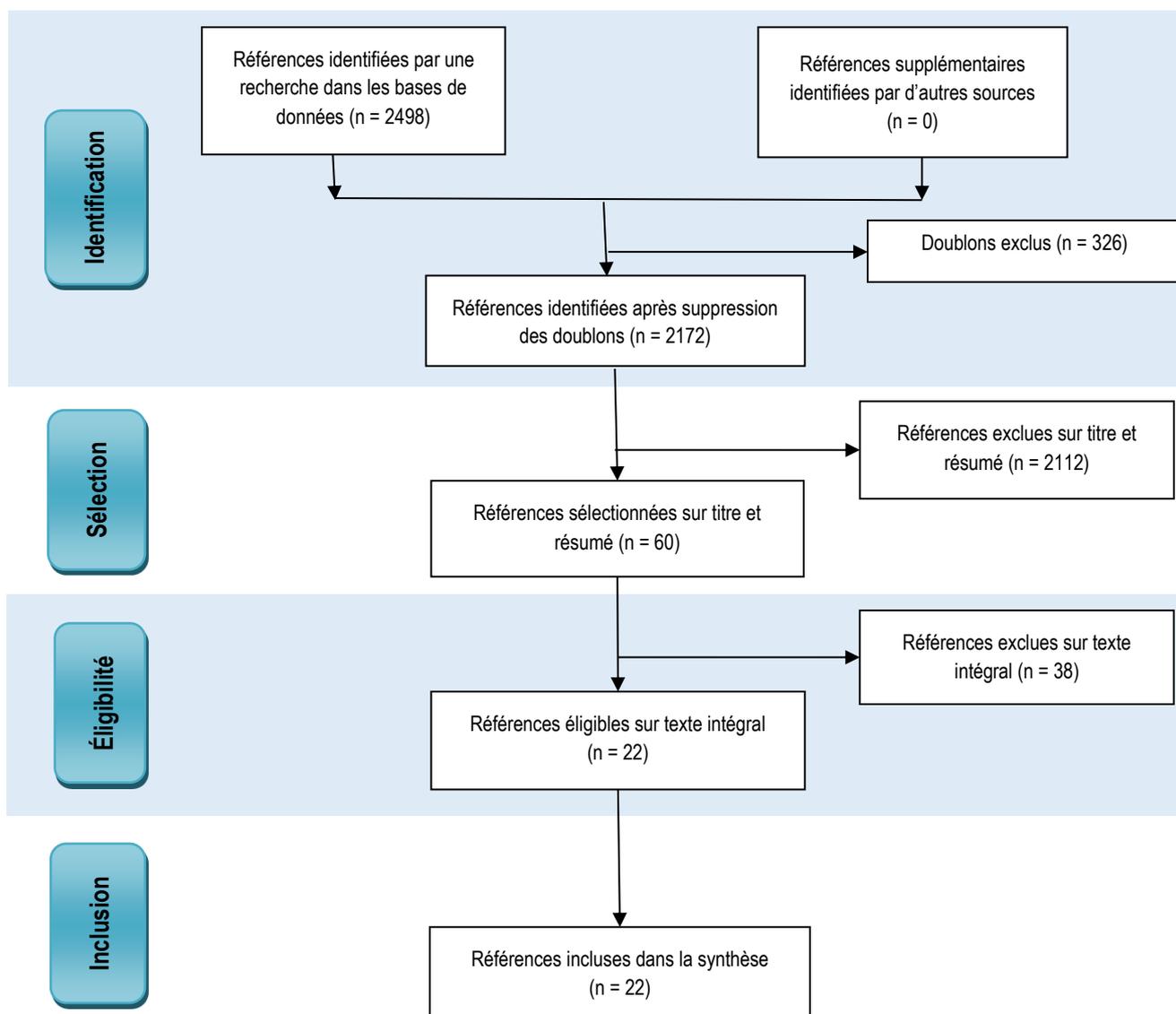


Figure 2 : diagramme Prisma de la revue systématique

3.1.1.5 Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais

- Extraction des données

À l'issue de cette sélection, un premier coordinateur scientifique a extrait les données des articles inclus. Les fichiers d'extraction (disponibles en annexe électronique) colligent pour chaque article :

- les caractéristiques de l'étude (auteurs, date de publication, revue, type d'étude, lieu et période de recrutement) ;
- les caractéristiques de l'échantillon de population étudiée (taille, âge moyen, etc.) ;
- la définition et la mesure des régimes ;
- la définition et la mesure de l'indicateur de santé ;
- les analyses statistiques ;
- les résultats ;
- l'analyse des risques de biais ;
- les sources de financement.

Chaque extraction a ensuite été vérifiée par un second coordinateur scientifique.

- Analyse du risque de biais

L'analyse du risque de biais a été conduite pour chaque article en appliquant les outils suivants :

- *Risk of Bias for Nutrition Observational Studies tool (RoB-NObs)* élaboré par le *Nutrition Evidence Systematic Review (NESR)* de l'*US Department of Agriculture (USDA)* (DGAC 2020) **pour les études d'observation** ;

- *Risk of Bias in Non-randomized Studies - of -Interventions (ROBINS-I)* (J.A. Sterne *et al.* 2016) **pour les études d'intervention** ;

- *ROB 2.0 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)* **pour les études randomisées contrôlées** (J.A.C. Sterne *et al.* 2019).

Cette analyse permet d'évaluer dans quelle mesure les résultats rapportés dans l'article pourraient avoir été biaisés par :

- la méthode de randomisation ou les facteurs de confusion clés ;
- la sélection des participants² ;
- la classification des expositions³ ;
- les écarts aux expositions attendues⁴ ;
- les données manquantes⁵ ;
- les mesures de l'indicateur de santé⁶ ;
- la sélection des résultats rapportés⁷.

Pour chaque type de biais, le risque a été qualifié selon quatre niveaux : « faible », « modéré », « élevé » ou « très élevé », correspondant aux termes d'origine employés dans les outils, qui sont « *low* », « *moderate* », « *serious* » ou « *critical* » (DGAC 2020). Par exemple, un risque

² Vérification que le début du suivi des participants inclus dans l'étude coïncide avec le début de l'exposition.

³ Vérification que 1) le régime et les méthodes utilisées pour évaluer le régime étaient bien définis et concernaient le régime d'intérêt ; 2) les méthodes de classification étaient valides, fiables, appliquées de la même façon entre les groupes et entraînant un risque minimal de mauvaise classification du régime (avec une erreur aléatoire ou systématique) ; 3) la nature du régime n'était pas influencée par l'indicateur de santé (sa présence, sa connaissance ou le fait d'être à risque).

⁴ Vérification qu'il n'y avait pas de changement dans le statut du régime qui aurait pu avoir un effet sur l'indicateur de santé.

⁵ Vérification que les données étaient raisonnablement complètes ou les proportions et les raisons expliquant les participants manquants étaient similaires entre les régimes ou que l'analyse a pris en compte les données manquantes et a probablement éliminé le risque de biais.

⁶ Vérification que les méthodes d'évaluation des indicateurs de santé étaient comparables entre les régimes et qu'il était peu probable que la mesure des résultats soit influencée par la connaissance du régime.

⁷ Vérification que les résultats rapportés correspondent à tous les résultats analysés et tous les sous-groupes prévus.

de biais lié aux facteurs de confusion qualifié de « faible » signifie que dans l'étude, il n'y a pas de facteur de confusion résiduel identifié.

Lorsque l'information n'était pas disponible, le fichier d'extraction indiquait « pas d'information ». Le fichier d'extraction accompagné des articles était adressé aux experts pour permettre la rédaction d'un texte de synthèse et l'évaluation du poids des preuves.

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a été conduite en suivant les domaines d'évaluation considérés par l'outil du NESR et une échelle d'expression du niveau de confiance, identique pour tous les thèmes de santé, dont les grades possibles sont « élevé », « modéré », « faible » et « non estimable » qui correspondent aux niveaux de l'outil original, dont les termes sont « *strong* », « *moderate* », « *limited* » et « *not assignable* ».

Les domaines évalués pour chaque thème de santé étaient les suivants :

- Contrôle des risques de biais : en suivant les démarches citées précédemment, les experts ont évalué de quelle façon les erreurs systématiques résultant de la conception et de la conduite des études (telles que les biais liés aux facteurs de confusion, à la sélection des participants, à la classification des expositions, aux données manquantes) ont pu altérer les résultats rapportés par l'ensemble des études ;
- Concordance des résultats : les experts ont évalué le degré de similitude entre les résultats des différentes études pour ce qui concerne leur direction et leur amplitude. Les experts ont examiné si les résultats discordants pouvaient s'expliquer par des différences de méthode ;
- Caractère direct : les experts ont évalué si les études permettaient de répondre directement à la question posée ou si elles n'y répondaient qu'indirectement ;
- Précision : les experts ont évalué le niveau de précision des résultats obtenus à partir, notamment, du nombre d'événements d'intérêt et de la taille des intervalles de confiance des estimations ;
- Caractère généralisable : les experts ont évalué si les participants de l'étude, les expositions et comparateurs ainsi que les résultats examinés dans l'ensemble étaient généralisables à la population française actuelle, avec ses habitudes de consommation alimentaire.

Le grade final de la conclusion a ensuite été attribué par le groupe d'experts en prenant en compte l'évaluation des différents domaines et suivant un diagramme de décision (figure 3). Une conclusion unique était proposée pour un thème de santé donné lorsqu'elle concordait pour tous les indicateurs de ce thème ; dans le cas contraire, une conclusion par indicateur a été réalisée.

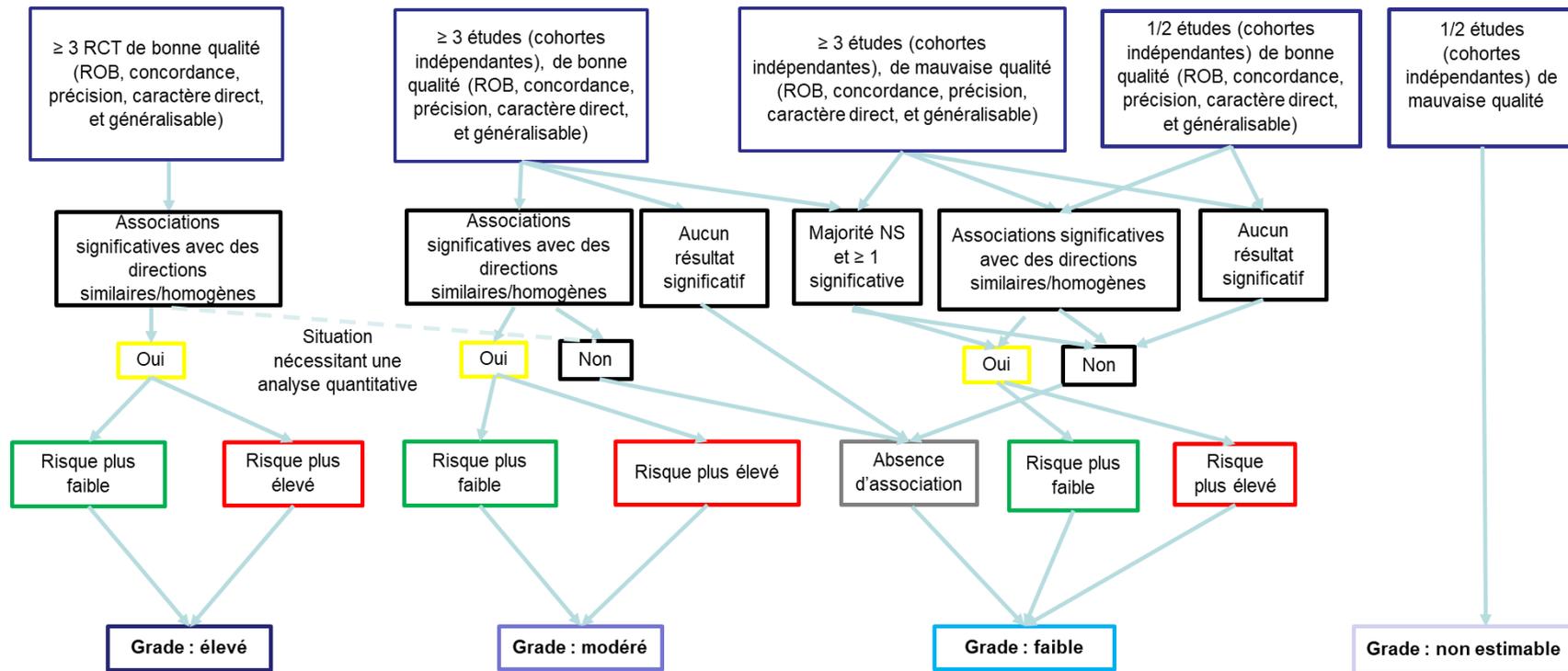


Figure 3 : Diagramme de décision pour l'attribution du poids des preuves

Un grade « élevé » signifie que le niveau de confiance dans la conclusion est élevé, de sorte qu'il est jugé très improbable que de nouvelles études puissent modifier la conclusion. Ce grade correspondrait à un corpus de preuves d'une qualité très élevée, telle qu'évaluée dans les différents domaines (faible risque de biais, concordance des résultats, caractère direct, précision, caractère généralisable).

Un grade « modéré » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves de qualité modérée et qu'il est possible que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion du CES.

Un grade « faible » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves incluant peu d'études ou de qualité faible à la suite de l'évaluation des domaines cités précédemment, signifiant qu'il est probable que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion.

Un grade « non estimable » signifie qu'une conclusion ne peut pas être établie soit en raison d'un manque d'études de qualité suffisante, soit en raison de l'absence d'études.

3.1.2. Résultats de la revue systématique

3.1.2.1 Croissance et santé osseuse

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 2001 et 2023 portant sur la relation entre la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja et la croissance et la santé osseuse après l'âge de 2 ans pour prendre en compte les différences de croissance liées aux différentes pratiques alimentaires en début de vie. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (cf. tableaux d'extraction en annexe électronique).

- Caractéristiques des populations étudiées

Trois études ont été conduites aux États-Unis (Chen *et al.* 2023; Sobik *et al.* 2021; Strom *et al.* 2001) et une en Italie (Giampietro *et al.* 2004)). Deux articles correspondaient à des analyses de données issues l'étude « *the Beginnings Study* » (Chen *et al.* 2023; Sobik *et al.* 2021). La durée du suivi variait de 6 ans (Chen *et al.* 2023; Sobik *et al.* 2021) à 18 ans (Strom *et al.* 2001).

Le nombre de participants variait de 66 dans l'étude conduite en Italie (Giampietro *et al.* 2004) à 811 dans une des études conduites aux États-Unis (Strom *et al.* 2001). Les grossesses avaient toutes été menées à terme.

L'origine ethnique des participants était seulement rapportée dans les études américaines, qui incluaient une majorité de participants « blancs » ou « caucasiens ».

- Exposition et comparateur

Dans les deux études prospectives issues de « *the Beginnings Study* », les préparations infantiles à base de protéines de soja et les préparations infantiles à base de protéines de lait de vache étaient enrichies en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (AA) et elles étaient fournies aux participants. L'alimentation des nourrissons était choisie par les parents et le type de préparation infantile devait rester stable jusqu'à l'âge de 12 mois (Chen *et al.* 2023; Sobik *et al.* 2021).

Dans la troisième étude conduite aux États-Unis, les informations sur le type de préparation infantile consommée avaient été collectées dans le cadre d'une autre étude (Fomon *et al.* 1971). En l'absence d'allaitement, le type de préparation infantile (à base de protéines soja ou de protéines de lait de vache) était assigné de manière non randomisée mais équilibrée. La préparation infantile devait être consommée pendant toute la durée du suivi de 16 semaines (Strom *et al.* 2001).

Dans l'étude conduite en Italie, la consommation de préparation infantile à base de protéines de soja était exclusive pendant au moins 6 mois (intervalle de 6 à 82 mois, médiane de 12 mois) et initiée soit en prévention pour les nourrissons à risque allergique, soit pour le traitement d'une allergie déclarée aux protéines de lait de vache (Giampietro *et al.* 2004).

Dans tous les articles, les teneurs en isoflavones des préparations infantiles à base de protéines de soja, de lait de vache ou du lait maternel n'étaient pas rapportées par les auteurs. Les consommations de produits à base de soja des mères allaitantes n'étaient pas non plus rapportées.

- Évaluation des indicateurs de santé

Deux articles ont mesuré la santé osseuse. Dans le premier article, la densité minérale osseuse était mesurée par absorptiométrie à rayons X à 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois (6 ans) et la tomодensitométrie quantitative périphérique sur le radius et différents marqueurs urinaires du renouvellement osseux étaient mesurés à 6 ans (Chen *et al.* 2023). Dans le second article, la maturation osseuse et différents marqueurs urinaires du renouvellement osseux étaient mesurés à 8 ans (Giampietro *et al.* 2004).

Dans les deux autres articles, des paramètres anthropométriques ont été rapportés. Dans le premier article, la taille et le poids à l'âge de 18 ans, des participants étudiés durant l'enfance, étaient obtenus par entretien téléphonique (Strom *et al.* 2001). Dans le second, les paramètres anthropométriques (taille et poids) étaient mesurés lors des visites à 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois (Sobik *et al.* 2021). Dans ce dernier article, des données de composition corporelle (masse grasse et masse maigre) mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X étaient également rapportées.

- Analyse des résultats

A l'âge de 6 ans, le contenu minéral osseux ajusté sur la taille était plus élevé chez les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja comparé à celui des enfants ayant été allaités. Par contre, il n'y avait pas de différence de contenu minéral osseux entre les enfants ayant été allaités et ceux ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache. Pour la densité minérale osseuse, il n'y avait pas de différence entre les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja comparés à ceux ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou ceux ayant été allaités (Chen *et al.* 2023). Concernant les marqueurs urinaires du renouvellement osseux, les moyennes marginales estimées n'étaient pas différentes entre les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja et ceux ayant été allaités ou ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache (Chen *et al.* 2023).

Les résultats issus de l'étude italienne n'ont pas montré de différence de maturation osseuse à l'âge de 8 ans entre les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja et ceux n'ayant pas consommé ce type de préparation infantile (Giampietro *et al.* 2004). Concernant les marqueurs urinaires, la calciurie était plus faible chez les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja (Giampietro *et al.* 2004).

Les résultats issus de l'étude sur les paramètres anthropométriques à 18 ans n'ont pas montré de différence de taille entre les adultes ayant consommé des préparations infantiles à base de protéines de soja lorsqu'ils étaient nourrissons, et ceux ayant consommé des préparations infantiles à base de protéines de lait de vache (Strom *et al.* 2001).

Les résultats issus de la seconde étude sur la cohorte américaine n'ont pas montré de différence de taille, mesurée à 5 ans ou à 6 ans, chez les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja, comparés à ceux ayant été allaités ou ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache (Sobik *et al.* 2021). La masse maigre des enfants de 6 ans ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja était plus élevée que celle des enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache, mais elle n'était pas différente à 5 ans (Sobik *et al.* 2021).

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, Giampietro *et al.* présentent des résultats non ajustés. Chen *et al.*, Sobik *et al.*, et Strom *et al.* n'ont pas ajusté les analyses sur les indicateurs de position socio-économique ni sur l'âge de la mère. De plus, Strom *et al.* ont ajusté sur la consommation d'aliments contenant du soja comme source majeure de protéines dans l'alimentation après la petite enfance, ce qui peut conduire à un sur-ajustement. Dans l'article de Giampietro *et al.*, la population des nourrissons consommant la préparation à base de protéines de soja est hétérogène, puisque certains nourrissons ont consommé exclusivement cette préparation du fait d'un risque allergique, alors que d'autres ont basculé sur cette préparation du fait d'une allergie déclarée au lait de vache, ce qui entraîne un biais de sélection des participants. De plus, l'âge de début de consommation pour cette dernière population n'est pas connu, ce qui entraîne un biais de classification de l'exposition. L'article de Strom *et al.* ne rapporte pas le type de préparation infantile consommé au-delà des 16 semaines de suivi des nourrissons, ce qui entraîne un risque de biais d'écart lié aux expositions attendues. De plus, la taille à 18 ans était autodéclarée, ce qui entraîne un risque de biais lié à l'automesure de l'indicateur de santé (Strom *et al.* 2001).

Tableau 2 : grille d'évaluation du risque de biais pour la croissance et la santé osseuse

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Strom <i>et al.</i> 2001	Élevé	Faible	Modéré	Élevé	Faible	Élevé	Faible
Giampietro <i>et al.</i> 2004	Très élevé	Très élevé	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Sobik <i>et al.</i> 2020	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Chen <i>et al.</i> 2023	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Concernant la santé osseuse, les résultats sont concordants pour les préparations infantiles à base de protéines de soja comparées à celles fabriquées à partir de protéines de lait de vache. Concernant les paramètres anthropométriques, les résultats sur la taille sont concordants et ceux sur le pourcentage de masse maigre sont non estimables, car ils portaient sur un seul article.
- **Caractère direct** : Dans les articles inclus, les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement faibles.

- **Caractère généralisable** : les populations, les expositions et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 3 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la croissance et la santé osseuse

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Croissance et santé osseuse	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Élevé

- Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la santé osseuse chez l'enfant de plus de 2 ans. Le poids des preuves est faible.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la taille mesurée à l'âge adulte. Le poids des preuves est faible.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et le poids, ou la composition corporelle⁸, à l'âge adulte.

3.1.2.2 Santé cardiovasculaire

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 2013 et 2016 portant sur la relation entre la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja et la santé cardiovasculaire. Deux des articles inclus reposent sur une étude prospective et un article sur une étude cas-témoins (cf. tableaux d'extraction en annexe électronique).

- Caractéristiques des populations étudiées

Toutes les études ont été conduites aux États-Unis (Pivik *et al.* 2013; Pivik *et al.* 2015; Portman *et al.* 2016). Deux articles correspondent à des analyses de données issues de l'étude « *the Beginnings Study* » avec un suivi moyen de 2 ans (Pivik *et al.* 2013; Pivik *et al.* 2015). Dans l'étude cas-témoins, l'âge moyen des cas était de 4 ans et celui des témoins de 5 ans (Portman *et al.* 2016).

Le nombre de participants variait de 374 dans l'étude cas-témoins à 465 dans l'étude prospective issue de « *the Beginnings Study* ». Les grossesses avaient toutes été menées à terme. L'origine

⁸ Masse grasse et masse maigre

ethnique des participants était rapportée dans toutes les études qui incluaient une majorité de participants « blancs » ou « caucasiens ».

- Exposition et comparateur

Dans l'étude prospective issue de « *the Beginnings Study* », les préparations infantiles à base de protéines de soja et les préparations infantiles à base de protéines de lait de vache étaient enrichies en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (AA) et elles étaient fournies aux participants par l'étude. Les teneurs en isoflavones des préparations infantiles n'ont pas été rapportées par les auteurs. L'alimentation des nourrissons était choisie par les parents et le type de préparation infantile devait rester stable jusqu'à l'âge de 12 mois. Le comparateur était un allaitement recommandé pendant 12 mois avec la possibilité de compléter avec une préparation infantile ou d'arrêter l'allaitement et de passer à une préparation infantile à partir de 6 mois (Pivik *et al.* 2013; Pivik *et al.* 2015). La diversification pouvait démarrer à partir de 4 mois.

Dans l'étude cas-témoins, les apports en isoflavones totaux (somme des apports en génistéine, daidzéine, et glycitéine) et en génistéine des mères, durant l'allaitement et la grossesse, et ceux des enfants étaient mesurés à l'aide d'un questionnaire de fréquence autoadministré sur l'alimentation des trois mois précédant les symptômes pour les cas ou sur les 3 mois précédant l'étude pour les contrôles (Portman *et al.* 2016). Selon que les apports totaux en isoflavones et ceux en génistéine se situaient au-dessus ou en-dessous de la médiane d'apport des témoins, les sujets étaient répartis respectivement en « forts » et « faibles » consommateurs de soja.

Dans tous les articles, les teneurs en isoflavones des préparations infantiles à base de protéines de soja, de lait de vache ou du lait maternel n'étaient pas rapportées par les auteurs. Les apports en isoflavones des mères allaitantes n'étaient rapportés que dans un article (Portman *et al.* 2016).

- Évaluation des indicateurs de santé

Dans les deux articles portant sur l'étude « *the Beginnings Study* », le tonus vagal (mesure de la variabilité de l'intervalle interbattement dans la gamme de valeurs de la fréquence respiratoire au repos) et la période cardiaque (moyenne des intervalles interbattements pendant la période de repos) étaient mesurés (Pivik *et al.* 2013; Pivik *et al.* 2015). Ces biomarqueurs reflètent la maturation du système nerveux autonome et du système cardiovasculaire.

Dans l'étude cas-témoins, la maladie de Kawasaki chez l'enfant (vascularite dans tout le corps) était diagnostiquée selon les critères de l'*American Heart Association* (Portman *et al.* 2016).

- Analyse des résultats

Les résultats des deux articles portant sur l'étude « *the Beginnings Study* » ont montré que le tonus vagal et la période cardiaque progressaient de manière identique entre les enfants recevant une préparation infantile à base de protéines de soja et ceux recevant une préparation infantile à base de protéines de lait de vache, mais plus lentement chez les nourrissons allaités (Pivik *et al.* 2013; Pivik *et al.* 2015).

Les résultats issus de l'étude cas-témoins ont montré que la consommation d'isoflavones totaux ou de génistéine chez les enfants du groupe forts consommateurs de soja, comparés aux non consommateurs de soja, était associée à un risque plus élevé de développer la maladie de Kawasaki. Lorsque ces résultats étaient stratifiés selon l'origine ethnique (« caucasiens » et « asiatiques »), cette observation ne persistait que chez les enfants d'origine « asiatique » forts consommateurs de soja comparés aux non consommateurs de soja (Portman *et al.* 2016). Sans

rapporter les résultats, les auteurs indiquent ne pas avoir montré d'association entre les apports des mères en isoflavones totaux et génistéine durant la grossesse et l'allaitement et le risque de développement de la maladie de Kawasaki chez l'enfant.

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, en 2015, Pivik *et al.* présentent des résultats d'analyse non ajustés. En 2013, Pivik *et al.*, présentent des analyses non ajustés sur l'origine ethnique. Dans l'étude cas-témoin, Portman *et al.* n'ont pas ajusté les analyses sur les indicateurs de position socio-économique, le poids de naissance et les antécédents familiaux. Les deux articles de Pivik *et al.* ne rapportent pas la nature des préparations infantiles utilisées après 6 mois d'allaitement, ni ne fournissent d'indication sur la consommation en isoflavones des mères pendant l'allaitement. En 2013, Pivik *et al.* rapportent avoir des visites manquantes pour certains nourrissons sans toutefois indiquer comment ils ont pris en compte les données manquantes durant le suivi longitudinal.

Tableau 4 : grille d'évaluation du risque de biais pour la santé cardiovasculaire

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Pivik <i>et al.</i> 2013	Élevé	Faible	Élevé	Faible	Élevé	Faible	Faible
Pivik <i>et al.</i> 2015	Très élevé	Faible	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible
Portman <i>et al.</i> 2016	Élevé	Faible	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : concernant la maturation du système cardiovasculaire, la concordance des résultats était non estimable, car ils portaient sur une seule étude. Concernant la maladie de Kawasaki, la concordance des résultats était non estimable, car ils portaient sur un seul article.
- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement faibles.
- **Caractère généralisable** : les populations, les expositions et les comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 5 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la santé cardioneuovasculaire

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Santé cardioneuovasculaire	Faible	Non estimable	Élevé	Faible	Élevé

- Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à du lait maternel ou à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la maturation du système cardiovasculaire. Le poids des preuves est non estimable.

Le CES Nutrition humaine conclut que la consommation d'isoflavones des enfants, comparée à la non consommation d'isoflavones, est associée à un risque plus élevé de maladie de Kawasaki chez les enfants d'origine asiatique. Le poids des preuves est faible.

3.1.2.3 Effets endocriniens

La revue systématique a retenu dix articles scientifiques publiés entre 2001 et 2021 portant sur la relation entre la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja et le développement des caractères sexuels et la puberté. Huit articles reposent sur des études prospectives, un article repose sur une étude cas-témoins et un autre article repose sur une étude cas-témoins nichée dans une cohorte (cf. tableaux d'extraction en annexe électronique).

- Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites aux États-Unis (six articles), en Israël (un article), en Italie (un article) et au Royaume-Uni (deux articles).

Les articles britanniques portent sur des données de la cohorte « *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* » dans laquelle des femmes ont été recrutées en début de grossesse et suivies avec leur enfant (Adgent *et al.* 2011; Adgent *et al.* 2012).

Deux des articles américains portent sur des données de la cohorte « *The Infant Feeding and Early Development* » (Adgent *et al.* 2018; Chin *et al.* 2021) et deux autres articles sur la l'étude « *The Beginnings Study* » (Andres *et al.* 2015; Gilchrist *et al.* 2010). Une troisième cohorte américaine a été étudiée dans l'article de Strom *et al.* et l'article de Barthold *et al.* porte sur une étude cas-témoins (Barthold *et al.* 2012; Strom *et al.* 2001).

Les articles de Giampetro *et al.* 2004 et Sinai *et al.* 2019 portent également sur des cohortes, respectivement italienne et israélienne.

Dans les études de cohorte, la durée du suivi variait de 2 ans (Gilchrist *et al.* 2010) à 18 ans (Strom *et al.* 2001).

Le nombre de participants variait de 66 dans l'étude conduite en Italie (Giampietro *et al.* 2004) à 7076 dans un des articles sur l'étude « *the Beginnings Study* » (Adgent *et al.* 2011).

Les grossesses avaient toutes été menées à terme.

L'origine ethnique des participants était rapportée dans cinq études américaines qui incluaient une majorité de participants « blancs » ou « caucasiens » dans trois articles (Adgent *et al.* 2012; Andres *et al.* 2015; Barthold *et al.* 2012), et une majorité de participants « noirs » dans les deux autres (Adgent *et al.* 2018; Chin *et al.* 2021).

- Exposition et comparateur

Dans l'étude « *the Beginnings Study* », les préparations infantiles à base de protéines de soja et les préparations infantiles à base de protéines de lait de vache étaient enrichies en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (AA) et étaient fournies aux participants. L'alimentation des nourrissons était choisie par les parents et le type de préparation infantile devait rester stable jusqu'à l'âge de 12 mois (Andres *et al.* 2015; Gilchrist *et al.* 2010).

Dans les articles sur la cohorte « *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* », le type de préparation infantile était rapporté par les parents par au moyen d'un questionnaire complété à 1, 6, 15 et 24 mois, mais en cas de données incomplètes la catégorisation des enfants selon la préparation infantile consommée était fondée sur les réponses aux questionnaires à 6 mois ou 15 mois (Adgent *et al.* 2011; Adgent *et al.* 2012).

Dans les articles sur la cohorte « *The Infant Feeding and Early Development* », en cas d'absence d'allaitement, le type de préparation infantile était choisi par les mères avant inclusion dans l'étude, et fourni par l'étude. L'observance était évaluée sur la base des questionnaires de suivi administrés de manière répétée dans le temps (entre 2 et 28 semaines) et par des mesures des isoflavones urinaires (Adgent *et al.* 2018; Chin *et al.* 2021).

Dans une autre étude de cohorte conduite aux États-Unis, en absence d'allaitement, les parents se voyaient assigner une des préparations infantiles à base de protéines de soja ou à base de protéines de lait de vache et celles-ci étaient fournies par l'étude. La préparation infantile devait être consommée pendant toute la durée du suivi de 16 semaines (Strom *et al.* 2001).

Dans l'étude prospective conduite en Italie, la consommation de préparation infantile à base de protéines de soja était exclusive pendant au moins 6 mois (intervalle de 6 à 82 mois, médiane de 12 mois) et initiée soit en prévention pour les nourrissons à risque allergique, soit pour le traitement d'une allergie déclarée aux protéines de lait de vache (Giampietro *et al.* 2004).

Dans l'étude cas-témoins, les apports en soja durant la grossesse, la durée de l'allaitement et le type de préparation infantile étaient mesurés à l'aide d'un questionnaire rétrospectif. Les nourrissons pouvaient, soit être allaités pendant au moins 3 mois avec en complément possible une préparation infantile, soit consommer une préparation infantile accompagnée ou non d'un allaitement inférieur à 3 mois (Barthold *et al.* 2012).

Dans l'étude cas-témoins nichée dans une cohorte, les cas correspondaient à des nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache qui consommaient une préparation infantile à base de protéines de soja pendant plus de 3 mois. Les témoins n'avaient jamais consommé de préparation infantile à base de protéines de soja (Sinai *et al.* 2019).

Dans tous les articles, les teneurs en isoflavones des préparations infantiles à base de protéines de soja, de lait de vache ou du lait maternel n'étaient pas rapportées par les auteurs. Les consommations de produits à base de soja des mères allaitantes n'étaient rapportées que dans un article (Barthold *et al.* 2012).

- Évaluation des indicateurs de santé

Dans un des articles portant sur la cohorte « *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* », les comportements de jeux et les différences intra et inter genre ont été mesurés à l'aide d'un test psychométrique appelé le *Pre-School Activities Inventory* (PSAI) à 42 mois. Dans ce test, plus le score est élevé, plus le caractère est considéré comme « masculin » (Adgent *et al.* 2011).

Dans l'autre article sur la cohorte « *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* », l'âge de la puberté (c'est-à-dire l'âge médian d'apparition des règles) et le risque d'apparition des règles précoces (avant 12 ans) ont été mesurés à l'aide d'un questionnaire (Adgent *et al.* 2012). L'âge et la durée des menstruations étaient également mesurés dans deux autres articles (Sinai *et al.* 2019; Strom *et al.* 2001). De même, différents signes cliniques de puberté précoce (développement des bourgeons mammaires, de la pilosité, des testicules) ont été évalués dans l'étude conduite en Italie (Giampietro *et al.* 2004).

Un article portant sur la cohorte « *The Infant Feeding and Early Development* » a mesuré à l'âge de 5 ans l'index de maturation des cellules épithéliales vaginales et urétrales, le volume utérin et le diamètre des bourgeons mammaires (par échographie), ainsi que les niveaux sériques d'estradiol et d'hormone folliculostimulante (FSH) (Adgent *et al.* 2018). L'autre article portant sur cette même cohorte a mesuré l'évolution des niveaux sériques de testostérone, d'hormone lutéinisante (LH), la longueur pénienne étirée et la distance anogénitale (Chin *et al.* 2021).

Dans deux articles portant sur l'étude « *the Beginnings Study* », les caractéristiques et les volumes des bourgeons mammaires, de l'utérus, des ovaires, de la prostate et des testicules étaient mesurés par échographie à 4 mois (Gilchrist *et al.* 2010) et à 4 ans (Andres *et al.* 2015).

Dans la dernière étude cas-contrôle, les cas de cryptorchidie acquise (testicule en position normale à la naissance mais anormale ultérieurement) étaient évalués par un chirurgien urologue (Barthold *et al.* 2012).

- Analyse des résultats

Les résultats issus de l'étude utilisant des tests pour évaluer les comportements de jeux montrent que les filles ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja de manière précoce (avant ou à partir de 4 mois et jusqu'à 6 mois), comparées à celles ayant consommé un autre type de préparation infantile, avaient un score plus élevé, correspondant à un comportement « moins féminin » à 42 mois. Cette association n'a pas été observée chez les garçons, ni chez les filles ayant débuté la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja plus tardivement (entre 5 et 15 mois) (Adgent *et al.* 2011).

Les résultats de l'autre article portant sur la cohorte « *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* » ont montré que la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja de manière précoce (avant ou à partir de 4 mois et jusqu'à 6 mois), comparée à la consommation d'un autre type de préparation infantile, était associée à un risque plus élevé d'apparition de règles précoces (<12 ans). Cette association n'était pas trouvée lorsque la préparation infantile à base de protéines de soja était consommée plus tardivement (entre 5 et 15 mois) (Adgent *et al.* 2012). De plus, dans cette même étude, l'âge médian d'apparition des règles n'était pas associé à la consommation de préparation infantile à base de protéines de soja. Dans une autre étude prospective, l'âge des menstruations, la régularité des cycles, le flux menstruel et les syndromes prémenstruels n'étaient pas associés au type de préparation infantile consommé. Par contre, la durée des menstruations nécessitant une protection était plus longue

chez les femmes ayant été nourries avec une préparation infantile à base de protéines de soja, comparées à celles ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache (Strom *et al.* 2001). L'étude cas-témoin nichée dans la cohorte n'a pas trouvé d'association entre la consommation de préparation infantile à base de protéines de soja, comparée à une autre préparation infantile, et l'incidence de règles précoces (Sinai *et al.* 2019).

Les résultats issus de la cohorte « *The Infant Feeding and Early Development* » ont montré que les filles ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja, comparées à celles ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou ayant été allaitées, avaient une trajectoire de maturation des cellules épithéliales vaginales plus rapide et un ralentissement du processus normal de réduction du volume utérin. Aucune différence dans les concentrations hormonales n'a été observée entre les groupes. Néanmoins, les trajectoires des concentrations hormonales des filles ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja étaient différentes de celles des filles allaitées. Les diamètres des bourgeons mammaires étaient plus grands uniquement chez les garçons ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja, comparés aux garçons allaités (Adgent *et al.* 2018). Dans un autre article portant sur la même cohorte, la croissance du pénis était plus rapide et la croissance initiale de la distance anopénienne était plus lente chez les garçons ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja comparés à ceux ayant été allaités. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les garçons ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja et ceux ayant consommé une préparation infantile à base de lait de vache (Chin *et al.* 2021). De plus, cet article n'a pas observé d'association entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja, comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement, et le volume des testicules (Chin *et al.* 2021).

Les résultats issus de l'étude « *the Beginnings Study* » n'ont pas montré d'association entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja, comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache, et les caractéristiques (taille, volume et position) des ovaires, de l'utérus, des testicules et des bourgeons mammaires (Andres *et al.* 2015; Gilchrist *et al.* 2010). Dans un des articles, la taille des testicules était plus faible et le nombre de kystes ovariens était plus élevé chez les nourrissons ayant consommé des préparations infantiles à base de protéines de soja ou de lait de vache, comparés aux nourrissons ayant été allaités (Gilchrist *et al.* 2010). L'étude conduite en Italie, n'a pas non plus trouvé d'association entre la consommation de préparation infantile à base de protéines de soja pendant au moins 6 mois, comparée à aucune consommation de ce type de préparation infantile, et le développement précoce de caractères sexuels (présence de bourgeon mammaire, pilosité pubienne ou axillaire, taille des testicules) (Giampietro *et al.* 2004).

Les résultats issus de l'autre étude cas-témoins ont montré que les nourrissons ayant consommé principalement des préparations infantiles à base de protéines de soja, comparés aux nourrissons principalement allaités (≥ 3 mois), avaient un risque plus élevé de cryptorchidie acquise (Barthold *et al.* 2012).

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, Giampietro *et al.* (2004) et Gilchrist *et al.* (2010) présentent des résultats non ajustés. De plus, sept des dix études n'ont pas rapporté

d'ajustement sur les indicateurs de position socio-économique (Adgent *et al.* 2012; Adgent *et al.* 2018; Andres *et al.* 2015; Barthold *et al.* 2012; Chin *et al.* 2021; Sinai *et al.* 2019; Strom *et al.* 2001). Plusieurs articles présentent des résultats non ajustés sur l'âge des mères (Andres *et al.* 2015; Chin *et al.* 2021; Sinai *et al.* 2019; Strom *et al.* 2001) et sur les antécédents familiaux (Adgent *et al.* 2018; Andres *et al.* 2015; Chin *et al.* 2021). Dans l'article de Giampietro *et al.* (2004) la consommation de préparations à base de protéines de soja est hétérogène puisque certains nourrissons ont consommé exclusivement cette préparation du fait d'un risque allergique, alors que d'autres ont basculé sur cette préparation du fait d'une allergie déclarée au lait de vache, ce qui entraîne un biais de sélection des participants. De plus, l'âge de début de consommation pour cette dernière population n'est pas connu ce qui entraîne un biais de classification de l'exposition. L'article de Strom *et al.* ne rapporte pas le type de préparation infantile consommé après les 16 semaines de suivi des nourrissons ce qui entraîne un risque de biais d'écart lié aux expositions attendues (Strom *et al.* 2001). L'article de Barthold *et al.* ne rapporte pas le type de préparation infantile consommé potentiellement pendant l'allaitement ou en parallèle de la consommation de préparation infantile à base de soja ce qui entraîne un biais de classification (Barthold *et al.* 2012).

Tableau 6 : grille d'évaluation du risque de biais pour des effets endocriniens

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Strom <i>et al.</i> 2001	Élevé	Faible	Modéré	Élevé	Faible	Élevé	Faible
Giampietro <i>et al.</i> 2004	Très élevé	Très élevé	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Gilchrist <i>et al.</i> 2010	Très élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Adgent <i>et al.</i> 2011	Élevé	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible
Adgent <i>et al.</i> 2012	Élevé	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Faible
Barthold <i>et al.</i> 2012	Élevé	Modéré	Très élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Andrés <i>et al.</i> 2015	Élevé	Faible	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible
Adgent <i>et al.</i> 2018	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré
Sinai, <i>et al.</i> 2019	Élevé	Faible	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Chin <i>et al.</i> 2021	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Concernant le développement des caractères sexuels et la puberté, les résultats montrant une association sont concordants. Concernant les

caractéristiques de comportement liés au sexe, la concordance est non estimable car les résultats ne portent que sur une seule étude.

- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur sont directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus. Concernant les indicateurs de santé, il s'agit principalement de paramètres intermédiaires dont la signification clinique est incertaine.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les tailles des effectifs étaient variables. La précision des estimations est généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les populations, les expositions et les comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 7 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves sur les effets endocriniens

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Effets endocriniens	Faible	Modérée	Modéré	Modéré	Élevé

- Conclusion

Le CES conclut que la consommation précoce (avant 4 mois) d'une préparation infantile à base de soja comparée à un autre type de préparation infantile est associée à un risque plus élevé de règles précoces (< 12 ans). Le poids des preuves est faible.

Le CES conclut que la consommation d'une préparation infantile à base de soja comparée à un allaitement est associée à une modification du développement de certains marqueurs sexuels (croissance et maturation des tissus et organes de l'appareil reproducteur) dans l'enfance, sans qu'il soit possible d'en évaluer les conséquences cliniques. Pour ces mêmes marqueurs, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les préparations à base de soja et celles de lait de vache. Le poids des preuves est faible.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement et la cryptorchidie acquise. Le poids des preuves est non estimable.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement et les comportements liés au sexe. Le poids des preuves est non estimable.

3.1.2.4 Développement cognitif

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 2020 et 2023 portant sur la relation entre la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja et le développement cognitif. Les quatre articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe électronique).

- Caractéristiques des populations étudiées

Trois études ont été conduites aux États-Unis et une en Corée du Sud.

Un des articles américains porte sur des données de l'étude « *The Beginnings Study* » (Sobik *et al.* 2021).

Dans les études de cohorte la durée du suivi variait de 2 ans (Alatorre-Cruz *et al.* 2023) à environ 9 ans (Ha *et al.* 2021).

Le nombre de participants variait de 372 dans une des études conduites aux États-Unis (Alatorre-Cruz *et al.* 2023) à 32 843 dans l'étude conduite en Corée du Sud (Ha *et al.* 2021).

Les grossesses ont toutes été menées à terme.

L'origine ethnique des participants était rapportée dans deux des études américaines qui incluaient une majorité de participants « blancs » ou « caucasiens » (Bellando *et al.* 2020; Sobik *et al.* 2021).

- Exposition et comparateur

Dans l'étude « *the Beginnings Study* », les préparations infantiles à base de protéines de soja et les préparations infantiles à base de protéines de lait de vache étaient enrichies en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (AA) et étaient fournies aux participants. L'alimentation des nourrissons était choisie par les parents et le type de préparation infantile devait rester stable jusqu'à l'âge 12 mois (Sobik *et al.* 2021).

Dans une autre étude de cohorte conduite aux États-Unis, l'alimentation des nourrissons était choisie par les parents avant le recrutement. Ceux ayant choisi une préparation infantile disposaient d'une préparation qui était enrichie en DHA et en AA. Le type de préparation infantile devait rester stable jusqu'à l'âge de 12 mois (Bellando *et al.* 2020). Les mères ayant choisi d'allaiter étaient encouragées à le faire jusqu'à l'âge de 12 mois, et pouvaient passer à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache de 6 à 12 mois. La diversification débutait à 4 mois pour tous les groupes (Bellando *et al.* 2020).

Dans la troisième étude conduite aux États-Unis, les nourrissons recrutés à 2 mois suivaient un régime stable choisi par les parents. Ceux ayant choisi une préparation infantile disposaient d'une préparation qui était enrichie en DHA et en AA. Le régime devait rester stable pendant 12 mois (Alatorre-Cruz *et al.* 2023).

Dans l'étude conduite en Corée du Sud, les nourrissons recrutés consommaient uniquement des préparations infantiles à base de protéines de soja ou de protéines de lait de vache. L'alimentation des nourrissons était rapportée au moyen d'un questionnaire complété entre 9 et 12 mois (Ha *et al.* 2021).

Dans tous les articles, les teneurs en isoflavones des préparations infantiles à base de protéines de soja, de lait de vache ou du lait maternel n'étaient pas rapportées par les auteurs. Les consommations de produits à base de soja des mères allaitantes n'étaient pas non plus rapportées.

- Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'article portant sur l'étude « *the Beginnings Study* », les compétences neurocognitives et linguistiques de l'enfant ont été mesurées à 72 mois à l'aide de plusieurs échelles : la « *Wechsler Preschool and Primary Scale for Children* » (regroupant le « *Total Language Score* », l' « *Auditory*

Comprehension » et l' « *Expressive Communication* ») et une échelle de mémorisation avec les index associés (mémoire générale, reconnaissance différée, attention/concentration, apprentissage) (Sobik *et al.* 2021).

Dans l'article de Bellando *et al.*, les performances intellectuelles ont été mesurées à l'aide du test « *Wechsler abbreviated scale of intelligence* », la symptomatologie psychiatrique a été mesurée avec le questionnaire « *Symptom assessment-45* », une échelle d'auto-évaluation des perceptions de la cohésion et adaptabilité du système familial a aussi été utilisée. Le développement mental et psychomoteur ont été évalués au moyen des « *Bayley scales of infant development* », le développement du langage à l'aide de la « *Preschool language scale-3* » et les aptitudes générales cognitives et l'intelligence verbale et non verbale à l'aide des « *Reynolds intellectual assessment scales* » (Bellando *et al.* 2020).

Dans la dernière étude conduite aux États-Unis, la discrimination phonologique avec deux types de stimuli a été évaluée à l'aide d'un électro-encéphalogramme mesuré à 24 mois (Alatorre-Cruz *et al.* 2023).

Dans l'étude conduite en Corée du Sud, l'incidence de l'épilepsie, de désordre neurodéveloppemental (trouble du déficit de l'attention ou hyperactivité après 72 mois), de troubles du spectre autistique (après 24 mois), et le retard de neurodéveloppement (après 30 mois) ont été enregistrés dans le cadre d'un programme national de dépistage de la santé des nourrissons et des enfants (Ha *et al.* 2021).

- Analyse des résultats

Les résultats issus de l'étude « *the Beginnings Study* » n'ont pas montré d'association entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja, comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement, et les compétences neurocognitives et linguistiques, la mémoire générale, l'attention et la concentration, ou l'apprentissage de l'enfant à 6 ans. L'index de reconnaissance tardive était plus élevé chez les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja que chez ceux ayant consommé des préparations infantiles à base de lait de vache. Après stratification sur le sexe, cette différence n'était observée que chez les garçons (Sobik *et al.* 2021).

L'article de Bellando *et al.* a montré que les scores relatifs aux performances intellectuelles et de langage (intelligence verbale, communication expressive, et compréhension auditive) à 3, 4 et 5 ans, étaient comparables chez les enfants ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja ou à base de protéines de lait de vache. Ces enfants nourris avec des préparations infantiles montraient des scores plus faibles que les enfants ayant été allaités (Bellando *et al.* 2020).

La dernière étude conduite aux États-Unis a montré que les enfants de 2 ans ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja, comparés à ceux ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou ayant été allaités, avaient un schéma électrophysiologique associé à des difficultés de conscience phonologique et une moindre maturité cérébrale (Alatorre-Cruz *et al.* 2023).

Après stratification sur le sexe, les résultats issus de l'étude conduite en Corée du Sud, ont montré que les garçons ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja, comparés à ceux ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de lait de vache, avaient un risque plus élevé d'hyperactivité. Aucune association n'a été mise en évidence chez les filles ou pour les autres indicateurs de santé mesurés (Ha *et al.* 2021).

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, Alatorre-Cruz *et al.* présentent des résultats non ajustés. Aucun article ne présente des résultats ajustés sur l'âge des mères. Un article présente des résultats non ajustés sur l'hérédité (Ha *et al.* 2021).

Tableau 8 : grille d'évaluation du risque de biais pour le développement cognitif

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Bellando <i>et al.</i> 2020	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Sobik <i>et al.</i> 2020	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Ha <i>et al.</i> 2021	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Alatorre-Cruz <i>et al.</i> 2023	Élevé	Faible	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats portant chacun sur une seule étude, leur concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement de taille modérée.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des expositions et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 9 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves sur le développement cognitif

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Développement cognitif	Faible	Non estimable	Élevé	Modéré	Élevé

- Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut que la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja, comparée à la consommation de préparations infantiles à base de protéines de lait de vache, est associée à une altération de certains aspects du développement cognitif

(langage, maturité cérébrale et hyperactivité chez les garçons) et à une amélioration du score de reconnaissance différée chez les garçons. Le poids des preuves est faible.

3.1.2.5 Statuts nutritionnel et métabolique

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques publiés entre 1994 et 2011 portant sur la relation entre la consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja et les statuts nutritionnel et métabolique. Un article repose sur un essai randomisé et l'autre article sur une étude prospective (*cf.* tableaux d'extraction en annexe électronique).

- Caractéristiques des populations étudiées

Une étude a été conduite aux États-Unis et une autre en Corée du Sud.

La durée du suivi de l'essai randomisé était de 4 mois (Cruz *et al.* 1994) et celle de l'étude prospective de 36 mois (Han *et al.* 2011).

Le nombre de participants variait de 33 dans l'essai randomisé (Cruz *et al.* 1994) à 51 dans l'étude conduite en Corée du Sud (Han *et al.* 2011).

Les grossesses ont toutes été menées à terme.

L'origine ethnique des participants était rapportée dans l'essai randomisé qui incluait seulement des participants « caucasiens » (Cruz *et al.* 1994).

- Exposition et comparateur

Dans l'essai randomisé, les nourrissons non allaités se voyaient assigner dans les 3 à 7 jours de vie, une préparation à base de protéines de soja ou à base de protéines de lait de vache. Un groupe de nourrissons recevait une préparation infantile à base de protéines de soja, enrichie en cholestérol, afin de recevoir les mêmes quantités de cholestérol que celles apportées par la préparation infantile à base de protéines de lait de vache (Cruz *et al.* 1994). Le volume de préparation infantile et la fréquence d'allaitement étaient enregistrés dans un carnet alimentaire de 3 jours rempli chaque mois par les mères et ce, durant 4 mois (Cruz *et al.* 1994).

Dans l'étude prospective conduite en Corée du Sud, les mères décidaient de l'alimentation des nourrissons (allaitement, préparation infantile à base de protéines de soja ou à base de protéines de lait de vache) avant l'accouchement. Les préparations infantiles à base de soja étaient fournies. En revanche, les participantes ayant choisi les préparations infantiles à base de lait de vache devaient les acheter, parmi celles disponibles dans le commerce. Il était demandé aux mères de n'opter pour un allaitement mixte que pendant les deux premières semaines et de conserver ensuite la même méthode d'alimentation pendant les cinq premiers mois de vie. La diversification était permise après cette période (Han *et al.* 2011). Les informations relatives à l'alimentation étaient collectées pendant les visites à 1, 2, 4, 5, 6, 12, 18, 24 et 36 mois.

- Évaluation des indicateurs de santé

Les taux de synthèse de cholestérol étaient mesurés dans le sang des nourrissons collecté à 4 mois dans l'essai randomisé, soit avant la diversification, par mesure d'enrichissement en deutérium du cholestérol de la membrane des érythrocytes. Les concentrations en cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et en triglycérides totaux étaient mesurées en parallèle dans le sérum (Cruz *et al.* 1994).

Dans l'étude prospective, les concentrations en zinc sériques étaient mesurées à 5, 12 et 36 mois par spectrophotométrie.

- Analyse des résultats

L'essai randomisé a montré que les concentrations sériques de cholestérol, de cholestérol-LDL et les taux de synthèse du cholestérol étaient plus élevés chez les nourrissons allaités, comparés à ceux ayant consommé une préparation infantile à base de protéines de soja avec ou sans ajout de cholestérol. Aucune différence n'a été mise en évidence pour le cholestérol-HDL entre les nourrissons ayant consommé les différents types de préparations infantiles (Cruz *et al.* 1994).

L'étude prospective n'a mis en évidence aucune association entre les concentrations sériques en zinc à 5, 12 et 36 mois et le type d'alimentation reçu (allaitement ou différentes préparations infantiles) (Han *et al.* 2011).

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Han *et al.* présentent des résultats non ajustés et le groupe recevant une préparation infantile pouvait avoir été allaité les deux premières semaines. De plus, les préparations infantiles à base de lait de vache pouvaient être différentes car achetées par les parents dans le commerce (Han *et al.* 2011).

Tableau 10 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut nutritionnel et métabolique

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Cruz <i>et al.</i> 1994 ⁹	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Han <i>et al.</i> 2011	Très élevé	Faible	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Concernant le statut nutritionnel et métabolique, les résultats portant chacun sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient faibles.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, expositions et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

⁹ Évalué à l'aide de l'outil Robins-I

Tableau 11 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves sur les statuts nutritionnel et métabolique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statuts nutritionnel et métabolique	Faible	Non estimable	Élevé	Faible	Élevé

- Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et les statuts nutritionnel et métabolique. Le poids des preuves est faible.

Tableau 12 : récapitulatifs des conclusions et des niveaux de preuve des liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones et la santé aux différents âges de la vie

Indicateurs de santé	Conclusion	Poids des preuves
Croissance et santé osseuse	Aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la santé osseuse chez l'enfant de plus de 2 ans.	Faible
	Aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la taille mesurée à l'âge adulte.	Faible
	Il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et le poids, ou la composition corporelle, à l'âge adulte.	Non estimable
Santé cardiovasculaire	Il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de de protéines de soja comparée à du lait maternel ou à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et la maturation du système cardiovasculaire.	Non estimable

Indicateurs de santé	Conclusion	Poids des preuves
	La consommation d'isoflavones des enfants, comparée à la non consommation d'isoflavones, est associée à un risque plus élevé de maladie de Kawasaki chez les enfants d'origine asiatique.	Faible
Effets endocriniens	La consommation précoce (avant 4 mois) d'une préparation infantile à base de soja comparée à un autre type de préparation infantile est associée à un risque plus élevé de règles précoces (< 12 ans).	Faible
	La consommation d'une préparation infantile à base de soja comparée à un allaitement est associée à une modification du développement de certains marqueurs sexuels (croissance et maturation des tissus et organes de l'appareil reproducteur) dans l'enfance, sans qu'il soit possible d'en évaluer les conséquences cliniques. Pour ces mêmes marqueurs, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les préparations à base de soja et celles de lait de vache.	Faible
	Il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement et la cryptorchidie acquise.	Non estimable
	Il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache ou un allaitement et les comportements liés au sexe	Non estimable
Développement cognitif	La consommation de préparations infantiles à base de protéines de soja, comparée à la consommation de préparations infantiles à base de protéines de lait de vache, est associée à une altération de certains aspects du développement cognitif (langage, maturité cérébrale et hyperactivité chez les garçons) et à	Faible

Indicateurs de santé	Conclusion	Poids des preuves
	une amélioration du score de reconnaissance différée chez les garçons.	
Statuts nutritionnel et métabolique	Aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation d'une préparation infantile à base de protéines de soja comparée à une préparation infantile à base de protéines de lait de vache et les statuts nutritionnel et métabolique.	Faible

3.2. Réponse à la question n°1 : valeurs toxicologiques de référence pour les isoflavones

3.2.1. Méthode de l'établissement de la valeur toxicologique de référence

Le CES VSR a réalisé une synthèse des effets observés chez l'Homme et l'animal en s'appuyant sur des rapports de synthèse d'organismes reconnus (Efsa, VKM, NCM, SCCS) publiés entre 2015 et 2022, complétée par une recherche bibliographique couvrant la période 2021-2024. Un recensement des VTR long terme existantes pour la voie orale a également été réalisé.

Deux populations distinctes ont été identifiées pour l'établissement de VTR :

Le CES VSR a élaboré deux VTR long terme par voie orale : l'une pour la population générale et l'autre pour les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer et les enfants prépubères. La méthode suivante a été suivie pour l'élaboration de ces VTR (Anses 2025) :

- identification de l'effet critique d'une exposition sur le long terme par voie orale aux isoflavones sur la base du profil toxicologique ;
- formulation de l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action ;
- choix de l'étude clé de bonne qualité scientifique permettant d'établir une relation dose-réponse sur laquelle fonder la VTR ;
- identification d'un point de départ (PoD) à partir de cette étude clé, ici une étude chez l'animal ;
- ajustement allométrique afin de dériver une dose équivalente chez l'Homme ;
- calcul de la VTR à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) tenant compte de la variabilité inter-espèces (FI_A) et de la variabilité inter-individuelle (FI_H), du PoD ($FI_{L/B}$), de la durée de l'étude clé (FI_S) et du manque de données (FI_D).

Pour chaque VTR, le CES VSR a attribué un niveau de confiance grâce à un outil établi par l'Anses fondé sur la nature et la qualité des données disponibles, et des données utilisées pour construire la VTR.

3.2.2. Conclusions du CES VSR

Deux VTR long terme par voie orale ont été élaborées pour la génistéine : une pour la population générale et une pour la femme enceinte (enfant à naître), la femme en âge de procréer et les enfants prépubères. Bien que le calcul de ces VTR soit fondé sur les données propres aux effets de la génistéine, elles peuvent être étendues à la somme des isoflavones exprimée en mg/kg/j d'équivalent aglycone (libres ou conjuguées). Selon les études expérimentales, tant *in vitro* qu'*in vivo*, le potentiel œstrogénique de la génistéine est supérieur à celui de la daïdzéine. Cependant, la daïdzéine est transformée en équol par le microbiote intestinal (30 à 50 % de la population occidentale est producteur d'équol), et le potentiel œstrogénique de ce dernier est voisin de celui de la génistéine (Setchell, Brown et Lydeking-Olsen 2002; Shor *et al.* 2012). Ainsi, pour les personnes productrices d'équol, la génistéine et la daïdzéine exercent finalement un effet œstrogénique d'intensité comparable. Compte tenu de ces équivalences et du fait que les données toxicologiques *in vivo* en lien avec une perturbation endocrinienne sont quasi exclusivement fournies sur des effets de la génistéine, le calcul des VTR s'est fondé sur les données propres aux effets de la génistéine, cette VTR pouvant être étendue à la somme des isoflavones (aglycones et glucuronides) exprimée en mg/kg pc/j d'équivalent génistéine.

La VTR long terme par voie orale pour la population générale est fondée sur l'augmentation de l'incidence de l'hyperplasie alvéolaire et canalaire de la glande mammaire chez le rat mâle. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Une VTR long terme par voie orale pour la femme enceinte (enfant à naître), la femme en âge de procréer et les enfants prépubères est proposée pour la génistéine fondée sur une diminution du poids relatif des épидидymes chez les rats mâles exposés *in utero* et après la naissance et une diminution de la taille des portées issues de l'accouplement des mâles de la génération F1 et de femelles non exposées. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Tableau 13 : VTR long terme par voie orale pour la génistéine pour la population générale et la femme enceinte (enfant à naître), la femme en âge de procréer et les enfants prépubères

VR	Organisme	Anses	
	Année	2024	
	Nom	VTR long terme	
	Valeur	0,02 mg/kg pc/j	0,01 mg/kg pc/j
Population cible	Population générale	Femme enceinte (enfant à naître), femme en âge de procréer et les enfants prépubères	
Effet critique	Augmentation de l'incidence de l'hyperplasie alvéolaire et canalaire de la glande mammaire chez les rats mâles de la génération F0	Diminution du poids relatif des épидидymes chez les rats mâles et une diminution de la taille des portées	
Étude clé	Référence	NTP, 2008	Eustache <i>et al.</i> , 2009
	Espèce	Rats NCTR CD (Sprague-Dawley)	Rats Wistar han
	Exposition (durée, voie)	Du jour postnatal 42 jusqu'au jour postnatal 140 (F0)	De la gestation jusqu'au jour postnatal 80

Point de départ (PoD)	NOAEL = 5,9 mg/kg pc/j	LOAEL = 1 mg/kg pc/j
Ajustement temporel	Aucun	Aucun
Ajustement allométrique	NOAEL _{HED} = 1,65 mg/kg pc/j	LOAEL _{HED} = 0,24 mg/kg pc/j
Facteurs d'incertitude (FI)	79 (FI _{A-TD} : 2,5 ; FI _H : 10 ; FI _L : 1 ; FI _S : $\sqrt{10}$; FI _D : 1)	25 (FI _{A-TD} : 2,5 ; FI _H : $\sqrt{10}$; FI _L : $\sqrt{10}$; FI _S : 1 ; FI _D : 1)
Niveau de confiance	Moyen	Moyen

Il est important de garder à l'esprit que ces deux VTR proposées ont été déterminées en suivant la méthode validée pour des agents chimiques dont l'exposition est indésirable (pesticides, produits dangereux, intermédiaires de synthèse, ...) (Anses 2025). Ainsi, les études faisant état des éventuels effets bénéfiques des isoflavones sur la santé humaine n'ont pas été considérées.

3.3. Évaluation de l'exposition aux isoflavones de la population française

3.3.1. Identification des produits riches en isoflavones

3.3.1.1 Sources des données de composition en isoflavones

Seules des données françaises ont été utilisées, les données d'origine étrangère ont été exclues car il est difficile de savoir si elles sont transposables aux aliments actuellement consommés en France.

Ainsi, les sources de données qui ont été retenues sont :

- les résultats analytiques issus de la deuxième étude de l'alimentation totale française (EAT2), menée en 2009 et portant sur une quarantaine d'aliments de consommation courante contenant des isoflavones : légumes, laits et produits dérivés du soja principalement (Anses 2011) ;
- les résultats analytiques d'une campagne d'échantillonnage et d'analyse menée en 2019-2020 par l'Anses pour produire des données de composition en isoflavones d'une cinquantaine d'aliments adaptés à des régimes végétariens ou végétaliens : boissons, desserts, raviolis, substituts végétaux des viandes à base de soja, spécialités de type fromage végétal, tofu, etc. ;
- Les résultats analytiques de la publication de Lee *et al.* portant sur 130 produits de référence commercialisés en 2022 sur le marché français (correspondant à 35 aliments de la table de composition nutritionnelle du Ciquel) : boissons et desserts à base de soja, ingrédients à base de soja de type tofu, steak et sauce soja, graines de soja et produits contenant du soja "caché" comme les boulettes de viande mettant en œuvre une part de protéines de soja (Lee *et al.* 2022).

Les teneurs en isoflavones sont toutes exprimées en « équivalents aglycones » c'est-à-dire qu'elles incluent les multiples formes d'isoflavones présentes dans les aliments, qu'il s'agisse d'aglycones natives ou de formes dérivées (glycosides, dérivés acétylés et malonylés).

Un facteur est appliqué aux formes dérivées pour prendre en compte leur masse molaire, selon les formules publiées par Collison *et al.* (Collison 2008)

Lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles pour un couple aliment-substance, une moyenne a été calculée par source de données (par exemple Lee *et al.*, 2022 ou EAT2), puis une moyenne de ces moyennes a été produite, toutes sources confondues.

3.3.1.2 Résultats

Des données de composition en isoflavones sont disponibles pour 118 aliments de la table de composition nutritionnelle du Ciqual. Parmi l'ensemble de ces données disponibles, le tableau suivant liste les 50 aliments ayant la teneur en isoflavones totales la plus élevée.

Tableau 14 : liste des 50 aliments de la table Ciqual ayant les teneurs les plus élevées en isoflavones (ordre décroissant)

Libellé de l'aliment	Teneur en isoflavones (µg/100 g)
Biscuit apéritif soufflé, à base de pomme de terre et de soja	97 480
Mélange apéritif à base de graines de soja toastées	95 890
Soja, graine entière	83 900
Tofu fumé	51 020
Tempeh	43 235
Tofu nature	36 890
Bouchées ou émincé végétal au soja et blé	34 116
Tofu soyeux	26 660
Galette ou pavé au soja et fromage	24 303
Galette ou pavé au blé et soja	23 875
Quenelle au tofu	21 836
Galette ou pavé au soja et légumes	20 998
Galette ou pavé au soja, fromage et légumes	20 571
Bâtonnet pané soja et blé	19 862
Spécialité végétale type pâté	17 940
Galette ou pavé au blé et soja	17 504
Saucisse végétale au tofu	17 182
Protéine de soja texturée, réhydratée	16 948
Boisson au soja, aromatisée, sucrée, enrichie en calcium et vitamine D	16 510
Spécialité végétale type fromage à tartiner, au soja	16 271
Sauce végétale type bolognaise	16 118
Escalope panée, soja, blé et fromage, type cordon bleu	16 040
Biscuit sec au soja, enrichi en vitamines et minéraux	15 927
Boulette végétale au soja et/ou blé	15 391
Boisson au soja, aromatisée, sucrée, non enrichie	14 315
Boisson au soja, aromatisée, sucrée, enrichie en calcium	13 127
Escalope végétale ou steak à base de soja	12 791
Boisson au soja, nature, sucrée, enrichie en calcium et vitamine D	12 130
Dessert au soja, nature, sans sucres ajoutés, non enrichi, fermenté	12 062
Galette ou pavé aux lentilles, soja et légumes	11 751
Dessert au soja, aux fruits, sucré, enrichi en calcium et vitamine D, fermenté	11 689
Boisson au soja, nature, non enrichie	11 650
Dessert au soja, aux fruits, sucré, non enrichi, fermenté	11 433
Préparation culinaire à base de soja, type "crème de soja"	10 878
Boisson au soja, nature, enrichie en calcium	10 621

Libellé de l'aliment	Teneur en isoflavones (µg/100 g)
Dessert au soja, aux fruits, sucré, enrichi en calcium, fermenté	10 063
Soupe miso, déshydratée reconstituée	9 821
Haché à base de bœuf et soja	9 547
Dessert au soja, nature, sans sucres ajoutés, enrichi en calcium, fermenté	8 131
Dessert au soja, aromatisé, sucré, enrichi en calcium et vitamine D	7 102
Dessert au soja, aromatisé, sucré, enrichi en calcium	6 863
Dessert au soja, aromatisé, sucré, non enrichi	6 809
Nuggets ou croquette panée de soja et blé	6 563
Nuggets ou croquette panée de soja et blé	4 266
Pané soja et blé	3 523
Bouchées ou émincé au soja et blé	1 813
Saucisse de volaille type Knack (contenant du soja)	1 486
Ravioli au tofu, à la sauce tomate	1 265
Sauce soja	1 035
Sauce soja sucrée	573

Au-delà des valeurs moyennes présentées dans le tableau précédent, les teneurs en isoflavones d'un même aliment peuvent présenter une forte variabilité. A titre d'exemple, les teneurs en daïdzéine des desserts au soja aromatisés sucrés s'échelonnent de 334 à 6320 µg/100 g selon les marques échantillonnées ou sources de données utilisées, soit un facteur 19 entre ces extrêmes.

Cette variabilité peut être expliquée par l'utilisation de sources de données différentes, correspondant à des années d'échantillonnage parfois éloignées (2009 pour l'EAT2 et 2022 pour Lee *et al.*). Cela peut également être expliqué par la variabilité naturelle liée aux variétés de soja, aux conditions de culture, au degré de maturité de la graine, aux procédés de fabrication ou encore aux formulations des produits élaborés qui peuvent différer selon les marques, etc.

3.3.2. Estimation de l'exposition de la population française

3.3.2.1 Données de consommation alimentaire (adultes et enfants de plus de 3 ans)

Les données de consommation alimentaire proviennent de l'étude Inca 3. Il s'agit d'une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation en France. L'étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès d'un échantillon représentatif d'individus vivant en France métropolitaine (hors Corse). Au total, 5855 individus ont participé à l'étude (S.p.F. Anses, Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017).

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements puis individus), à partir du recensement de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans, 2698 individus) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans, 3157 individus).

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, ceci par la méthode

des rappels de 24 heures pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24 heures (via un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères.

Parmi les 5 855 individus inclus dans l'étude, 4114 (2121 adultes et 1993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins deux interviews alimentaires.

3.3.2.2 Traitement des données et calcul de l'exposition

Les données de composition des aliments (cf. Tableau 14 issu de la table Ciquel) ont été appariées aux données de consommation Inca 3. Lorsqu'une donnée était manquante (teneur non disponible dans la table de composition), la teneur a été considérée comme égale à zéro.

Les appariements permettaient d'attribuer une teneur en isoflavones (en µg/100 g) à 56 aliments de la nomenclature Inca 3. Seuls 4 % des actes de consommation se voient donc attribuer une teneur en isoflavones. Il faut donc souligner que l'exposition calculée est probablement sous-estimée, en particulier pour les individus dits « non consommateurs » de produits contenant du soja du fait des données manquantes.

Il convient également de noter que 708 individus ne consomment que des aliments non présents dans la table de composition en isoflavones, leur exposition ne peut donc être déterminée (elle est arbitrairement fixée à zéro).

Selon les recommandations du CES VSR, la concentration totale en isoflavones a été calculée comme étant la somme équipondérée des concentrations des trois aglycones (génistéine, daïdzéine, glycitéine).

L'exposition aux isoflavones de chaque individu d'Inca 3 a été calculée selon la formule suivante :

$$E_i = \frac{1}{PC_i} \sum_{a=1}^N C_{a,i} \times T_a$$

où :

- E_i est l'exposition de l'individu i (en µg/kg de poids corporel/jour) ;
- PC_i est le poids corporel de l'individu i (en kg) ;
- N est le nombre total d'aliments dans le régime de l'individu i ;
- $C_{a,i}$ est la consommation de l'aliment a par l'individu i (en g/jour) ;
- T_a est la teneur isoflavones dans l'aliment a (en µg/g de poids frais).

Les individus ont été classés en « consommateurs » et « non consommateurs » de produits contenant du soja. Ont été considérés « consommateurs », les individus ayant déclaré dans leur 3 jours de recueil la consommation d'au moins un produit à base de soja (boisson au soja, tofu, steak de soja, huile de soja, dessert au soja etc.).

Différentes statistiques descriptives ont été calculées : moyenne, minimum, 5^e centile (p5), 10^e centile (p10), 25^e centile (p25), 50^e centile (p50 ou médiane), 95^e centile (p95), maximum. A noter que le p95 n'est statistiquement valide que pour les groupes de population d'au moins 160 individus (Kroes *et al.* 2002).

Le pourcentage d'individus dépassant la VTR a été calculé pour chaque population, en tenant compte de la VTR attribuée à chacune :

Enfants de 3 à 5 ans : VTR de 10 µg/kg pc/j

Enfants de 6 à 10 ans : VTR de 10 µg/kg pc/j

Filles de 11 à 17 ans : VTR de 10 µg/kg pc/j

Garçons de 11 à 17 ans : VTR de 20 µg/kg pc/j

Femmes de 18 à 50 ans : VTR de 10 µg/kg pc/j

Femmes ménopausées (de 51 ans et plus) : VTR de 20 µg/kg pc/j

Hommes de 18 ans et plus : VTR de 20 µg/kg pc/j

3.3.2.3 Données de l'EAT infantile (pour les enfants de moins de 3 ans)

Pour les enfants de 0 à 35 mois, les données d'exposition de l'EAT infantile ont été utilisées. Le protocole de cette étude, ainsi que les données de consommation utilisées, sont décrits dans le rapport de l'EATi, tome 2, partie 1, « Méthodologie, limites et incertitudes » (Anses 2016).

Les données étant disponibles pour six isoflavones (génistéine, daïdzéine, glycitéine, biochanine A, formononétine, et équol), les teneurs ont été exprimées en équivalents aglycones en utilisant les masses molaires des différentes substances. La somme équipondérée des trois aglycones puis l'exposition individuelle ont ensuite été calculées, de la même façon que précédemment.

3.3.2.4 Exposition des populations aux isoflavones et recommandations de consommation

- Exposition des individus de 3 ans et plus

Les niveaux d'exposition des individus de 3 à 79 ans à partir de l'étude Inca 3 sont présentés dans le tableau 15 ci-après.

Tableau 15 : Niveaux d'exposition des individus de 3 à 79 ans (µg/kg pc/j)

Population	Consommation de soja	N	moy	min	P5	P10	P25	P50	P95	max
Enfants 3-5 ans	Conso	10	587,6	0,6	0,6	0,6	142,7	365,5	NR	1745,8
	Non conso	247	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,6	8,9
Enfants 6-10 ans	Conso	27	86,5	0,3	0,5	0,5	0,9	4,3	NR	905,1
	Non conso	575	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,3	2,9
Filles 11-17 ans	Conso	19	122,3	0,2	0,3	0,3	0,6	39,2	NR	924,8
	Non conso	440	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,8
Garçons 11-17 ans	Conso	14	56,7	0,1	0,7	0,7	0,9	1,3	NR	698,6
	Non conso	476	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	2,2
Femmes 18-50 ans	Conso	60	91,7	0,3	0,5	0,5	1,3	2,8	NR	807,2
	Non conso	542	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,8

Population	Consommation de soja	N	moy	min	P5	P10	P25	P50	P95	max
Femmes 51 ans et plus	Conso	66	133,8	0,0	0,1	0,4	8,4	77,0	NR	828,8
	Non conso	566	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	2,0
Hommes 18 ans et plus	Conso	63	75,0	0,1	0,2	0,3	0,5	3,3	NR	1266,3
	Non conso	824	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	2,0

N : nombre d'individus dans l'échantillon ; NR : centile statistiquement non robuste ; en gras : les expositions supérieures à la VTR (10 ou 20 µg/kg pc/j, selon la population)

Chez les consommateurs de produits à base de soja, les expositions moyenne et maximale sont toujours supérieures à la VTR. On note des dépassements de la VTR dès le p50 pour trois sous-populations (enfants de 3 à 5 ans, filles de 11 à 17 ans et femmes de 51 ans et plus), et dès le p25 pour les enfants de 3 à 5 ans.

Les pourcentages de la population dépassant la VTR sont présentés dans le tableau 16 ci-après. La part de la population dépassant la VTR est comprise entre 0,5 % (chez les garçons de 11 à 17 ans) et 6,2 % (chez les femmes 51 ans et plus). Chez les non consommateurs de soja, aucun individu ne dépasse la VTR, mais il convient de rappeler que l'exposition est probablement sous-estimée. Chez les consommateurs de produits à base de soja, on note que la part de la population dépassant la VTR varie entre 28 % (garçons de 11 à 17 ans) et 76 % (enfants de 3 à 5 ans).

Tableau 16 : Pourcentage de la population dépassant la VTR chez les individus de 3 ans et plus

Population	Ensemble de la population	Consommateurs de produits au soja	Non consommateurs de produits au soja
Enfants 3-5 ans	1,7 %	76 %	0 %
Enfants 6-10 ans	2,1 %	46 %	0 %
Filles 11-17 ans	1,5 %	53 %	0 %
Garçons 11-17 ans	0,5 %	28 %	0 %
Femmes 18-50 ans	3,8 %	47 %	0 %
Femmes 51 ans et plus	6,2 %	75 %	0 %
Hommes 18 ans et plus	2,6 %	47 %	0 %

- Exposition des individus de 0 à 35 mois

Les niveaux d'exposition des enfants de 0 à 35 mois sont présentés dans le tableau 17. A noter qu'il n'y a pas de consommateur de soja dans le groupe de 0-4 mois.

Tableau 17 : Niveaux d'exposition des enfants de 0 à 35 mois ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)

Population	Consommation de soja	N échantillon	moy	min	p5	p10	p25	p50	p95	max
0-4 mois	Non conso	124	11,2	1,3	3,5	4,1	5,2	8,5	NR	159
5-6 mois	Conso	3	6 481	5 169	NR	NR	NR	6 340	NR	7 741
	Non conso	124	6,9	0,5	1,2	1,9	3,7	6,1	NR	26,2
7-12 mois	Conso	3	2 736	292	NR	NR	NR	292	NR	5 602
	Non conso	192	4,3	0,2	0,5	0,7	1,9	3,6	10,8	39,7
13-35 mois	Conso	8	844	1,0	1,0	1,0	NR	114	NR	3 723
	Non conso	251	1,4	0,1	0,2	0,3	0,5	0,9	5,4	12,1

N : nombre d'individus dans l'échantillon ; NR : centile statistiquement non robuste ; en gras : les expositions supérieures à la VTR ($10 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$)

Chez les consommateurs de produits à base de soja, l'exposition moyenne est toujours supérieure à la VTR. L'ensemble des consommateurs de 5 à 12 mois ont une exposition supérieure à la VTR. Chez les non consommateurs, on note également des dépassements de la VTR chez les enfants les plus exposés quel que soit le groupe d'âge.

Les pourcentages de la population des enfants de 0 à 35 mois dépassant la VTR sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Pourcentage de la population dépassant la VTR chez les enfants de 0 à 35 mois

Classes d'âge	Ensemble de la population	Consommateurs de produits au soja	Non consommateurs de produits au soja
0-4 mois	35 %	-	35 %
5-6 mois	23 %	100 %	21 %
7-12 mois	7,2 %	100 %	5,7 %
13-35 mois	3,5 %	88 %	0,8 %

La part de la population dépassant la VTR est comprise entre 3,5 % (chez les 13-35 mois) et 35 % (chez les 0-4 mois). Chez les consommateurs de produits à base de soja, 100 % des enfants de 5 à 12 mois dépassent la VTR, et 88 % des enfants de 13 à 35 mois. Chez les non consommateurs de soja, 0,8 % (13-35 mois) à 35 % (0-4 mois) des enfants dépassent la VTR selon la classe d'âge.

A noter que, selon les résultats de l'EATi, chez les non consommateurs, les contributeurs majeurs aux apports en génistéine sont les laits 1^{er} et 2^e âge chez les enfants de moins d'un an (environ 90 % de l'exposition). Chez les enfants plus âgés, les contributeurs majeurs sont le lait de croissance (39 %) et les légumes (25 %).

3.3.3. Exposition des individus de plus de 3 ans liée à la consommation de certains aliments à base de soja

Le tableau ci-après présente, pour chaque population de plus de 3 ans, l'exposition liée à la consommation d'une portion de certains aliments à base de soja à titre d'exemple. Les tailles de portion (100 g pour les aliments solides, et 250 mL pour la boisson au soja) ont été fixées arbitrairement, ou correspondent à la taille d'une portion commercialisée. Les poids corporels choisis correspondent à la moyenne de chaque population dans les études considérées.

Par exemple, la VTR fixée pour les enfants de 3 à 5 ans est de 10 µg/kg pc/j. Ainsi, sans tenir compte de l'apport d'isoflavones par d'autres aliments de leur régime, la consommation d'une portion de yaourt au soja tous les 63 jours ne conduit pas à dépasser la VTR (exposition de 628 µg/kg pc/portion / 10 µg/kg pc/j = 63 jours), de la même façon la consommation d'un verre de lait de soja tous les 192 jours (1920 µg/kg pc/portion / 10 µg/kg pc/j = 192 jours) ne conduit pas à dépasser cette même VTR.

Tableau 19 : Exposition aux isoflavones liée à la consommation d'une portion de certains aliments à base de soja ($\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/portion) pour les différentes populations

Aliments	Teneur en isoflavones ($\mu\text{g}/100$ g)	Portion (g)	Enfants 3-5 ans (17 kg)	Enfants 6-10 ans (28 kg)	Filles 11-17 ans (51 kg)	Garçons 11-17 ans (55 kg)	Femmes 18-50 ans (68 kg)	Femmes 51 ans et plus (68 kg)	Hommes 18 ans et plus (80 kg)
Yaourt au soja	10 676	100	628	381	209	194	157	157	133
Crème dessert au soja	6 922	100	407	247	136	126	102	102	87
Boisson au soja	13 059	250	1920	1166	640	594	480	480	408
Boulette de soja	15 391	100	905	550	302	280	226	226	192
Steak haché de soja	12 791	100	752	457	251	233	188	188	160
Tofu	38 190	100	2246	1364	749	694	562	562	477

3.4. Conclusions du CES Nutrition humaine

Concernant les liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones par les préparations infantiles à base de soja, et la santé aux différents âges de la vie, la revue systématique n'a mis en évidence que des liens avec un poids des preuves faible. Les liens en relation avec les perturbations endocriniennes concernent un risque plus élevé de règles précoces (< 12 ans) et une modification du développement de certains marqueurs sexuels (croissance et maturation des tissus et organes de l'appareil reproducteur) dans l'enfance. Les autres liens observés concernent un risque plus élevé de maladie de Kawasaki chez les enfants d'origine asiatique et une altération du développement cognitif, en particulier chez les garçons.

Aucune étude n'a évalué les liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones par le lait de mères exposées aux isoflavones et la santé aux différents âges de la vie.

Les données d'exposition montrent, chez les consommateurs de produits à base de soja, des dépassements de la VTR en isoflavones dans toutes les tranches d'âge de la population, et en particulier chez les enfants. Ceci est dû à des teneurs élevées en isoflavones dans la plupart des aliments à base de soja qui entraînent des dépassements de la VTR même à des faibles niveaux de consommation.

Ainsi, en l'état actuel de la VTR et des données disponibles sur les teneurs en isoflavones dans les aliments présents sur le marché français, le CES conclut qu'il n'est pas recommandé de proposer des aliments à base de soja en restauration collective et ce, quelle que soit la population.

Dans le cadre des menus végétariens, exigés par la loi Egalim en restauration collective, il conviendrait donc de s'orienter vers des menus ne contenant pas de soja.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie de différentes questions sanitaires relatives à l'exposition alimentaire à des isoflavones, compte tenu de leur activité œstrogénique, notamment pour produire des repères sanitaires et des recommandations relatives à la consommation d'aliments contenant des isoflavones.

Sur un plan toxicologique, et en vue de répondre aux autres questions soulevées, l'expertise a établi des valeurs toxicologiques de référence pour une exposition chronique à long terme par voie orale pour toutes les populations (Anses 2025). Ces repères toxicologiques sont usuellement établis par l'Agence, conformément à son guide méthodologique, pour être utilisés dans des évaluations quantitatives de risques sanitaires. Au-delà des risques liés à la présence d'isoflavones dans les aliments, ces conclusions ne préjugent pas des éventuels bénéfices liés à la consommation du soja qui n'ont pas été évalués.

L'Anses endosse les conclusions du CES Nutrition humaine.

Sur un plan épidémiologique, l'expertise a conduit une revue systématique pour évaluer les liens entre une consommation – pour les nourrissons – de préparations infantiles à base de soja comparée à du lait maternel ou à une préparation infantile sans soja. Celle-ci a notamment identifié, avec un poids des preuves faibles, une augmentation du risque de règles précoces (avant l'âge de 12 ans) et une modification du développement de certains marqueurs sexuels (croissance et maturation des tissus et organes de l'appareil reproducteur) chez les enfants ayant consommé des préparations infantiles à base de soja. Aucune étude évaluant les liens entre l'exposition des nourrissons aux isoflavones par le lait de mères exposées aux isoflavones et la santé aux différents âges de la vie n'a été identifiée. Bien que menée sur des consommations dans une fenêtre d'exposition sensible (à l'âge du nourrisson), ces résultats, au regard des effets endocriniens des isoflavones, gagneraient à être complétés en considérant d'autres fenêtres pertinentes (au moment de la puberté, après la ménopause, ...). De plus, l'Anses recommande de mener des études épidémiologiques rapportant les teneurs en isoflavones du soja consommé.

S'agissant de l'exposition alimentaire aux isoflavones, les données d'exposition ont été recueillies pour les denrées alimentaires consommées sur le territoire national, telles que recensées par les dispositifs d'enquête et d'observation (table Ciqua, enquête EAT). Les données analysées montrent que les isoflavones sont principalement contenues dans le soja et des plats ou aliments composés en contenant, avec une forte dispersion des teneurs. Cette forte variabilité a plusieurs origines possibles, dont une relevant des procédés de fabrication des produits élaborés. L'Anses considère que des connaissances sur ces points devraient être établies par les acteurs qui les produisent afin de développer des moyens de réduction et de maîtrise des teneurs en isoflavones.

Combinées aux données de consommation issues de l'enquête Inca 3, ces données de composition conduisent à des dépassements de la VTR chez toutes les tranches d'âge dès lors qu'elles sont catégorisées comme « consommateurs de soja ».

Par ailleurs, il a été demandé à l'Anses d'établir des fréquences recommandées sur 20 repas successifs de composantes à base de soja. Au vu des résultats obtenus, un ajout récurrent d'aliments à base de soja en restauration collective fait entrer chaque bénéficiaire dans la

catégorie « consommateur de soja » par une exposition collective, associée à un dépassement de la VTR établie. De ce fait, l'Anses ne recommande pas l'utilisation d'aliments à base de soja en restauration collective.

Enfin, l'Anses recommande fortement que des méthodes de réduction des teneurs en isoflavones des produits à base de soja, que celles-ci relèvent de techniques agronomiques ou de procédés de transformation, soient développées et mises en œuvre.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Isoflavones, daïdzéine, génistéine, préparations infantiles, restauration collective, soja
Isoflavones, daidzein, genistein, infant formula, mass catering, soy

BIBLIOGRAPHIE

- Adgent, M. A., J. L. Daniels, L. J. Edwards, A. M. Siega-Riz et W. J. Rogan. 2011. "Early-life soy exposure and gender-role play behavior in children." *Environ Health Perspect* 119 (12): 1811-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103579>.
- Adgent, M. A., J. L. Daniels, W. J. Rogan, L. Adair, L. J. Edwards, D. Westreich, M. Maisonet et M. Marcus. 2012. "Early-life soy exposure and age at menarche." *Paediatr Perinat Epidemiol* 26 (2): 163-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01244.x>.
- Adgent, M. A., D. M. Umbach, B. S. Zemel, A. Kelly, J. I. Schall, E. G. Ford, K. James, K. Darge, J. C. Botelho, H. W. Vesper, D. W. Chandler, J. M. Nakamoto, W. J. Rogan et V. A. Stallings. 2018. "A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula." *J Clin Endocrinol Metab* 103 (5): 1899-1909. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02249>.
- Alatorre-Cruz, G. C., A. Andres, Y. Gu, H. Downs, D. Hagood, S. T. Sorensen, D. K. Williams et L. J. Larson-Prior. 2023. "Impact of feeding habits on the development of language-specific processing of phonemes in brain: An event-related potentials study." *Front Nutr* 10: 1032413. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1032413>.
- Andres, A., M. B. Moore, L. E. Linam, P. H. Casey, M. A. Cleves et T. M. Badger. 2015. "Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age." *J Nutr* 145 (5): 871-5. <https://doi.org/10.3945/jn.114.206201>.
- Anses. 2011. *Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 : contaminants inorganiques, minéraux polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>.
- Anses. 2016. *Etude de l'alimentation totale infantile (EATi) - Tome 2 - Partie 1. Méthodologie, limites et incertitudes*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>.
- Anses. 2025. *Elaboration de VTR long terme par voie orale pour les isoflavones*. Anses (Maisons-Alfort).
- Anses, Santé publique France, Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, . 2017. *Actualisation de la base de données des consommations alimentaires et l'estimation des apports nutritionnels des individus vivant en France par la mise en oeuvre de la 3ème étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Etude INCA3)*. Anses (Maisons-Alfort: Anses). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>.
- Barthold, J. S., J. Hossain, A. Oliviant-Fisher, A. Reilly, T. E. Figueroa, A. Banihani, J. Hagerty, R. González, P. H. Noh et J. M. Manson. 2012. "Altered infant feeding patterns in boys with acquired nonsyndromic cryptorchidism." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94 (11): 900-7. <https://doi.org/10.1002/bdra.23075>.
- Bellando, J., G. McCorkle, B. Spray, C. R. Sims, T. M. Badger, P. H. Casey, H. Scott, S. R. Beall, S. T. Sorensen et A. Andres. 2020. "Developmental assessments during the first 5 years

- of life in infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula." *Food Sci Nutr* 8 (7): 3469-3478. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1630>.
- Chen, J. R., H. A. Samuel, J. Shlisky, C. R. Sims, O. P. Lazarenko, D. K. Williams, A. Andres et T. M. Badger. 2023. "A longitudinal observational study of skeletal development between ages 3 mo and 6 y in children fed human milk, milk formula, or soy formula." *Am J Clin Nutr*. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.04.002>.
- Chin, H. B., A. Kelly, M. A. Adgent, S. A. Patchel, K. James, H. W. Vesper, J. C. Botelho, D. W. Chandler, B. S. Zemel, J. I. Schall, E. G. Ford, K. Darge, V. A. Stallings, D. D. Baird, W. J. Rogan et D. M. Umbach. 2021. "Reproductive Hormone Concentrations and Associated Anatomical Responses: Does Soy Formula Affect Minipuberty in Boys?" *J Clin Endocrinol Metab* 106 (9): 2635-2645. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab354>.
- Collison, M. W. 2008. "Determination of total soy isoflavones in dietary supplements, supplement ingredients, and soy foods by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection: collaborative study." *J AOAC Int* 91 (3): 489-500.
- Cruz, M. L., W. W. Wong, F. Mimouni, D. L. Hachey, K. D. Setchell, P. D. Klein et R. C. Tsang. 1994. "Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates." *Pediatr Res* 35 (2): 135-40. <https://doi.org/10.1203/00006450-199402000-00001>.
- DGAC, Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020. *2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Nutrition Evidence Systematic Review (NESR) Process for Conducting Systematic Reviews*. (Washington, DC.: U.S. Department of Agriculture).
- Fomon, S. J., L. N. Thomas, L. J. Filer, Jr., E. E. Ziegler et M. T. Leonard. 1971. "Food consumption and growth of normal infants fed milk-based formulas." *Acta Paediatr Scand Suppl* 223: 1-36.
- Giampietro, P. G., G. Bruno, G. Furcolo, A. Casati, E. Brunetti, G. L. Spadoni et E. Galli. 2004. "Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding." *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 (2): 191-6. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.2.191>.
- Gilchrist, J. M., M. B. Moore, A. Andres, J. A. Estroff et T. M. Badger. 2010. "Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula: comparisons to infants fed breast milk and milk formula." *J Pediatr* 156 (2): 215-20. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.08.043>.
- Ha, E. K., S. W. Lee, J. H. Kim, S. Shim, Y. H. Kim, J. Y. Song, H. Y. Koh, Y. H. Shin et M. Y. Han. 2021. "Neurodevelopmental Outcomes in Infants Fed with Soy Formula: A Retrospective, National Population-Based Observational Cohort Study." *J Nutr* 151 (10): 3045-3052. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab229>.
- Han, Y. H., M. Yon, H. S. Han, K. E. Johnston, T. Tamura et T. Hyun. 2011. "Zinc status and growth of Korean infants fed human milk, casein-based, or soy-based formula: three-year longitudinal study." *Nutr Res Pract* 5 (1): 46-51. <https://doi.org/10.4162/nrp.2011.5.1.46>.
- Kroes, R., D. Muller, J. Lambe, M. R. Lowik, J. van Klaveren, J. Kleiner, R. Massey, S. Mayer, I. Urieta, P. Verger et A. Visconti. 2002. "Assessment of intake from the diet." *Food Chem Toxicol* 40 (2-3): 327-85. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(01\)00113-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(01)00113-2).
- Lee, A., S. Bensaada, V. Lamothe, M. Lacoste et C. Bennetau-Pelissero. 2022. "Endocrine disruptors on and in fruits and vegetables: Estimation of the potential exposure of the French population." *Food Chem* 373 (Pt B): 131513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131513>.
- Pivik, R. T., A. Andres, K. B. Tennal, Y. Gu, N. Armbya, M. A. Cleves et T. M. Badger. 2013. "Infant diet, gender and the normative development of vagal tone and heart period during the first two years of life." *Int J Psychophysiol* 90 (3): 311-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.001>.

- Pivik, R. T., A. Andres, K. B. Tennal, Y. Gu, M. A. Cleves et T. M. Badger. 2015. "Infant diet, gender and the development of vagal tone stability during the first two years of life." *Int J Psychophysiol* 96 (2): 104-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.028>.
- Portman, M. A., S. L. Navarro, M. E. Bruce et J. W. Lampe. 2016. "Soy isoflavone intake is associated with risk of Kawasaki disease." *Nutr Res* 36 (8): 827-34. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.002>.
- Setchell, K. D., N. M. Brown et E. Lydeking-Olsen. 2002. "The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones." *J Nutr* 132 (12): 3577-84. <https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3577>.
- Shor, D., T. Sathyapalan, S. L. Atkin et N. J. Thatcher. 2012. "Does equol production determine soy endocrine effects?" *Eur J Nutr* 51 (4): 389-98. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0331-7>.
- Sinai, T., S. Ben-Avraham, I. Guelmann-Mizrahi, M. R. Goldberg, L. Naugolni, G. Askapa, Y. Katz et M. Rachmiel. 2019. "Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty." *Eur J Nutr* 58 (2): 681-687. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1668-3>.
- Sobik, S., C. R. Sims, G. McCorkle, J. Bellando, S. T. Sorensen, T. M. Badger, P. H. Casey, D. K. Williams et A. Andres. 2021. "Early infant feeding effect on growth and body composition during the first 6 years and neurodevelopment at age 72 months." *Pediatr Res* 90 (1): 140-147. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01157-z>.
- Sterne, J. A. C., J. Savovic, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernan, S. Hopewell, A. Hrobjartsson, D. R. Junqueira, P. Juni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting et J. P. T. Higgins. 2019. "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 366: l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- Sterne, J. A., M. A. Hernan, B. C. Reeves, J. Savovic, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A. W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hrobjartsson, J. Kirkham, P. Juni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schunemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting et J. P. Higgins. 2016. "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." *BMJ* 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- Strom, B. L., R. Schinnar, E. E. Ziegler, K. T. Barnhart, M. D. Sammel, G. A. Macones, V. A. Stallings, J. M. Drulis, S. E. Nelson et S. A. Hanson. 2001. "Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood." *Jama* 286 (7): 807-14. <https://doi.org/10.1001/jama.286.7.807>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif à une demande d'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones. Saisine 2022-SA-0221. Maisons-Alfort : Anses, 54 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : Allergie alimentaire ; immunologie ; périnatalité ; analyses métabolomiques ; gestion du risque allergique

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : Epidémiologie nutritionnelle, Nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, Maladies chroniques non transmissibles, Environnement, Estimation et évaluation des expositions.

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ NUTRITION HUMAINE (2022-2026)

Présidente

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : Allergie alimentaire ; immunologie ; périnatalité ; analyses métabolomiques ; gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : Epidémiologie nutritionnelle, Nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, Maladies chroniques non transmissibles, Environnement, Estimation et évaluation des expositions.

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : Nutrition clinique, Nutrition artificielle, Dénutrition, Nutrition et diabète, Nutrition et obésité

M Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : Biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM Dynamique Musculaire et Métabolisme, Equipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : Gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES –MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : Activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028- CNRS UMR5292) – Spécialités : Méthodologies des études de consommation, Méthodologies des études cliniques, Comportement et consommations alimentaires, Biostatistiques

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, INRAE, UMR Inserm U1153, INRAE U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

M Nathanael LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie ; recherche clinique ; méthodologie ; méta-analyses ; santé publique ; biostatistique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

M Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterrand) – Spécialités : Nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : Recherche clinique, Médecine du sport, Nutrition, Maladie chronique, Bioénergétique, Exercice

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M Olivier STEICHEN – PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : Nutrition et maladies non transmissibles, Fonctions biologiques, Cardiologie, Endocrinologie, Revues systématiques et méta-analyses, Etudes clinique d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Sabine HOUDART – Chef de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Contribution scientifique

Mme Sabine HOUDART – Chef de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Véronique SIROT – Chef de projet méthodologie et études – Anses

Mme Laure DU CHAFFAUT – Chef de projet observatoire des aliments – Anses

M. Aymeric DOPTER – Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses ¶

Mme Irène MARGARITIS – Adjointe au directeur d'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Anses

ANNEXE 2

Lettre de saisine

- pour les enfants en crèche (de 0 à 3 ans) ;
- pour les adultes en restauration d'entreprise ;
- pour les personnes âgées en EHPAD ?

Délai de réponse

La remise d'un rapport intermédiaire concernant les 3 premières questions est attendue avant le 1^{er} janvier 2024. Le rapport final est attendu au 1^{er} juillet 2024.

Destinataires pour la réponse mail :

DGS : christel.courcelle@sante.gouv.fr, melanie.picherot@sante.gouv.fr, isabelle.de-guido@sante.gouv.fr
DGAL : carole.foulon@agriculture.gouv.fr, erwan.degavelle@agriculture.gouv.fr, saisines-anses.dgal@agriculture.gouv.fr

Nos services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire. Nous vous remercions de bien vouloir accuser réception de la présente demande.

La Directrice Générale de l'Alimentation

Maud FAIPOUX ID  Signature numérique
de Maud FAIPOUX ID

Maud FAIPOUX

Le Directeur Général de la Santé



Jérôme SALOMON

ANNEXE 3

Liste des articles exclus à l'étape d'éligibilité

Référence	Raison d'exclusion
Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula. 1988. Nutr Rev. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1988.tb05410.x	Croissance évaluée avant 2 ans
Infant feeding clusters are associated with respiratory health and allergy at school age in the PARIS birth cohort. Amazouz, H.; de Lauzon-Guillain, B.; Bourgoin-Heck, M.; Just, J.; Beydon, N.; Lezmi, G.; Rancière, F.; Momas, I.. 2021. Allergy. DOI: 10.1111/all.14568	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
The Glycemic Response to Infant Formulas: A Randomized Clinical Trial. Anafy, A.; Moran-Lev, H.; Shapira, N.; Priel, M.; Oren, A.; Mangel, L.; Mandel, D.; Lubetzky, R.. 2022. Nutrients. DOI: 10.3390/nu14051064	Exposition évaluée chez des adultes
Body fat and bone mineral content of infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula during the first year of life. Andres, A.; Casey, P. H.; Cleves, M. A.; Badger, T. M.. 2013. J Pediatr. DOI : 10.1016/j.jpeds.2012.12.067	Croissance évaluée avant 2 ans
Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. Andres, A.; Cleves, M. A.; Bellando, J. B.; Pivik, R. T.; Casey, P. H.; Badger, T. M.. 2012. Pediatrics. DOI : 10.1542/peds.2011-3121	Croissance évaluée avant 2 ans
Effects of soy infant formula on growth and development in the first year of life. Badger, T.. 2013. Food Nutr Bull. DOI : 10.1177/156482651303400220	Type d'étude
Bone mineral content of infants fed soy-based formula. Bainbridge, R. R.; Mimouni, F.; Tsang, R. C.. 1988. J Pediatr. DOI : 10.1016/s0022-3476(88)80612-7	Type d'étude
Prenatal factors and infant feeding in relation to risk of benign breast disease in young women. Berkey, C. S.; Rosner, B.; Willett, W. C.; Tamimi, R. M.; Lindsay Frazier, A.; Colditz, G. A.. 2015. Breast Cancer Res Treat. DOI : 10.1007/s10549-015-3637-3	Type d'étude (étude retrospective)
Pilot studies of estrogen-related physical findings in infants. Bernbaum, J. C.; Umbach, D. M.; Ragan, N. B.; Ballard, J. L.; Archer, J. I.; Schmidt-Davis, H.; Rogan, W. J.. 2008. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp.10409	Type d'étude
S(-)-equol production is developmentally regulated and related to early diet composition. Brown, N. M.; Galandi, S. L.; Summer, S. S.; Zhao, X.; Heubi, J. E.; King, E. C.; Setchell, K. D.. 2014. Nutr Res. DOI : 10.1016/j.nutres.2014.03.005	Effet sur la santé
Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. Cao, Y.; Calafat, A. M.; Doerge, D. R.; Umbach, D. M.; Bernbaum, J. C.; Twaddle, N. C.; Ye, X.; Rogan, W. J.. 2009. J Expo Sci Environ Epidemiol. DOI :10.1038/jes.2008.44	Effet sur la santé
Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. Carmichael, S. L.; Cogswell, M. E.; Ma, C.; Gonzalez-Feliciano, A.; Olney, R. S.; Correa, A.; Shaw, G. M.. 2013. Am J Epidemiol. DOI : 10.1093/aje/kws591	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Associations of maternal soy product consumption and urinary isoflavone concentrations with neonatal anthropometry: A prospective cohort study. Chen, Y.; Li, T.; Ji, H.; Wang, X.; Sun, X.; Miao, M.; Wang, Y.; Wu, Q.; Liang, H.; Yuan, W.. 2021. Environ Pollut. DOI :10.1016/j.envpol.2020.115752	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Associations between maternal urinary isoflavone concentrations and anogenital distance of offspring throughout infancy: a prospective cohort study. Chen, Y.; Liang, H.; Ji, H.; Sun, X.; He, G.; Wang, Y.; Dai, W.; Miao, M.; Yuan, W.. 2023. Hum Reprod. DOI :10.1093/humrep/deac234	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. Conrad, S. C.; Chiu, H.; Silverman, B. L.. 2004. Arch Dis Child. DOI :10.1136/adc.2002.009365	Nourrissons exclusivement malades

Référence	Raison d'exclusion
Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by 35 years of age in the Sister Study. D'Aloisio, A. A.; Baird, D. D.; DeRoo, L. A.; Sandler, D. P.. 2010. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp.0901423	Type d'étude (étude retrospective)
Prenatal and infant exposures and age at menarche. D'Aloisio, A. A.; DeRoo, L. A.; Baird, D. D.; Weinberg, C. R.; Sandler, D. P.. 2013. Epidemiology. DOI :10.1097/EDE.0b013e31828062b7	Type d'étude (étude retrospective)
Penile length and genital anomalies in Egyptian male newborns: epidemiology and influence of endocrine disruptors. El Kholy, M.; Hamza, R. T.; Saleh, M.; Elsedfy, H.. 2013. J Pediatr Endocrinol Metab. DOI :10.1515/jpem-2012-0350	Type d'étude
Sex Hormones, Gonadotropins, and Sex Hormone-binding Globulin in Infants Fed Breast Milk, Cow Milk Formula, or Soy Formula. Fang, X.; Wang, L.; Wu, C.; Shi, H.; Zhou, Z.; Montgomery, S.; Cao, Y.. 2017. Sci Rep. DOI :10.1038/s41598-017-04610-y	Type d'étude
Isoflavones in breastfed infants after mothers consume soy. Franke, A. A.; Halm, B. M.; Custer, L. J.; Tatsumura, Y.; Hebshi, S.. 2006. Am J Clin Nutr. DOI :10.1093/ajcn/84.1.406	Effet sur la santé
Soy Formula and Epigenetic Modifications: Analysis of Vaginal Epithelial Cells from Infant Girls in the IFED Study. Harlid, S.; Adgent, M.; Jefferson, W. N.; Panduri, V.; Umbach, D. M.; Xu, Z.; Stallings, V. A.; Williams, C. J.; Rogan, W. J.; Taylor, J. A.. 2017. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp428	Effet sur la santé
Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children. Hoey, L.; Rowland, I. R.; Lloyd, A. S.; Clarke, D. B.; Wiseman, H.. 2004. Br J Nutr. DOI :10.1079/bjn20031083	Effet sur la santé
Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy- or dairy-based infant formulas. Irvine, C. H.; Shand, N.; Fitzpatrick, M. G.; Alexander, S. L.. 1998. Am J Clin Nutr. DOI :10.1093/ajcn/68.6.1462S	Effet sur la santé
Soy-Based Infant Formula Feeding and Uterine Fibroid Development in a Prospective Ultrasound Study of Black/African-American Women. Langton, C. R.; Harmon, Q. E.; Upson, K.; Baird, D. D.. 2023. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp11089	Type d'étude (étude retrospective)
From one womb to another: early estrogenic exposures and later fibroid risk. Mead, M. N.. 2010. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp.118-a131a	Type d'étude
US assessment of estrogen-responsive organ growth among healthy term infants: piloting methods for assessing estrogenic activity. Nguyen, R. H.; Umbach, D. M.; Parad, R. B.; Stroehla, B.; Rogan, W. J.; Estroff, J. A.. 2011. Pediatr Radiol. DOI : 10.1007/s00247-010-1895-0	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Maternal intake of Natto, a Japan's traditional fermented soybean food, during pregnancy and the risk of eczema in Japanese babies. Ozawa, N.; Shimojo, N.; Suzuki, Y.; Ochiai, S.; Nakano, T.; Morita, Y.; Inoue, Y.; Arima, T.; Suzuki, S.; Kohno, Y.. 2014. Allergol Int. DOI :10.2332/allergolint.13-OA-0613	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia: a potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors. Paris, F.; Jeandel, C.; Servant, N.; Sultan, C.. 2006. Environ Res. DOI : 10.1016/j.envres.2005.06.001	Type d'étude
Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Suzuki, Y.; Yoshinaga, J.; Mizumoto, Y.; Serizawa, S.; Shiraiishi, H.. 2012. Int J Androl. DOI :10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Soy-based infant formula feeding and menstrual pain in a cohort of women aged 23-35 years. Upson, K.; Adgent, M. A.; Wegienka, G.; Baird, D. D.. 2019. Hum Reprod. DOI :10.1093/humrep/dey303	Type d'étude (étude retrospective)

Référence	Raison d'exclusion
Soy-Based Infant Formula Feeding and Ultrasound-Detected Uterine Fibroids among Young African-American Women with No Prior Clinical Diagnosis of Fibroids. Upson, K.; Harmon, Q. E.; Baird, D. D.. 2016. Environ Health Perspect. DOI :10.1289/ehp.1510082	Type d'étude (étude retrospective)
Soy-based Infant Formula Feeding and Heavy Menstrual Bleeding Among Young African American Women. Upson, K.; Harmon, Q. E.; Laughlin-Tommaso, S. K.; Umbach, D. M.; Baird, D. D.. 2016. Epidemiology. DOI :10.1097/ede.0000000000000508	Type d'étude (étude retrospective)
Early-life factors and endometriosis risk. Upson, K.; Sathyanarayana, S.; Scholes, D.; Holt, V. L.. 2015. Fertil Steril. DOI :10.1016/j.fertnstert.2015.06.040	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Gastroschisis and maternal intake of phytoestrogens. Wadhwa, E. L.; Ma, C.; Shaw, G. M.; Carmichael, S. L.. 2016. Am J Med Genet A. DOI :10.1002/ajmg.a.37659	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt
Soy Infant Formula may be Associated with Autistic Behaviors. Westmark, C. J.. 2013. Autism Open Access. DOI :10.4172/2165-7890.1000120	Type d'étude
Increased Incidence of Epilepsy in Response to Soy-Based Infant Formula in a National Korean Cohort Study. Westmark, C. J.. 2022. J Nutr. DOI :10.1093/jn/nxac040	Type d'étude
Soy-Based Infant Formula is Associated with an Increased Prevalence of Comorbidities in Fragile X Syndrome. Westmark, C. J.; Kniss, C.; Sampene, E.; Wang, A.; Milunovich, A.; Elver, K.; Hessel, D.; Talbot, A.; Picker, J.; Haas-Givler, B.; Esler, A.; Gropman, A. L.; Uy, R.; Erickson, C.; Velinov, M.; Tartaglia, N.; Berry-Kravis, E. M.. 2020. Nutrients. DOI :10.3390/nu12103136	Type d'étude
Endocrine disruptors and spontaneous premature labor: a case control study. Wood, S. L.; Jarrell, J. J.; Swaby, C.; Chan, S.. 2007. Environ Health. DOI :10.1186/1476-069x-6-35	Absence d'information sur l'exposition d'intérêt

ANNEXE 4 POSITION DIVERGENTE

Lors de la validation des conclusions du CES, deux experts, Nathanaël Lapidus et Olivier Steichen ont exprimé l'opinion divergente suivante :

« Nous avons décidé de ne pas valider le document de synthèse et de conclusion relatif à l'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones.

La version fournie aux experts du CES ne comportait pas la partie 2, concernant la proposition d'une valeur toxicologique de référence (VTR) pour les isoflavones. Cette partie était encore en cours de validation dans un autre circuit. Il nous a semblé difficile, voire impossible, de valider un texte sans pouvoir en lire l'intégralité.

De plus, la VTR pour les isoflavones établie dans cette partie 2 est 50 ou 100 fois inférieure à la VTR précédemment retenue hors femmes enceintes ou allaitantes et enfants de moins de 3 ans [1]. Cela conduit à des recommandations de consommation bien en deçà de l'exposition actuelle de la plupart des consommateurs de soja en France. Par exemple, pour une femme en âge de procréer, la recommandation conduit à devoir ne pas consommer plus d'un yaourt au soja de 100 g (10,7 mg d'isoflavones) tous les 16 jours, et ce, en excluant tout autre produit contenant des isoflavones.

Ces recommandations, fondées sur des extrapolations à partir d'études animales, nous paraissent discordantes avec les études épidémiologiques humaines qui suggèrent une association favorable entre la consommation d'isoflavones par les adultes et des bénéfices pour

la santé, notamment une réduction des risques de décès par cancer et par maladies cardiovasculaires jusqu'à une consommation d'au moins 50 mg d'isoflavones par jour [2].

Nos convictions sont les suivantes :

- les recommandations sur la consommation de produits à base de soja ne devraient pas se baser exclusivement sur leur toxicité potentielle, mais sur une analyse globale de la balance entre risques et bénéfices ;
- les données épidémiologiques humaines existantes devraient être prises en compte dans l'élaboration de ces recommandations.

Enfin, nous aurions souhaité accéder au rapport sur l'établissement de la VTR avant de devoir valider un document qui le comporte et en tire des conclusions disruptives. Cela nous aurait permis de poser des questions et clarifier certains choix méthodologiques et certaines extrapolations sur lesquels nous manquons d'éléments.

[1] Gerber M, Leger CI, Pugeat M, Tenailleau S, Touillaud M, Bemrah N, et al. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation-Recommandations. Maisons-Alfort: AFSSA; 2005.

[2] Nachvak SM, Moradi S, Anjom-Shoae J, Rahmani J, Nasiri M, Maleki V, et al. 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;119:1483-1500.e17. »