

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 16 mars 2026**

**Par Mme Clémence Roche**

---

**PHYTOESTROGENES ET CANCERS**  
**HORMONODEPENDANTS : ATOUTS ET RISQUES POUR LE**  
**PATIENT**

---

**Membres du jury :**

**Présidente et Directrice de thèse : Madame Sevser SAHPAZ**, Professeure des Universités en Pharmacognosie ; UFR3S-Pharmacie – Université de Lille

**Assesseur : Madame Sandrine BERGERON**, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Membre extérieur : Madame Isabelle BOSCHETTI**, Pharmacien titulaire, Pharmacie Boschetti Perdu, Bondues

## **UFR3S-Pharmacie**

### **Enseignants et Enseignants-chercheurs**

#### **Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services  
FABRE

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-

#### **UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien  
D'HARANCY  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT

Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

#### **Faculté de Pharmacie**

Vice - Doyen

Pascal ODOU

Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

**Aux membres du jury**, pour le temps passé à l'évaluation de ce travail et pour leur accompagnement.

Madame SAHPAZ, merci d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail, pour votre disponibilité et vos conseils bienveillants, soyez assurée de ma reconnaissance.

Sandrine, ton expertise et ta bienveillance ont été un soutien indispensable, ayant rendu possible la rédaction de cette thèse. De mes stages jusqu'à aujourd'hui, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée.

Madame Boschetti, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Pour votre enthousiasme et votre disponibilité, tant à la pharmacie que lors de la préparation de cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance.

**A toute l'équipe de pharmacovigilance de Lille**, pour leur accueil lors de mes stages, leurs conseils et leur bienveillance. Ce travail ne serait pas le même sans tout ce que vous m'avez transmis.

**A la pharmacie Botanique**, M. et Mme Ulrich, Isabelle, avec qui j'ai eu la chance de débiter cette belle aventure. Merci pour votre patience et vos conseils.

**A la pharmacie Boschetti**, Pauline, Alicia, Audrey, Maud, pour leur accueil et leur gentillesse pendant ce stage. Quelle chance de terminer ce cursus aussi bien entourée.

**A mes amies,**

Lucie, mon binôme depuis tant d'années ... ces études auraient eu une saveur bien différente sans toi. Merci pour tout.

Rachel, merci pour les rires, les parties de Mario Kart (que je perds) et de Mario Party (que je gagne).

Mathilde et Emeline, ces collègues devenues des amies très chères à mon cœur. Merci pour tous ces restaurants indiens, les bêtises et votre soutien au quotidien.

**A ma famille,**

Maman et Papa, d'avoir été un soutien indestructible dans tous les domaines de ma vie. Pour votre amour, votre patience, vos conseils et votre présence. Les mots ne sauraient exprimer mon amour et ma reconnaissance, mais j'espère vous le rendre tous les jours.

Marine et Alice, mes grandes sœurs d'amour. Vous avez été mes premiers modèles et serez à jamais mes meilleures amies. Merci d'être toujours présentes, même à des centaines de kilomètres.

Pierre et Serri, dans cette course effrénée au meilleur beau-fils, vous serez toujours les meilleurs beaux-frères à mes yeux ! Merci pour votre gentillesse et pour tout ce que vous apportez à la famille.

Simon et Ariane, vous faites fondre mon cœur avec vos rires et votre amour. Être votre tata est le plus beau rôle de ma vie.

Mamie, Grand-Père, Grand-Mie et Bon-Papa, pour tout ce que vous m'avez transmis au travers des voyages, des musées et des histoires racontées.

Cookie, ma louloute. Toi qui as toujours su me faire comprendre (très subtilement) que je devais m'arrêter de réviser en t'allongeant sur mes cahiers. Tu me manques terriblement.

### **A ma belle-famille en or,**

Ingrid, Blaise et Eglantine, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts et de me considérer comme un membre de la famille. Pour votre amour et votre présence dans les moments difficiles et votre enthousiasme dans les victoires, tant professionnelles que personnelles. Votre présence compte énormément pour moi.

### **Gaspard,**

Toi qui as tout suivi depuis le début. Merci pour ton amour et ton soutien. Merci de me comprendre, parfois mieux que moi-même, et de m'accompagner avec douceur et tendresse. Merci de me faire rire et d'éponger mes larmes. Merci d'être mon premier supporter et de me donner la confiance dont je manque parfois. Je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui sans toi. Je t'aime et j'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve.

**Pour Sylvie.**



# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
I.  DEFINITION DES TERMES DU SUJET .....	19
II. LES RECEPTEURS AUX ŒSTROGENES.....	19
1. <i>Structure</i> .....	19
2. <i>Localisation</i> .....	20
3. <i>Fonctions</i> .....	20
III. LES PHYTOŒSTROGENES.....	21
1. <i>Structure et classification</i> .....	21
2. <i>Sources des apports</i> .....	23
3. <i>Métabolisme</i> .....	28
4. <i>Mécanisme d'action</i> .....	30
5. <i>Estimation de la consommation moyenne de phytoœstrogènes en France</i> .....	31
IV. CANCER DU SEIN.....	34
1. <i>Données épidémiologiques</i> .....	34
2. <i>Rappels de physiopathologie</i> .....	34
3. <i>Le risque de récurrence</i> .....	36
<b>PROBLEMATIQUE</b> .....	<b>37</b>
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>39</b>
I.  REVUE DE LA LITTERATURE.....	39
II. POPULATION CIBLEE.....	39
<b>REVUE NARRATIVE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>40</b>
I.  SECURITE D'EMPLOI DES ISOFLAVONES .....	40
1. <i>Influence sur le risque de récurrence et la mortalité par cancer du sein</i> .....	40
2. <i>Influence du statut ménopausal</i> .....	41
3. <i>Influence du statut hormone-récepteur du cancer du sein</i> .....	42
II. SECURITE D'EMPLOI DES LIGNANES .....	50
1. <i>Influence sur le risque de récurrence et la mortalité par cancer du sein</i> .....	50
2. <i>Influence du statut ménopausal</i> .....	52
3. <i>Influence du statut hormone-récepteur du cancer du sein</i> .....	52
III. SECURITE D'ASSOCIATION AVEC LES THERAPIES HORMONALES .....	61
1. <i>Les thérapies hormonales</i> .....	61
2. <i>Isoflavones et thérapies hormonales</i> .....	62
3. <i>Lignanes et thérapies hormonales</i> .....	64
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>69</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>74</b>
<b>ANNEXES : ETUDES ANALYSEES</b> .....	<b>75</b>
I.  SECURITE D'EMPLOI DES ISOFLAVONES .....	75
II. SECURITE D'EMPLOI DES LIGNANES .....	80
III. SECURITE D'ASSOCIATION AVEC LES THERAPIES HORMONALES .....	83
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>85</b>

## Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE DES RECEPTEURS AUX ESTROGENES (3) .....	20
FIGURE 2 : SIMILITUDE STRUCTURELLE ENTRE LES PHYTOESTROGENES ET L'ESTRADIOL (6).....	22
FIGURE 3 : STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES DIFFERENTES FAMILLES DE PHYTOESTROGENES ET LEURS CHEFS DE FILE (7) .....	22
FIGURE 4 : EXEMPLES DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE PHYTOESTROGENES METTANT EN AVANT LEURS EFFETS SUR LA MENOPAUSE .....	26
FIGURE 5 : STRUCTURE DE L'AGLYCONE ET DU GLYCOSIDE DES ISOFLAVONES (17).....	28
FIGURE 6 : METABOLISATION DES ISOFLAVONES (16). .....	29
FIGURE 7 : STRUCTURE DES PRINCIPAUX METABOLITES LIGNANES (19). .....	29
FIGURE 8 : EFFETS GENOMIQUES ET NON-GENOMIQUES DES PHYTOESTROGENES (7) .....	31
FIGURE 9 : ADENOCARCINOME CANALAIRE IN SITU ET INFILTRANT (28) .....	35
FIGURE 10 : ENZYMES IMPLIQUEES DANS LA SYNTHESE D'ESTROGENES A PARTIR DE PRECURSEURS INACTIFS (48). .....	61

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : LISTE DES 50 ALIMENTS AYANT LA TENEUR LA PLUS ELEVEE EN ISOFLAVONES .....	23
TABLEAU 2 : LISTE NON EXHAUSTIVE DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE PHYTOESTROGENES COMMERCIALISES EN FRANCE.....	27
TABLEAU 3 : REPRESENTATION DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE D'ISOFLAVONES CHEZ LES FEMMES FRANÇAISES, PAR CATEGORIE D'AGE ET DE REGIME ALIMENTAIRE. ....	32
TABLEAU 4 : ISOFLAVONES – INFLUENCE SUR LE RISQUE DE RECIDIVE ET DE MORTALITE PAR CANCER DU SEIN- DETAIL DES ETUDES DECRITES .....	44
TABLEAU 5: LIGNANES – INFLUENCE SUR LE RISQUE DE RECIDIVE ET DE MORTALITE PAR CANCER DU SEIN- DETAIL DES ETUDES DECRITES.....	54
TABLEAU 6: DETAILS DE L'ETUDE DE THOMPSON ET AL. (43).....	66

## Liste des abréviations

- AF-1 : Activation Function 1
- AF-2 : Activation Function 2
- AFFSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
- DAI : Daïdzéine
- E2 : Estradiol
- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- END : Entérodol
- ENL : Entérolactone
- ERE : Eléments de Réponse aux Estrogènes
- ER+ : Présence de récepteurs aux œstrogènes
- ER- : Absence de récepteurs aux œstrogènes
- FOR : Formononétine
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HR+ : Hormonodépendant
- KAE : Kaempférol
- LUT : Lutéoline
- NAR : Naringénine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PR+ : Présence de récepteurs à la progestérone
- PR- : Absence de récepteurs à la progestérone
- RES : Resvératrol
- SDG : Séco-isolariciresinol diglucoside

## INTRODUCTION

Le cancer du sein, premier cancer féminin en France métropolitaine, présente une incidence six fois plus faible dans les pays asiatiques que dans les pays occidentaux. Cet avantage est cependant perdu par les femmes asiatiques migrantes, suggérant l'influence de facteurs environnementaux, notamment alimentaires, sur le risque de survenue de ce cancer. Les aliments à base de soja, riches en phytoœstrogènes et largement consommés en Asie, pourraient ainsi exercer un effet protecteur vis-à-vis des récurrences et de la mortalité associées. En parallèle, en France, les recommandations émises par l'AFFSA en 2005 déconseillent la supplémentation en phytoœstrogènes chez les patientes ayant un antécédent de cancer hormonodépendant.

Avec près de 4 millions de visiteurs quotidiens, la pharmacie d'officine s'impose comme un acteur majeur de proximité du système de santé français. Le pharmacien, garant d'une vision globale du parcours de soins, doit aujourd'hui composer avec l'essor massif de l'automédication. En 2023, près de 88 % des Français y ont eu recours, soit une augmentation de 30 % en 20 ans (1).

L'élargissement des missions officinales, telles que la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour les patients traités par anticancéreux oraux, renforce le rôle du pharmacien dans l'analyse des interactions médicamenteuses, y compris celles relevant de l'automédication. Or, de nombreux traitements et compléments alimentaires disponibles sans ordonnance sont susceptibles d'interagir avec les protocoles d'oncologie ou l'état clinique des patients. Cette perspective met en lumière la nécessité d'un accompagnement renforcé et d'une actualisation continue des connaissances officinales.

Dans ce contexte, il est essentiel pour un pharmacien d'officine de maîtriser les effets potentiellement bénéfiques et délétères des phytoœstrogènes afin de conseiller et sécuriser les patientes atteintes de cancers hormonodépendants, qui peuvent être exposées à ces substances via l'alimentation ou les compléments alimentaires. Cette connaissance permet d'identifier les situations à risque, d'éviter les interactions avec les traitements hormonaux et d'assurer un accompagnement thérapeutique adapté.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux de la sécurité d'emploi des phytoœstrogènes chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein hormonodépendant à travers une revue narrative de la littérature.

## I. DEFINITION DES TERMES DU SUJET

Les **phytoœstrogènes** désignent des substances d'origine végétale, de nature non stéroïdienne, présentant des propriétés de type œstrogénique. Ils sont présents dans l'alimentation ainsi que dans certains compléments alimentaires et ne possèdent pas le statut de médicament.

Un **cancer hormonodépendant** (ou hormonosensible) se dit d'un cancer dont la croissance des cellules est stimulée par des hormones. Les tumeurs hormonodépendantes se développent principalement dans des tissus physiologiquement régulés par des hormones (2). Les principaux cancers hormonodépendants sont :

- **chez la femme** : les cancers du sein (dans 80% des cas), les tumeurs des ovaires, de l'utérus, de l'endomètre et le cancer de la thyroïde.
- **chez l'homme** : le cancer de la prostate, le cancer des testicules et le cancer de la thyroïde.

## II. LES RECEPTEURS AUX ŒSTROGENES

### 1. Structure

Les phytoœstrogènes exercent leur activité par interaction faible avec les récepteurs aux œstrogènes. Ces derniers, ER $\alpha$  et ER $\beta$ , sont des récepteurs nucléaires, qui possèdent des régions, A/B, C, D et E/F, communes à tous les récepteurs nucléaires.

- **La région A/B**, située au niveau de l'extrémité amino-terminale, participe au recrutement de cofacteurs transcriptionnels permettant l'activation et l'expression de gènes cibles des œstrogènes. En effet, elle permet au récepteur d'agir comme un facteur de transcription, en se fixant au niveau des séquences régulatrices des gènes œstrogéno-régulés. Ce rôle est notamment dû au domaine d'activation **AF-1** (Activation Function 1) permettant l'interaction avec la machinerie transcriptionnelle.
- **La région C** correspond au site de liaison à l'ADN. Elle joue un rôle crucial via son interaction directe avec la séquence nucléotidique des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE).

- **La région D** est une zone charnière flexible permettant le lien entre le domaine C et le domaine E/F.
- Enfin, **la région E/F**, située au niveau de l'extrémité carboxy-terminale, contient le domaine d'activation **AF-2** (Activation Function 2). Ce dernier permet la liaison des ligands au récepteur. La fixation de certains ligands sur AF-2 entraîne une modification de conformation des hélices de ce domaine, permettant ainsi l'interaction avec des protéines de co-régulation.

Les deux domaines **AF-1** et **AF-2** agissent en synergie afin de recruter les coactivateurs et les répresseurs permettant de réguler la transcription des gènes cibles (3).

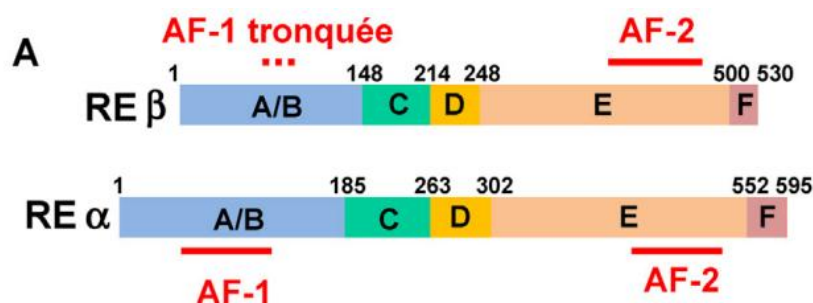


Figure 1 : Structure des récepteurs aux œstrogènes (4)

## 2. Localisation

Les deux sous-types  $\alpha$  et  $\beta$  sont nettement exprimés dans le système cardiovasculaire et le système nerveux central.

Les récepteurs **ER $\alpha$**  sont majoritairement répartis au niveau des glandes mammaires, de l'utérus et des ovaires (thèque folliculaire), puis en moindre quantité au niveau des os, des testicules, de l'épididyme, de la prostate, du foie et des tissus adipeux.

Les récepteurs **ER $\beta$**  sont majoritairement retrouvés au niveau des ovaires (cellules de la granulosa), de la vessie, mais également dans l'épithélium prostatique, le côlon et les tissus adipeux (5).

## 3. Fonctions

Les récepteurs aux œstrogènes agissent dans la transcription de gènes cibles impliqués dans le contrôle de fonctions clés telles que la reproduction, grâce à leur implication dans le développement et le fonctionnement des ovaires. Ils possèdent également un rôle protecteur du système cardiovasculaire, des os et sont impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique.

En l'absence d'œstrogènes, les récepteurs ER sont localisés dans le cytosol des cellules. La fixation d'un ligand au domaine **AF-2** induit un changement de conformation de la structure du récepteur, déclenchant notamment la migration de ce dernier du cytosol vers le noyau de la cellule. Après la liaison de la région C au niveau des ERE de l'ADN de la cellule, le recrutement de protéines co-activatrices ou répressives de la transcription débute, entraînant l'activation ou la répression des gènes cibles. Ainsi, un même ligand peut, en fonction de son affinité pour chaque sous-type nucléaire, du tissu et de la prédominance des protéines de régulation, exercer une action agoniste ou antagoniste.

Entre les deux sous-types de récepteurs, les domaines C sont quasiment identiques, avec 96 % d'homologie. Cependant, la région E/F diffère significativement (55 % d'homologie), de même que le domaine A/B (moins de 20 % d'homologie). Cela permet d'expliquer les différences d'effets biologiques et d'affinité des ligands, malgré des sites de liaison identiques sur l'ADN (3,6).

Les récepteurs ER $\alpha$  démontrent un effet **prolifératif** sur les tissus mammaires et utérins après fixation du 17 $\beta$ -œstradiol (E2). Leur activation peut ainsi contribuer à la prolifération de cellules cancéreuses dans ces tissus.

Au contraire, le sous-type  $\beta$  **contrecarre l'hyperprolifération** médiée par la stimulation des récepteurs ER $\alpha$  dans ces mêmes tissus (5).

Ainsi, paradoxalement, la stimulation des récepteurs ER peut entraîner à la fois des effets bénéfiques et néfastes.

### III. LES PHYTOŒSTROGENES

#### 1. Structure et classification

Les phytoœstrogènes sont généralement des molécules pigmentées permettant de protéger les plantes des agressions extérieures telles que les rayons ultraviolets. Cependant, comme leur nom l'indique, les phytoœstrogènes présentent une similitude structurelle avec les œstrogènes, notamment leur chef de file, 17 $\beta$ -œstradiol.

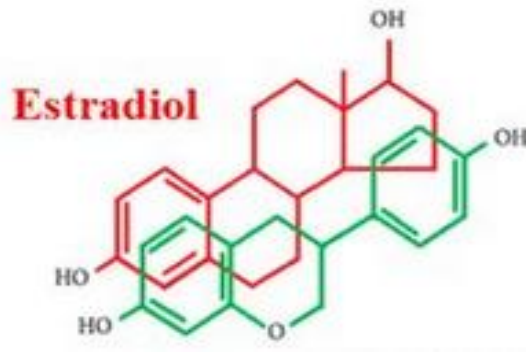


Figure 2 : Similitude structurelle entre les phytoœstrogènes et l'œstradiol (7)

Comme tous les stéroïdes, le squelette des œstrogènes est constitué de 4 cycles conjugués. En particulier, la famille des œstrogènes possède un noyau **estrane** composé de 18 atomes de carbone avec un cycle aromatique de type phénol et un méthyle extracyclique en position 13.

Les phytoœstrogènes conservent tous cette structure phénolique et portent de nombreuses fonctions hydroxyle et cétone permettant des interactions telles que des liaisons hydrogène au niveau du site actif des récepteurs aux œstrogènes.

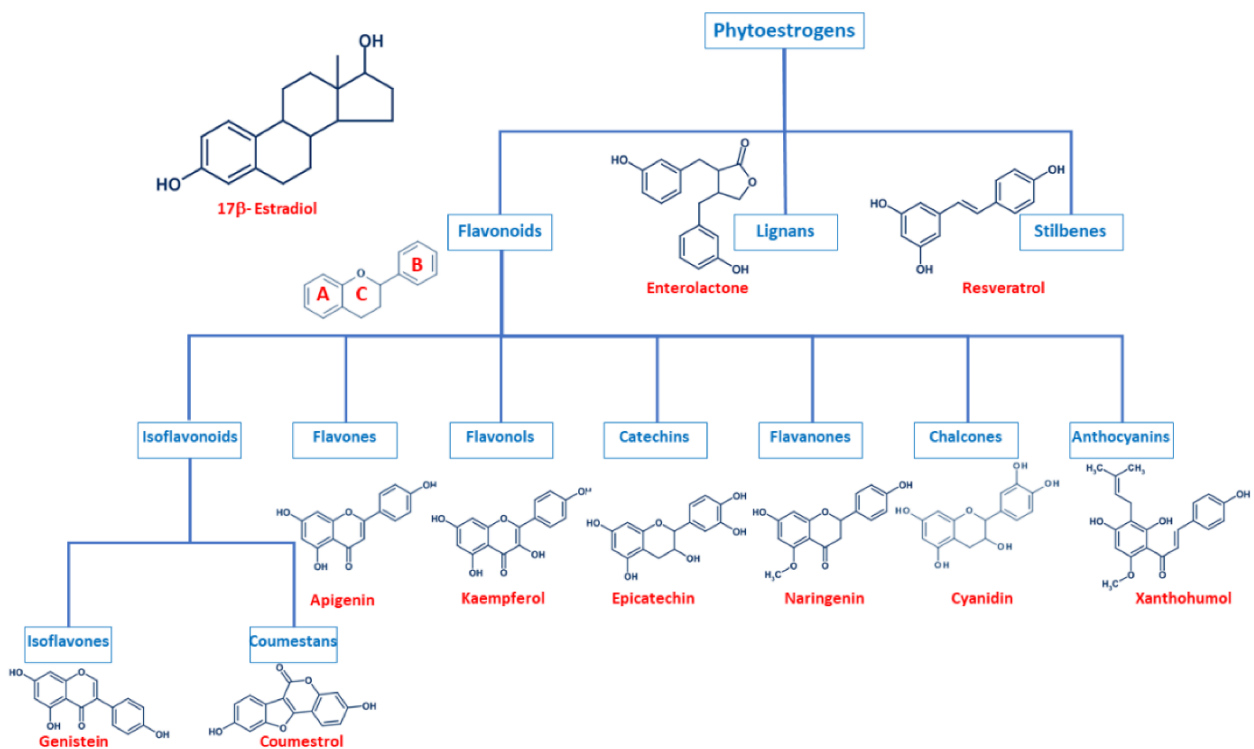


Figure 3 : Structure et classification des différentes familles de phytoœstrogènes et leurs chefs de file (8)

Nous distinguons ainsi trois familles principales de phytoœstrogènes, différenciées par leur structure chimique (8) :

- Les **stilbènes**, avec le resvératrol comme principal représentant.
- Les **lignanes**, avec l'entérolactone comme principal représentant.
- Les **flavonoïdes**, qui sont divisés en de nombreuses sous-familles, dont les principales sont :
  - Les isoflavonoïdes et leurs sous-classes : les **isoflavones** et les **coumestanes**
  - Les flavones

## 2. Sources des apports

### a) Phytoœstrogènes alimentaires

#### i. Isoflavones

D'après l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), les aliments ayant la teneur la plus élevée en isoflavones sont listés ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des 50 aliments ayant la teneur la plus élevée en isoflavones

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

En somme, les aliments à base de soja [*Glycine max* (L.) Merr., Fabaceae] dont le tofu qui est issu de la coagulation de lait de soja, représentent la majorité des sources alimentaires riches en isoflavones (9).

## ii. Lignanes

Les aliments les plus riches en lignanes sont l'huile de sésame (1 294 mg/100 g), la farine de lin (867 mg/100 g) et la farine de sésame (776 mg/100 g), suivies, dans une moindre mesure, par les céréales complètes et l'huile d'olive vierge (< 5 mg/100 g). Certains pains et biscuits peuvent ainsi représenter des sources alimentaires « cachées » de lignanes, en fonction du type de farine utilisée (10).

## iii. Coumestanes

Les coumestanes sont majoritairement retrouvés dans les plantes de la famille des Fabaceae (ou Leguminosae), telles que la graine de luzerne (*Medicago sativa* L.), le trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.) ou la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) (11).

### b) Phytoœstrogènes issus de compléments alimentaires commercialisés en France

En plus des sources alimentaires, les phytoœstrogènes sont également retrouvés dans la composition de nombreux compléments alimentaires, utilisés principalement dans la réduction des troubles du climatère (Figure 4). De par leur statut de complément alimentaire, les différentes plantes sources de phytoœstrogènes ne peuvent pas revendiquer d'indication thérapeutique. Cependant, certaines plantes peuvent disposer d'une **allégation de santé** autorisée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments). Une allégation de santé est considérée comme « *tout message ou toute représentation non obligatoire en vertu de la législation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'un lien entre une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et la santé* » (12).



Figure 4 : Exemples de compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes mettant en avant leurs effets sur la ménopause

Il n'existe, à ce jour, aucune allégation de santé autorisée dans les troubles du climatère pour le soja ou les isoflavones.

Cependant, certaines plantes disposent d'allégations de santé « en attente » permettant leur usage dans des compléments alimentaires. Parmi celles-ci, nous retrouvons par exemple la graine de lin, avec l'allégation "Pour la régulation de l'activité hormonale. Hormones chez les femmes. Stabilise et protège, en particulier pendant la ménopause. ». L'igname (*Dioscorea villosa* / *D. opposita*) qui contient de la diosgénine (sapogénine sans activité œstrogénique) : "Aide les femmes à faire face aux signes révélateurs associés à la ménopause, tels que les bouffées de chaleur, la transpiration, l'agitation et l'irritabilité". (12).

A titre d'exemple, voici un tableau récapitulant certains compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes commercialisés en France (Tableau 2) :

Tableau 2 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes commercialisés en France

Produit (Laboratoire)	Sources de phytoœstrogènes	Composition (pour la dose recommandée)	Dose estimée de phytoœstrogènes (mg/j)
<b>Phyto Soya® Ménopause – (ArkoPharma) (13)</b>	<b>Soja</b> ( <i>Glycine max</i> [L.] Merr.)	250 mg de soja	70 mg d'isoflavones glycosides (soit 44 mg aglycones)
<b>Méno+® - (VIT'ALL+) (14)</b>	<b>Gattilier</b> ( <i>Vitex agnus- castus</i> L.)  <b>Actée à grappes</b> ( <i>Cimicifuga racemosa</i> [L.] Nutt.)  Lifenol® : extrait breveté de <b>Houblon</b> ( <i>Humulus lupulus</i> L.)  <b>Trèfle rouge</b> ( <i>Trifolium pratense</i> L.)  <b>Kudzu</b> ( <i>Pueraria montana</i> [L.] Merr.)	100 mg de gattilier 100 mg d'actée à grappes 85 mg de Lifenol® (extrait standardisé de 8- prénylnaringénine) 80 mg de trèfle rouge 50 mg de kudzu	<i>Données non disponibles</i>
<b>ERGYMENO Confort® (Nutergia) (15)</b>	<b>Houblon</b> ( <i>Humulus lupulus</i> L.)	100 mg d'extrait de houblon	<i>Données non disponibles</i>
<b>Sojyam® Intensif 24 h Ménopause (Nutreov) (16)</b>	<b>Soja</b> ( <i>Glycine max</i> [L.] Merr.)	150 mg d'extrait de soja	60 mg isoflavones (forme glycoside/aglycone non précisée)

<b>Trifolinum® Fort + Ménopause (Nutreov) (17)</b>	<b>Lin</b> ( <i>Linum usitatissium</i> L.)  <b>Houblon</b> ( <i>Humulus lupulus</i> L.)	250 mg de lin 40 mg houblon	50 SDG (Séco- isolariciresinol diglucoside)
--	---	--------------------------------	---

### 3. Métabolisme

Après leur ingestion, les phytoœstrogènes subissent des conversions enzymatiques au niveau intestinal.

#### i. Isoflavones

Les deux formes : une forme glycoside et une forme aglycone (Figure 5). La forme **glycoside**, majoritairement retrouvée dans les plantes, n'exerce pas d'effet oestrogénique. En effet, elle est faiblement absorbée dans le tractus intestinal à cause de son poids moléculaire élevé et de sa nature hydrophile. La forme glycoside est ainsi métabolisée par des estérases et/ou des  $\beta$ -glycosidases en une forme **aglycone** plus assimilable et par conséquent, active (18).

Les isoflavones **aglycones** les plus communément retrouvées sont la daïdzéine ( $R_1$  : H,  $R_2$  : H,  $R_3$  : OH), la génistéine ( $R_1$  : OH,  $R_2$  : H,  $R_3$  : OH), et la glycitéine ( $R_1$  : H,  $R_2$  : OCH<sub>3</sub>,  $R_3$  : OH) (Figure 5).

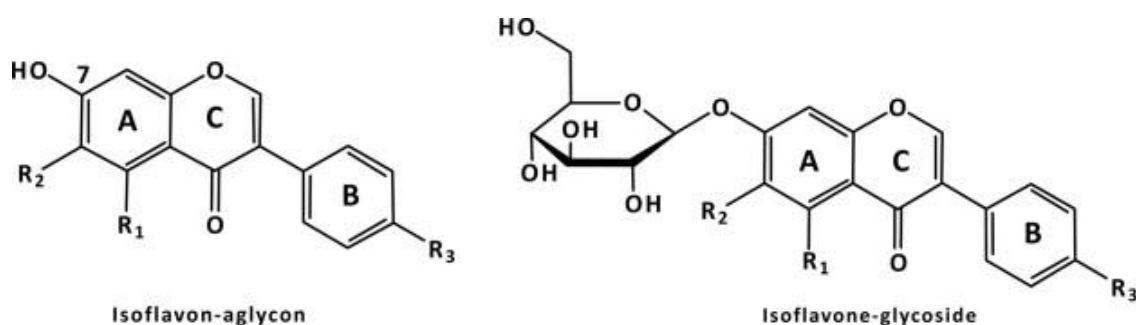


Figure 5 : Structure de l'aglycone et du glycoside des isoflavones (19).

Après passage de l'épithélium intestinal, la forme aglycone est incorporée dans les chylomicrons et subit des réactions de glucuronocouplage par l'action d'une glucuronyl-transférase.

Les métabolites sont ensuite excrétés dans la bile pour faire partie du cycle entéro-hépatique. L'acide glucuronique peut ensuite être clivé par l'action des glucuronidases de la flore bactérienne, permettant la réabsorption de la forme aglycone dans la

circulation systémique. Une grande majorité sera excrétée dans les selles et les urines. (Figure 6).

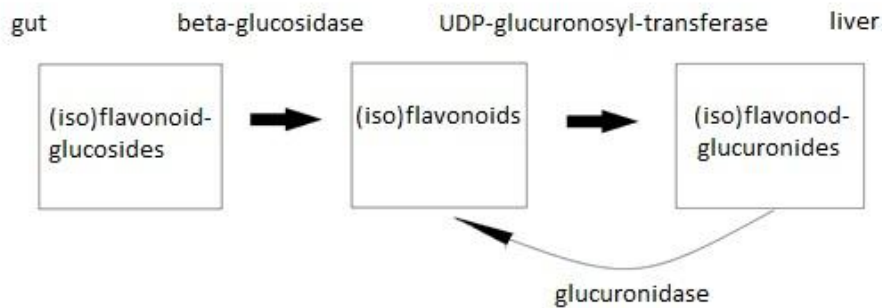


Figure 6 : Métabolisation des isoflavones (18).

A noter qu'il existe une variabilité de réponse aux phytoœstrogènes en raison d'un polymorphisme enzymatique et de la variabilité de la composition de la flore gastro-intestinale. Cela modifie ainsi l'absorption des isoflavones et par conséquent leurs effets.

Un autre facteur pourrait également influencer les effets des phytoœstrogènes, il s'agit de leur capacité à être stockés dans le corps. En effet, les phytoœstrogènes ont beau être rapidement éliminés (90 % éliminés dans les 36 heures suivant l'ingestion), une consommation régulière pourrait être suffisante pour maintenir un certain taux de phytoœstrogènes dans les tissus. Après 3 jours de consommation de 50 mg/kg/jour de génistéine, cette dernière s'accumule dans les tissus et exerce son activité oestrogénique jusqu'à 15 jours (20).

## ii. Lignanes

Après ingestion, les bactéries de la flore gastro-intestinale hydrolysent le sucre du séco-isolariciresinol diglucoside (SDG) afin de former le séco-isolariciresinol (Seco). Ce dernier est déshydroxylé et déméthylé en entérodiol (END), lui-même oxydé en entérolactone (ENL) (21) (Figure 7).

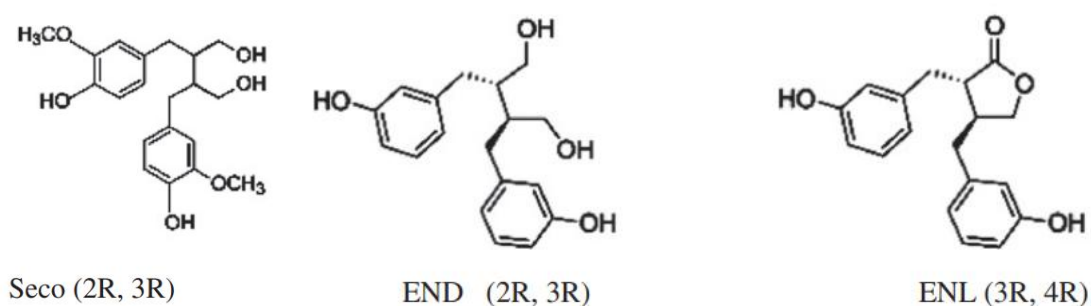


Figure 7 : Structure des principaux métabolites lignanes (21).

### iii. Coumestanes

Les coumestanes sont considérés comme des métabolites secondaires des isoflavones. Plus particulièrement, le coumestrol, élément principal des coumestanes, serait issu de la daïdzéine (22).

#### 4. Mécanisme d'action

Comme précisé précédemment, les phytoœstrogènes possèdent une structure similaire à celle de l'estradiol (E2). En particulier, ce sont les fonctions hydroxyles portées par les phénols qui permettent aux phytoœstrogènes de se fixer sur les récepteurs ER.

Cependant, leur sélectivité diffère de celle des œstrogènes : **la grande majorité des phytoœstrogènes se fixe sur le sous-type  $\beta$** . A ce jour, l'un des seuls phytoœstrogènes ayant une affinité plus élevée pour les récepteurs ER $\alpha$  est un flavonoïde, plus précisément une flavanone du nom de 8-prénylnaringénine, majoritairement retrouvée dans le houblon (23). Pour ce qui est des autres phytoœstrogènes, à titre d'exemple, la génistéine et la daïdzéine ont respectivement une CI<sub>50</sub> (Concentration Inhibitrice médiane) de 12,5 et 23,7 nM sur le sous-type  $\beta$ , et de 17 et 230 nM sur le sous-type  $\alpha$ . En comparaison, la CI<sub>50</sub> de l'estradiol est de 4,06 nM sur ER $\beta$  et de 2,8 nM sur ER $\alpha$  (24).

La simple fixation des phytoœstrogènes aux récepteurs des œstrogènes n'est toutefois pas suffisante pour exercer une activité œstrogénique comparable à celle de l'estradiol. En effet, l'interaction de la génistéine sur le récepteur ER $\beta$  est considérée comme étant semblable à celle de l'estradiol en termes d'efficacité, mais, afin d'obtenir une activité transcriptionnelle similaire entre les deux molécules, la concentration de génistéine nécessiterait d'être 104 fois plus importante que celle de l'estradiol (22).

Les phytoœstrogènes exerceraient ainsi, en moyenne, entre  $10^{-5}$  et  $10^{-2}$  de l'activité molaire de l'estradiol.

Ils exerceraient également des mécanismes non œstrogéniques de par leur liaison au récepteur GPER-1, notamment sur certaines tyrosines kinases et sur la régulation du cycle cellulaire (22) (Figure 8).

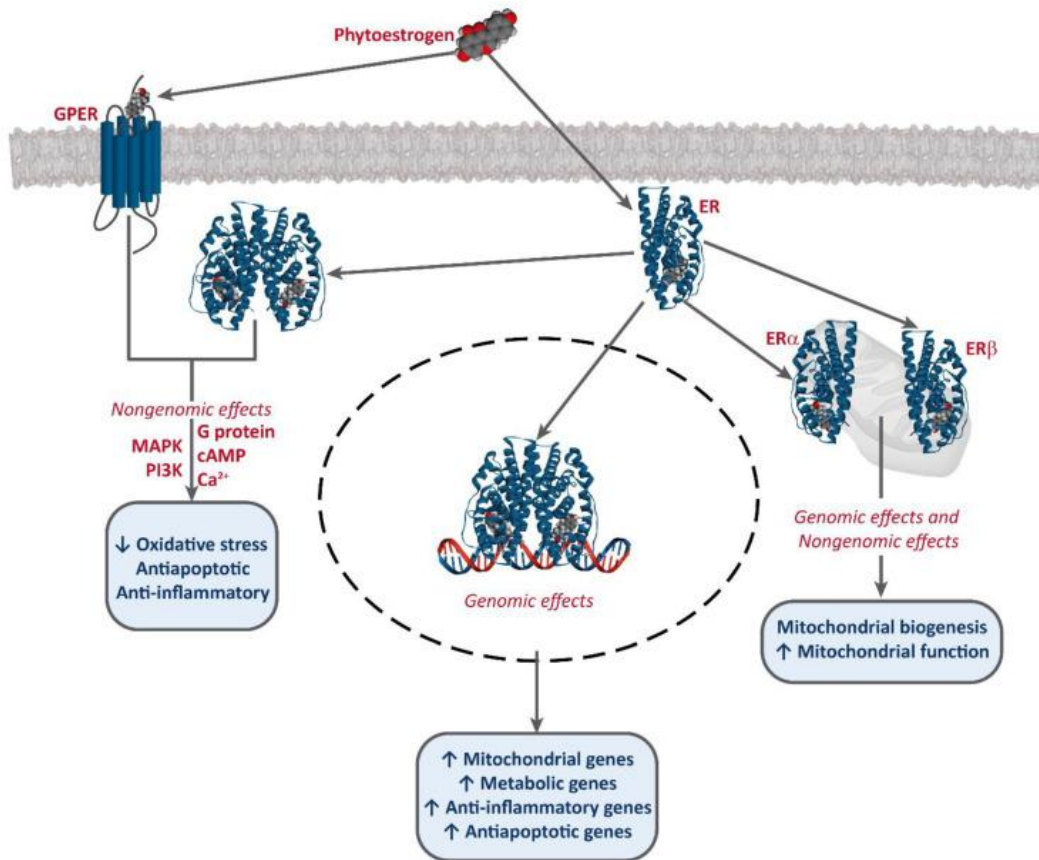


Figure 8: Effets génomiques et non-génomiques des phytoœstrogènes (8)

## 5. Estimation de la consommation moyenne de phytoœstrogènes en France

### i. Isoflavones

L'ANSES a récemment publié une évaluation de l'exposition de la population française aux isoflavones alimentaires. Cette étude a porté sur 4 114 individus au total, dont 2121 adultes (âge compris entre 18 et 79 ans), entre février 2014 et septembre 2015 en France métropolitaine (9).

La consommation d'isoflavones chez les femmes de cette étude, exprimée en « équivalents aglycones » est représentée ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3 : Représentation de la consommation alimentaire d'isoflavones chez les femmes françaises, par catégorie d'âge et de régime alimentaire.

Femmes âgées de 18-50 ans		Femmes âgées de 51 ans et plus	
Consommation de produits à base de soja	Absence de consommation de produits à base de soja	Consommation de produits à base de soja	Absence de consommation de produits à base de soja
91,7 µg/kg pc/j	0,1 µg/kg pc/j	133,8 µg/kg pc/j	0,2 µg/kg pc/j

Une VTR (Valeur Toxicologique de Référence) a ainsi été établie concernant la consommation à long terme d'isoflavones par voie orale, qui est de 10 µg/kg pc/j pour les femmes âgées de 18 à 50 ans, et de 20 µg/kg pc/j pour les femmes de plus de 51 ans. Il apparaît ici que les moyennes d'apport quotidien en isoflavones chez les femmes consommant des produits à base de soja sont au-delà de cette VTR (9).

A noter que les teneurs en isoflavones d'un même aliment peuvent présenter une forte variabilité, en raison des variabilités naturelles du soja (sources, conditions de culture, degré de maturité de la graine) mais également des procédés de fabrication.

Il reste difficile d'évaluer l'apport moyen en isoflavones fourni par les compléments alimentaires. L'AFFSA a cependant indiqué en 2005 que ce taux serait semblable à celui apporté par l'alimentation dans les pays asiatiques, soit 45 mg/j d'isoflavones aglycones (6).

## ii. Lignanes

Les lignanes sont la principale source de phytoœstrogènes retrouvés dans l'alimentation européenne. En France, l'apport alimentaire journalier est estimé à **0,2 mg/j** pour les adultes, ce qui reste faible par rapport à d'autres pays d'Europe tels que l'Italie et la Grèce (0,7-4,3 mg/j). Certaines études ont montré que les concentrations urinaires d'entérolignanes sont légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes, ce qui indiquerait un apport alimentaire plus important de lignanes chez les femmes (6,10,21).

### iii. Coumestanes

Les coumestanes font partie des phytoœstrogènes les moins étudiés, à la différence des isoflavones et des lignanes. Pour cette raison, nous manquons de données concernant leur consommation moyenne en Europe et en France.

## IV. CANCER DU SEIN

### 1. Données épidémiologiques

Le cancer du sein représente actuellement le premier cancer féminin en France métropolitaine, avec une prévalence estimée à 913 089 personnes en 2017 et 61 214 nouveaux cas enregistrés en 2023. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ la moitié des cancers du sein « *apparaissent chez des femmes qui ne présentent aucun facteur de risque spécifique autre que le sexe et l'âge* ». L'âge médian au moment du diagnostic est de 64 ans (25,26).

Il figure également comme la première cause de décès par cancer pour la femme, avec 12 600 décès en 2021. En Europe, en 2022, le cancer du sein représente 160 043 décès (tous sexes confondus), en faisant la troisième cause de décès par cancer après le carcinome pulmonaire et colorectal. La même année, l'OMS attribue 670 000 décès (tous sexes confondus, au niveau mondial) au cancer du sein (27).

En comparaison, en 2022, 910 063 nouveaux cas de cancers du sein ont été enregistrés en Asie (Sud, Est et Sud-Est) et 289 058 décès, ce qui le place respectivement en troisième et sixième place (28).

### 2. Rappels de physiopathologie

Le cancer du sein est une pathologie qui se caractérise par la prolifération de cellules mammaires anormales.

Les cancers du sein sont, dans 95 % des cas, des **adénocarcinomes** (affectant l'épithélium glandulaire). Ils sont différenciés selon leur histologie et peuvent ainsi être qualifiés de **canalaires**, s'ils se développent à partir des cellules des canaux galactophores ou **lobulaires**, s'ils prennent naissance à partir de cellules des lobules mammaires.

Si les cellules cancéreuses sont restreintes aux canaux et aux lobules, on parle de cancer non infiltrant (*in situ*). Cependant, les cellules peuvent envahir le tissu mammaire et les tissus avoisinants. Dans ce cas, le cancer est qualifié d'infiltrant (29) (Figure 9). Les tumeurs peuvent évidemment se propager vers d'autres organes, le cancer est alors qualifié de métastasé.

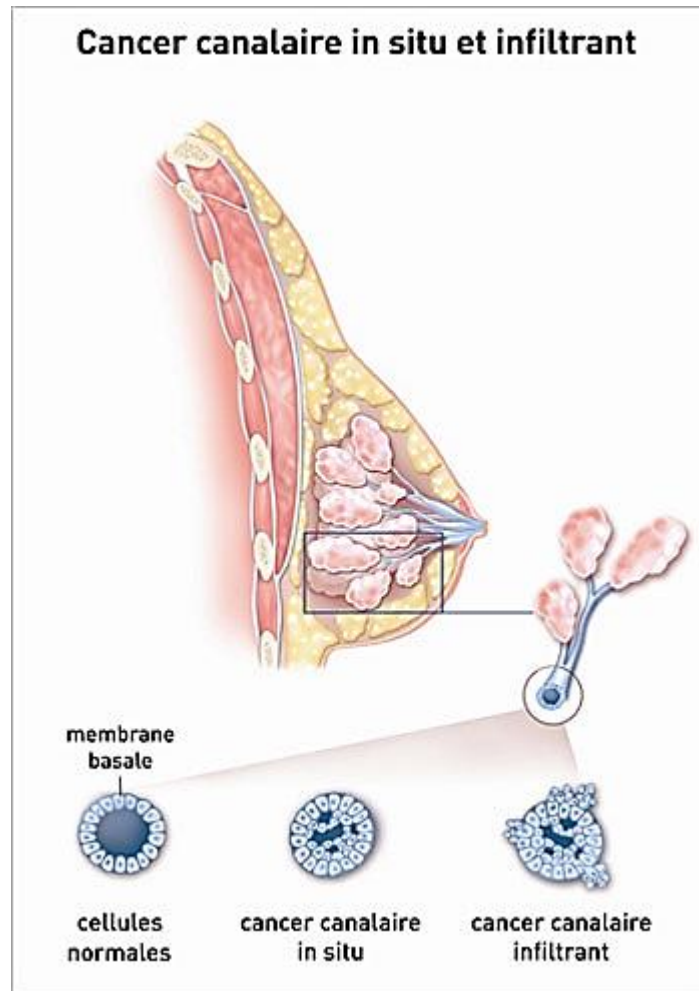


Figure 9 : Adénocarcinome canalaire in situ et infiltrant (30)

En plus de ces critères histologiques, les cellules du carcinome mammaire présentent des caractéristiques biologiques. Les cellules sont testées afin de déterminer la présence de récepteurs hormonaux (aux œstrogènes et à la progestérone) et de récepteurs du facteur de croissance HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*).

En fonction de ces critères biologiques, le cancer du sein peut ainsi être :

- **Hormonodépendant (HR+)** : Il représente la majorité (80 %) des cancers du sein. Dans ce cas, la prolifération des cellules cancéreuses se fait sous l'effet de la fixation des ligands aux récepteurs hormonaux. Le cancer peut ainsi être ER+ (présence de récepteurs aux œstrogènes) ou ER- (absence de récepteurs aux œstrogènes) et PR+ (présence de récepteurs à la progestérone) ou PR- (absence de récepteurs à la progestérone).

Toutes les combinaisons sont possibles : ER+, PR+ / ER+, PR- / ER-, PR+.

- **HER2+**, si les cellules cancéreuses expriment les récepteurs à la protéine HER2 de façon anormalement élevée.
- **Triple négatif**, si les cellules n'expriment aucun des récepteurs cités précédemment (ER, PR et HER2).

Parmi les tumeurs **hormonodépendantes**, nous distinguons :

- Les tumeurs HR+ HER2- qualifiées de **carcinome luminal A**.
- Les tumeurs plus faiblement HR+ et pouvant surexprimer le récepteur HER2, qualifiées de **carcinome luminal B** (31).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'âge médian au moment du diagnostic du cancer du sein est de 64 ans, soit largement au-delà de la moyenne d'âge de la ménopause (*la ménopause naturelle survient en général entre 45 et 55 ans selon l'OMS* (32)).

Ainsi, malgré une diminution des taux circulants d'œstrogènes à la ménopause, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Cela serait notamment dû à la production locale d'androgènes et estrogènes à partir de précurseurs stéroïdiens inactifs issus du cortex surrénal. Ces précurseurs (*androstènedione, déhydroépiandrostérone (DHEA), DHEA sulfate (DHEA-S) et estrone sulfate (E1S)*) sont activés par diverses enzymes, notamment l'aromatase, la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSDs) ou encore l'œstrone sulfatase et la sulfotransférase (STS) (3).

### 3. Le risque de récurrence

Comme tout cancer, le carcinome mammaire peut récidiver. En effet, en moyenne, 10 ans après le premier diagnostic, 15 à 20 % des cancers du sein ont récidivé.

Ce risque de récurrence est majoré dans les 2 ou 3 années suivant la fin du traitement et diminue après 5 ans suivant la fin du traitement (33).

## PROBLEMATIQUE :

Les femmes asiatiques vivant dans leur pays d'origine présentent en moyenne un risque 6 fois moins élevé de cancer du sein par rapport aux femmes asiatiques issues de plusieurs générations d'immigration vers les Etats-Unis. Ainsi, ce risque serait davantage lié à un facteur environnemental que génétique.

L'une des hypothèses émises pour expliquer cette différence est celle du mode de vie et de l'alimentation. En particulier, les habitants de l'Asie de l'Est sont de grands consommateurs de produits à base de soja, avec une moyenne de 25 à 30 mg/jour au Japon, contre **1 mg/jour en France** (24). Comme cité précédemment, le soja est l'un des ingrédients les plus riches en isoflavones, ce qui suggère un potentiel effet bénéfique des phytoœstrogènes sur le risque de cancer du sein.

Face à une telle perspective, il est tentant de compléter son alimentation en phytoœstrogènes, notamment pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, pour qui le risque de récurrence représente une véritable épée de Damoclès. En effet, les changements de mode de vie et d'alimentation sont courants après un diagnostic de cancer. Près de 12 % des survivantes de cancer du sein interrogées dans une étude téléphonique disent avoir augmenté leur apport en soja (34).

De plus, la prise de thérapies endocrines antiestrogéniques telles que le tamoxifène, souvent prescrit comme traitement adjuvant des carcinomes mammaires, entraîne couramment des symptômes invalidants, similaires à ceux causés par la ménopause. Les thérapeutiques hormonales substitutives proposées dans les troubles du climatère étant contre-indiquées en cas d'antécédent de cancer du sein, les femmes pourraient ainsi vouloir se tourner vers des alternatives naturelles telles que les compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes qui prônent de nombreux bénéfices sur les troubles du climatère.

Cependant, dans une étude datant de mars 2005, l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) indique : « (...) *un apport élevé (> 1 mg/kg/j) en phytoestrogènes pendant la grossesse ou après un cancer du sein ne peut être recommandé. (...) Dans le deuxième cas, un risque d'augmentation de la prolifération des cellules tumorales ne peut être écarté* », et indique donc que pour les aliments à base de soja et les compléments alimentaires « *Une contre-indication devrait être mentionnée concernant l'utilisation de ces compléments pour une exposition in utero, et la présence de cancers hormonodépendants* » (6).

Au vu de l'accès facilité aux compléments alimentaires et de l'intérêt grandissant du grand public pour les solutions « naturelles », du peu d'allégations de santé autorisées, de l'absence de mise à jour des recommandations françaises depuis 2005 et de l'apparition récente d'études suggérant un effet protecteur des phytoœstrogènes, le but de ce travail est de réaliser un état des lieux de la sécurité d'emploi des phytoœstrogènes dans une population ciblée.

## **METHODOLOGIE**

### **I. REVUE DE LA LITTERATURE**

Dans cette thèse, nous réalisons une revue narrative de la littérature à l'aide d'une recherche bibliographique avec les bases de données Pubmed, Google Scholar et Embase.

Lors de ces recherches, une combinaison des mots-clés suivants a été utilisée : « *phytoestrogens* », « *isoflavones* », « *lignans* », « *enterolactone* », « *breast cancer* », « *breast neoplasm* », « *survival* », « *recurrence* », « *tamoxifen* ».

### **II. POPULATION CIBLEE**

Au vu des données à notre disposition, nous avons fait le choix de nous concentrer sur le cancer du sein hormonodépendant chez la femme. En particulier, sur les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, suivies au maximum pendant les 10 années suivant leur diagnostic de cancer.

Cet intervalle de temps a été choisi en raison du risque de récurrence élevé dans les 10 ans suivant le diagnostic, afin d'obtenir la représentation la plus fidèle possible de l'influence de la consommation de phytoœstrogènes sur le risque de récurrence et la mortalité des patientes.

Les familles de phytoœstrogènes étudiées dans la suite de ce travail sont uniquement les isoflavones et les lignanes, en raison de l'absence de travaux, à ce jour, concernant la sécurité d'emploi des coumestanes.

## REVUE NARRATIVE DE LA LITTÉRATURE

### I. SECURITE D'EMPLOI DES ISOFLAVONES

#### 1. Influence sur le risque de récurrence et la mortalité par cancer du sein

En 2003, Duffy et Cyr (34) concluent à l'absence de preuve indiquant, avec suffisamment de certitude, que les phytoœstrogènes, et en particulier les isoflavones, puissent exercer un rôle dans la prévention d'un second cancer du sein chez les survivantes. Les autrices mettent notamment en avant les données de plusieurs études *in vivo* et *in vitro*, mentionnant les effets prolifératifs de la génistéine et d'autres isoflavones tels que la daïdzéine, sur des cellules cancéreuses.

En effet, en 2001, This *et al.* (35) rapportent qu'à des doses physiologiques, comprises entre 100 nM/L et 1 µM/L, ces isoflavones ont démontré qu'ils pouvaient stimuler la croissance de cellules humaines tumorales mammaires MCF-7, sensibles aux œstrogènes (ratio ERα/ERβ élevé). Cet effet semble cependant être inhibé pour des concentrations supérieures à 10 µM/L d'isoflavones. La génistéine a également démontré des effets dose-dépendants de stimulation de la croissance de cellules MCF-7 chez des souris greffées. Bien que d'autres études mentionnent des effets contraires, notamment de la génistéine, les autrices avisent les femmes ayant un antécédent de cancer du sein ER+ de ne pas augmenter leurs apports en phytoœstrogènes. Ces conclusions sont en accord avec les recommandations de l'AFFSA publiées quelques années plus tard (6).

Plus récemment, de nombreuses études sur le sujet ont été réalisées. Les détails des études citées ci-dessous sont répertoriés dans le Tableau 4.

En 2009, Shu *et al.* (36) démontrent que, pour une consommation de protéines de soja/isoflavones supérieure à 15,31 mg/j, le risque de mortalité et de récurrence du cancer chez des femmes survivantes d'un cancer du sein est diminué par rapport aux femmes ayant la consommation la plus basse. Cette étude étant réalisée sur une population asiatique, la consommation moyenne française en isoflavones se situe davantage dans le quartile de consommation le plus faible de cette étude, suggérant un risque de récurrence et de mortalité plus élevé pour les femmes françaises.

La même année, Guha *et al.* (37) publient leur étude sur l'évaluation du risque de récurrence de cancer du sein en fonction de la consommation quotidienne d'isoflavones.

Une diminution non significative du risque de récurrence est retrouvée, avec l'augmentation de la consommation d'isoflavones. L'un des points intéressants de cette étude est qu'elle a été réalisée sur une population occidentale, les apports moyens en isoflavones étant ainsi plus proches de la consommation quotidienne des femmes françaises.

Toujours dans une population occidentale, en 2011, Cann *et al.* (38) concluent que le risque de décès par cancer du sein est 54 % plus faible pour les femmes consommant plus de 16,3 mg d'isoflavones par jour, en comparaison des femmes appartenant au quintile le plus faible. L'apport moyen de la population française fait partie de ce dernier quintile.

L'année suivante, l'étude de Nechuta *et al.* (39) démontre une fois de plus la disparité des consommations de produits à base de soja entre les populations asiatiques et occidentales. De façon générale, une réduction du risque de mortalité et de récurrence est observée chez les femmes appartenant au décile le plus élevé (> 92,6 mg/j), en comparaison avec celles appartenant au décile le plus faible (< 9,4 mg/j) de consommation d'isoflavones. Si nous nous penchons sur les résultats obtenus en fonction du pays des participantes, pour un apport supérieur à 10 mg/j, une réduction significative du risque de récurrence est retrouvée dans les deux populations, en comparaison avec un apport inférieur à 4 mg/j. Ces résultats ont été obtenus après exclusion de 200 femmes asio-américaines des cohortes américaines.

**Au total**, ces études semblent indiquer une diminution du risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein chez les femmes consommant plus de 10 à 15 mg/j d'isoflavones. Ces consommations n'étant pas représentatives de la consommation moyenne d'isoflavones en France, ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à la population française. De plus, *in vivo et in vitro*, la génistéine a démontré un double effet sur la croissance des cellules cancéreuses, dépendant des concentrations.

## 2. Influence du statut ménopausal

Dans leur étude de 2009, Shu *et al.* (36) ne retrouvent pas de différence en fonction du statut ménopausal des patientes. En revanche, dans l'étude de Guha *et al.* (37), publiée la même année, pour une même consommation de daïdzéine et de génistéine,

le risque de récurrence de cancer du sein est inférieur pour les femmes ménopausées en comparaison des femmes non ménopausées.

En 2010, Kang *et al.* (40) publient une étude portant sur 524 survivantes de cancer du sein, suivies en moyenne pendant 5,1 ans. Les patientes sont toutes traitées par traitement hormonal adjuvant (tamoxifène ou anastrozole). Après recueil de leurs habitudes de fréquence de consommation d'aliments à base de soja, une estimation de la teneur en isoflavones est réalisée en se basant sur les données du *Chinese Center for Disease Control and Prevention*. Au total, dans cette population asiatique, l'apport moyen en isoflavones était de 25,6 mg/j. Pour les patientes non ménopausées, aucun effet significatif sur le risque de récurrence et la mortalité du cancer du sein n'est retrouvé, peu importe la consommation d'isoflavones. Cependant, les patientes ménopausées se situant dans le quartile le plus élevé de consommation d'isoflavones (> 42,3 mg/j) présentent un risque plus faible de récurrence (RR 0,67 ; IC95% = 0,54-0,85).

Parmi les études répertoriées dans le Tableau 4, aucune n'a montré une association positive uniquement chez les femmes non ménopausées.

L'influence du statut ménopausal sur le risque de récurrence et de mortalité serait liée à l'inhibition de la production d'œstrogènes via des précurseurs inactifs. Comme nous l'avons évoqué précédemment, à la ménopause, la totalité des œstrogènes circulants sont produits par l'intermédiaire de précurseurs. En particulier, les isoflavones exerceraient une **activité inhibitrice sur l'aromatase**, la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (**HSD de type 1**) ainsi que sur l'**œstrone sulfatase** et la sulfotransférase (**STS**) (34). Cette inhibition entraînerait une diminution du taux circulant d'œstrogènes et donc une diminution du risque de récurrence pour les femmes ménopausées. De plus, pour les femmes traitées par anastrozole, une possible synergie d'action entre l'anastrozole et les isoflavones pourrait s'exercer. En effet, l'anastrozole est un inhibiteur de l'aromatase et les isoflavones, à l'exception de la génistéine, exerceraient également une faible activité inhibitrice sur l'aromatase (34).

### 3. Influence du statut hormone-récepteur du cancer du sein

Dans leur étude, Guha *et al.* (37) n'ont pas démontré de variation de la récurrence du cancer en fonction du statut ER/PR des cellules pour les isoflavones aglycones daïdzéine et génistéine. Toutefois, ils mettent en avant une réduction du risque de

récidive pour les tumeurs ER/PR+, mais cette relation n'est pas retrouvée pour les cellules ER/PR-.

De façon plus globale, Kang *et al.* (40) rapportent une relation inverse significative entre le risque de récurrence des cancers à cellules ER/PR+ et la prise d'isoflavones.

Shu *et al.* (36) et Cann *et al.* (38), quant à eux, n'établissent pas de lien entre la mortalité et le risque de récurrence des patientes en fonction de leur statut ER/PR.

De façon intéressante, Nechuta *et al.* (39) sont les seuls à avoir retrouvé une association légèrement plus forte entre la diminution du risque de récurrence et le statut ER-.

**Au total**, la consommation d'isoflavones chez les survivantes de cancer du sein semble avoir un effet positif davantage chez les patientes avec des tumeurs de statut ER/PR+ que chez les patientes avec des cellules cancéreuses ER/PR-.

Tableau 4 : Isoflavones – influence sur le risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein- détail des études décrites

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Shu et al.</b> 2009 Chine (Asie) Cohorte (36)</p>	<p>Evaluation du lien entre la consommation de protéines de soja/ isoflavones et le risque de <b>récurrence</b> de cancer du sein et de <b>mortalité</b>.</p> <p><u>Critères d'évaluation de la mortalité</u> : totale ou due à un cancer du sein.</p>	<p>5 033 SCS, issues de la cohorte <i>Shanghai Breast Cancer Survival Study</i> (SBCSS), enrôlées en moyenne 6 mois après leur diagnostic.</p> <p><u>Age au diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 % &lt; 40 ans</li> <li>- 40 % 40-49 ans</li> <li>- 29 % 50-59 ans</li> <li>- 26 % &gt; 60 ans</li> </ul> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 51 % de femmes ménopausées.</li> <li>- 63 % de femmes avec un cancer de statut ER+</li> <li>- 52 % de femmes traitées par tamoxifène</li> </ul>	<p><b>Questionnaire</b> portant sur la <b>fréquence</b> de la consommation de produits à base de soja communément consommés à Shanghai (tofu, lait, graines...) pendant les 12 mois précédant l'étude.</p> <p>Estimation de la teneur en isoflavones basée sur les <i>Chinese Food Composition Tables</i> (2002).</p> <p>Répartition des participantes en quartiles selon leur consommation de soja, de <math>\leq 5,31</math> mg/j à <math>\geq 15,31</math> mg/j.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 444 décès</li> <li>- 534 cas de récurrences ou décès relatifs au cancer</li> <li>- Diminution de la mortalité et de la récurrence du cancer pour le groupe ayant la plus grande consommation d'isoflavones (RR 0,74 ; IC95 % = 0,59-0,95) par rapport au groupe ayant la consommation la plus basse (RR 0,83 ; IC95 % = 0,66-1,05).</li> </ul>

		<p>Les participantes ont toutes été traitées chirurgicalement.</p> <p>Suivis à 18, 36 et 60 mois après le diagnostic (<i>taux de suivi de 88,2 % au moment de la publication</i>).</p> <p>Temps de suivi moyen : 3,9 ans.</p>		
--	--	---	--	--

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Guha et al.</b> 2009 Etats-Unis d'Amérique d'Amérique du Nord) Cohorte (37)</p>	<p>Evaluation du rôle des isoflavones de soja sur le risque de <b>récidive</b> de cancer du sein</p> <p><u>Critère d'évaluation de la récidive</u> : récidive locale, régionale ou distante.</p>	<p>1 954 SCS, issues de la cohorte LACE (<i>Life After Cancer Epidemiology</i>).</p> <p><u>Age au diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22,4 % &lt; 50 ans</li> <li>- 31,6 % 50-60 ans</li> <li>- 28,4 % 60-70 ans</li> <li>- 17,6 % &gt; 70 ans</li> </ul> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 64,9 % de femmes ménopausées.</li> <li>- 14,3 % de femmes avec un cancer de statut ER+/PR-</li> <li>- 67,2 % de femmes avec un cancer de statut ER+/PR+</li> <li>- 77,6 % de femmes traitées/ayant été traitées par tamoxifène</li> </ul> <p>Temps de suivi moyen de 6,31 ans.</p>	<p><b>Questionnaire</b> portant sur la fréquence de consommation [<i>Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)</i> FFQ] d'aliments pendant les 12 mois précédant l'étude.</p> <p>Deuxième <b>questionnaire</b> séparé portant sur la fréquence <b>d'apports alimentaires de soja</b> (FFQ).</p> <p>Questionnaire portant sur l'usage de <b>suppléments</b> à base de soja.</p> <p>Analyse nutritive des aliments réalisée par le FHCRC.</p> <p>Répartition des consommations en différents quintiles (de 0 à &gt; 9,596 mg/j).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 282 cas de récidives</li> <li>- Diminution <b>non significative</b> du risque de récidive avec l'augmentation de la consommation d'isoflavones</li> </ul>

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Cann et al.</b> 2011 Etats-Unis d'Amérique (Amérique du Nord) Exploration rétrospective des données issues de la cohorte WHEL (38)</p>	<p>Evaluation du lien entre l'apport de soja et la <b>mortalité</b> par cancer du sein.</p>	<p>2 736 SCS issues de la cohorte WHEL (<i>Women's Healthy Eating and Living</i>).</p> <p><u>Age au diagnostic :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17,5 % &lt; 45 ans</li> <li>- 41,3 % 45-54 ans</li> <li>- 17,2 % 55-0 ans</li> <li>- 24 % &gt; 70 ans</li> </ul> <p><u>Détails de la population :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 88,6 % de femmes ménopausées.</li> <li>- 78,4 % de femmes avec un cancer de statut ER+ ou PR+</li> <li>- 66,4 % de femmes traitées/ayant été traitées par tamoxifène</li> </ul> <p>Temps de suivi médian de 7,3 ans.</p>	<p><b>Questionnaire</b> portant sur la fréquence de consommation d'aliments (<i>Arizona Food Frequency Questionnaire</i>).</p> <p>Deuxième <b>questionnaire</b> séparé sur l'usage d'une <b>supplémentation</b> en soja, à partir d'une liste de suppléments et d'herbes.</p> <p>Estimation de la teneur en isoflavones basée sur le <i>USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods</i>.</p> <p>Répartition des consommations en différents quintiles, de 6,3 mg/j ou moins à 86,9 mg/j ou plus.</p>	<p>Risque de décès par cancer du sein 54 % plus faible pour les femmes consommant <b>plus de 16,3 mg</b> d'isoflavones par jour (RR 0,78 ; IC95 % = 0,46-1.31), en comparaison des femmes appartenant au quintile le plus faible (RR 0,89 ; IC95 % = 0,72-1,11). Cependant, résultats non significatifs.</p>

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Nechuta et al.</b> 2012 Chine (Asie) et Etats-Unis d'Amérique (Amérique du Nord) Cohortes (39)</p>	<p>Evaluation de l'association entre la consommation (post-diagnostic) de produits à base de soja et la <b>mortalité</b>/risque de <b>récidive</b>.</p>	<p>9 514 SCS issues de l'<i>After Breast Cancer Pooling Project</i>, regroupant différentes cohortes de SCS (SBCSS, LACE, WHEL).</p> <p><u>Age moyen au diagnostic</u> : 54,5 ans.</p> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 52,5 % de femmes ménopausées.</li> <li>- 13 % de femmes avec un cancer de statut ER+/PR-</li> <li>- 57 % de femmes avec un cancer de statut ER+/PR+</li> <li>- 54,4 % de femmes ER+ traitées par tamoxifène</li> </ul> <p>Temps de suivi moyen de 7,4 ans.</p>	<p>Différents questionnaires vus précédemment (36–38).</p> <p>Répartition des consommations selon 2 méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chevauchement des consommations des différentes populations en utilisant des déciles spécifiques à l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90 % des femmes chinoises consomment plus de 10 mg/j</li> <li>- 10 % des femmes américaines consomment plus de 10 mg/j.</li> </ul> </li> <li>• Utilisation de seuils communs (4,4-9,99 mg/j et &gt; 10 mg/j), basés sur le 85<sup>e</sup>/90<sup>e</sup> percentile de la population américaine et</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 171 décès dont 881 en lien avec le cancer du sein</li> <li>- 1 348 cas de récurrence</li> <li>• <u>Avec la méthode des déciles spécifiques à l'étude</u> :</li> <li>- Réduction de 29 % du risque de <b>mortalité</b> par cancer du sein chez les femmes appartenant au plus haut décile (&gt; <b>92,6 mg/j</b>) (RR 0,71 ; IC95% = 0,52-0,97), en comparaison des femmes appartenant au plus bas décile (&lt; <b>9,4 mg/j</b>) (RR 0,74 ; IC95% = 0,56-0,99) de consommation d'isoflavones.</li> <li>- Réduction de 36% du risque de <b>récidive</b> de cancer du sein chez les femmes appartenant au plus haut décile (&gt; <b>92,6 mg/j</b>) (RR 0,64 ; IC95%= 0,50-0,82), en comparaison des femmes appartenant au plus bas décile (&lt; <b>9,4 mg/j</b>) (0,72 ; IC95%=0,57-0,91) de consommation d'isoflavones.</li> </ul>

			<p>le 10<sup>e</sup> percentile de la population chinoise.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apport moyen d'isoflavones chez les femmes asiatiques : 45,9 mg/j</li> <li>- Apport moyen d'isoflavones chez les femmes américaines : 3,2 mg/j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Avec la méthode des seuils communs (résultats similaires dans les deux populations) :</u></li> <li>- Un apport &gt; <b>10 mg/j</b> est associé à une réduction non significative de la <b>mortalité</b> (totale et cancer du sein-dépendante).</li> <li>- Un apport &gt; <b>10 mg/j</b> est associé à une réduction significative du risque de <b>récidive</b> (RR 0,75 ; IC95 % = 0,61-0,92).</li> </ul>
--	--	--	---	---

SCS = Survivantes de Cancer du Sein

## II. SECURITE D'EMPLOI DES LIGNANES

### 1. Influence sur le risque de récurrence et la mortalité par cancer du sein

Les détails des études citées ci-dessous sont répertoriés dans le Tableau 5.

Dans leur étude réalisée en 2013 au Royaume-Uni, Swann *et al.* (41) ont suivi pendant plus de 4 ans des patientes ayant complété leur traitement anti-cancéreux. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact de la consommation de phytoœstrogènes (lignanes et isoflavones) sur le risque de récurrence et la survie des participantes. La consommation moyenne de lignanes dans cette étude est comparable à celle retrouvée en France. En effet, avec une moyenne de consommation de lignanes de 322,7 µg/j (soit 0,3 mg/j), et plus particulièrement environ 281,0 µg/j de sécoisolariciresinol, les auteurs n'ont retrouvé aucune relation entre la consommation de phytoœstrogènes et le risque de récurrence ou la survie des patientes. Cependant, il est intéressant de noter que, dans cette étude, près de 47 % des participantes consommaient des suppléments avant leur diagnostic. Avec un âge moyen de 53,9 ans dans ce groupe et une majorité de patientes ménopausées (64,9 %), cela permet de mettre en valeur la grande proportion de femmes utilisant ce type de compléments.

En Allemagne, dans leur étude publiée en 2014, Seibold *et al.* (42) évaluent le risque de récurrence de cancer du sein en fonction des concentrations post-diagnostic d'entérolactone retrouvées chez les patientes. La médiane de concentration circulante d'entérolactone est de 17,8 nmol/L (soit environ 0,2 mg/j), et les concentrations sont réparties en différents quartiles, allant de 3,5 nmol/L à 74,2 nmol/L. Cependant, même pour les concentrations les plus élevées d'entérolactone, nous ne retrouvons pas d'association significative avec un risque de récurrence diminué. Le suivi médian de cette étude est de 5,4 ans.

Une étude avec le même objectif que la précédente a été réalisée en 2018 par Kyrø *et al.* (43), avec un temps de suivi médian plus long (9 ans après le diagnostic). La médiane de concentration circulante des femmes danoises de cette étude est comparable aux études précédentes, avec une médiane de 20 nmol/L (soit 0,2 mg/j). La conclusion de cette étude est la même que celle de Swann *et al.* et de Seibold *et al.* (41,42), c'est-à-dire que les auteurs ne retrouvent pas d'association significative entre les concentrations circulantes élevées d'entérolactone et le risque de récurrence.

Au vu de ces conclusions, l'étude de Jaskulsi *et al.* (44) apporte une analyse plus poussée de la question de l'association entre les concentrations post-diagnostic d'entérolactone et le pronostic des patientes. En effet, les auteurs ont investigué séparément les patientes récemment diagnostiquées et les patientes survivantes à long terme d'un cancer du sein (plus de 5 ans après le diagnostic). Cette étude évalue également l'influence des variations post-diagnostic des concentrations d'entérolactone et de génistéine sur le pronostic.

Ainsi, **chez les patientes récemment diagnostiquées**, après un suivi régulier pendant 6 ans, cette étude permet de conclure à une baisse de la mortalité (toutes causes confondues et spécifique au cancer du sein) associée à une augmentation des concentrations post-diagnostic d'entérolactone. Cette association est respectivement retrouvée jusqu'à 5 et 4 ans pour la mortalité toutes causes confondues et la mortalité spécifique au cancer du sein. Cependant, aucune association n'est retrouvée entre le risque de récurrences et les concentrations circulantes d'entérolactone.

**Pour les survivantes à long terme**, aucune association claire entre le pronostic des patientes et les concentrations d'entérolactone, de génistéine ou d'autres métabolites mesurés n'a été retrouvée.

En ce qui concerne **les variations post-diagnostic des concentrations circulantes des phytoœstrogènes**, les résultats sont présentés en fonction de la répartition des changements. Lorsque les variations sont réparties en terciles, on observe une tendance globale à la réduction de la mortalité (toutes causes confondues ou spécifiques au cancer du sein) lorsque les concentrations en entérolactone diminuent, par rapport à des concentrations stables. Ainsi, un meilleur pronostic serait associé à une diminution des apports en lignanes, cependant cette association n'est pas significative. Lorsque les variations sont réparties en catégories, les auteurs retrouvent une réduction significative de la mortalité par cancer du sein lorsque les concentrations d'entérolactone diminuent dans l'année. De ce fait, encore une fois un meilleur pronostic serait associé à une diminution des apports en lignanes.

**Au total**, ces études concluent toutes, à l'exception de celle réalisée par Jaskulsi *et al.* (44), à l'absence de relation entre la consommation de lignanes et une influence sur le pronostic des patientes ou le risque de récurrence. Quant à l'étude de Jaskulsi *et al.* (44), elle semble davantage conclure à une amélioration du pronostic lorsque les apports en lignanes post-diagnostic sont diminués.

## 2. Influence du statut ménopausal

Il est difficile d'évaluer ici l'impact du statut ménopausal sur les effets des lignanes. En effet, les études de Seibold *et al.*, Kyrø *et al.* et Jaskulsi *et al.* (42–44) portent uniquement sur des femmes ménopausées.

Dans l'étude de Swann *et al.* (41), la grande majorité des patientes (64,9 %) sont également ménopausées, et les auteurs n'ont pas investigué l'influence du statut ménopausal sur le pronostic des patientes.

Cependant, les lignanes exerceraient une faible activité inhibitrice sur l'aromatase et pourraient ainsi contribuer à inhiber la production locale d'estrogènes à partir de précurseurs inactifs (3). Ils se lieraient également au SHB (*Sex Hormone Binding*), ce qui diminue la fraction libre d'estradiol (42). Ainsi, à partir de ces données, en fonction du statut ménopausal et donc du taux d'estrogènes circulants, les lignanes pourraient exercer un effet protecteur sur la stimulation des récepteurs estrogéniques des tumeurs mammaires.

## 3. Influence du statut hormone-récepteur du cancer du sein

Dans leurs études, Seibold *et al.* et Kyrø *et al.* (42,43) ne retrouvent pas de différence en fonction du statut hormonal des récepteurs des cellules.

Swann *et al.* (41) n'ont pas analysé l'influence du statut hormonal sur le risque de récurrence et la survie des patientes. Cependant, dans la population totale et dans le sous-groupe étudié, plus de 80 % des patientes sont de statut ER+ (respectivement 81,6 % et 82,6 %). De la même façon, Jaskulsi *et al.* (44) n'ont pas analysé leurs résultats en fonction du statut hormonal des cellules cancéreuses. La majorité des patientes incluses dans cette étude est ER/PR+ (60,6 %), suivie par le statut ER+/PR- ou ER-/PR+ (17,4 %) puis ER-/PR- (13,7 %).

En 2005, Thompson *et al.* (45) réalisent un essai clinique randomisé en double aveugle, ayant pour objectif d'étudier les effets de la graine de lin sur des marqueurs biologiques tumoraux. Ainsi, 32 femmes ayant récemment été diagnostiquées d'un cancer du sein et n'ayant pas consommé de graine de lin pendant 3 mois avant la première biopsie sont suivies pendant en moyenne 32 et 39 jours (respectivement groupe « lin » et groupe « placebo »). Pendant cette période, elles consomment quotidiennement des muffins contenant 50 mg de SDG et 20,7 g de farine blanche, ou des muffins contenant 20,7 g de farine de blé, de façon à équilibrer les apports de fibres. Après analyse du tissu tumoral à l'enrôlement et au moment de la chirurgie, les résultats démontrent une augmentation significative de l'indice apoptotique (médiane

de + 30,7 %) et une diminution de 71 % de l'expression de HER2 pour le groupe « lin » par rapport au groupe « placebo ». Ces conclusions ne sont cependant pas dépendantes des caractéristiques tumorales initiales (dont le statut ER/PR).

Parmi les études citées précédemment, la grande majorité des cellules sont de statut ER/PR+, ce qui complique l'interprétation de ces résultats pour les cellules ER- dans des études de grande ampleur, en raison de leur faible représentation.

Plus récemment, Xiong *et al.* (46) ont étudié les effets *in vitro* de l'entérolactone sur des cellules humaines ER- (MDA-MB-231). Plus particulièrement, ils ont étudié les effets sur le cycle cellulaire des cellules après traitement par 0-50-100 et 200  $\mu$ M d'entérolactone, ainsi que les niveaux d'ARNm des gènes associés à la prolifération et au cycle cellulaire des cellules, après traitement par 0-25-50 et 100  $\mu$ M d'ENL. Après 48 h de traitement, nous pouvons noter une inhibition dose-dépendante de la croissance des cellules, avec notamment une efficacité significativement plus élevée pour des concentrations d'ENL supérieures à 400  $\mu$ M. De plus, l'augmentation des concentrations d'entérolactone induit une accumulation des cellules en phase S, ainsi qu'une diminution de l'expression de Ki-67, PCNA, FoxM1 et des cyclines E1, A2, B1 et B2. Nous observons également que l'entérolactone exerce des effets inhibiteurs de l'activité de FAK (surexprimé dans les cancers du sein et dépendant de la phosphorylation de la Tyr-397). Enfin, après une incubation pendant 24 h, les cellules traitées par ENL (à 50 et 100  $\mu$ M) démontrent une baisse de migration dose-dépendante en comparaison du groupe contrôle. Cette étude permet de conclure à l'existence d'effets *in vitro* de l'entérolactone sur des cellules de statut ER-.

Tableau 5: Lignanes – influence sur le risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein- détail des études décrites

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (nombre de sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Swann et al.</b> 2013 Royaume-Uni (Europe) Etude prospective multicentrique (41)</p>	<p>Evaluation de l'impact de la consommation de phytoœstrogènes (lignanes et isoflavones) sur le risque de <b>récurrence</b> de cancer du sein et sur la <b>survie</b>.</p>	<p>1 797 SCS enrôlées en moyenne 9 à 15 mois après avoir complété leur traitement du cancer du sein.</p> <p><u>Age moyen au diagnostic</u> : 53,9 ans.</p> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 64,9 % de femmes ménopausées.</li> <li>- 82,5 % de femmes avec un cancer de statut ER+</li> </ul> <p>Plusieurs visites de suivi à 1 ;1,5 ; 2-3 ans. Suivi moyen de 50,8 mois après le diagnostic.</p>	<p><b>Questionnaire EPIC-Norfolk 130 Question Food Frequency (FFQ)</b> : questions concernant les apports sur l'an passé (pré- et post-diagnostic).</p> <p>Également inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- question sur l'usage de <b>suppléments</b> (compléments alimentaires)</li> <li>- question sur la prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédents.</li> </ul>	<p>Le lignane <b>sécoisolariciresinol</b> est le phytoœstrogène le plus consommé (276,1-285,9 µg/j, moyenne de 281,0 µg/j) suivi par l'isoflavone génistéine (254,6-281.2 µg/j, moyenne de 267,7 µg/j).</p> <p>Consommation moyenne de lignanes (totaux) : 322,7 µg/j.</p> <p>47 % des participantes utilisaient des suppléments avant leur diagnostic.</p> <p><b>Aucune relation</b> n'a été retrouvée entre la consommation de phytoœstrogènes et le risque de récurrence/la survie.</p>

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (nombre de sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<b>Seibold et al.</b> 2014 Allemagne (Europe) Etude cas- témoin (42)	Evaluation du risque de <b>mortalité</b> (totale et spécifique au cancer du sein) et du risque de <b>récidive</b> en fonction des concentrations sériques et plasmatiques d'entérolactone.  <u>Critère d'évaluation</u> : récidive dans le même tissu, controlatéral ou distante.	2 182 SCS (mortalité) et 1 911 SCS (récidives) issues de l'étude cas- témoin MARIE.  <u>Age au diagnostic</u> : - 7,5 % 50-54 ans - 21,6 % 55-59 ans - 32 % 60-65 ans - 27,3 % 65-70 ans - 11,7 % 70-74 ans  <u>Détails de la population</u> : - Toutes les patientes sont ménopausées. - 58,3 % de femmes avec un cancer de statut ER+/PR+ - 65,6 % de femmes ayant été traitées/traitées par tamoxifène  Suivi médian de 5,4 ans.	<b>Questionnaire</b> sur les habitudes de vie et sur l'alimentation (FFQ) dans les 12 mois précédant leur diagnostic de cancer.  <b>Prélèvement</b> d'un échantillon de sang et mesure des concentrations d'entérolactone post- diagnostic (temps médian 140 jours). 25 % des patientes avaient déjà commencé la chimiothérapie.	- Médiane de la population totale [ENL] = 22,3 nmol/L. - 207 récurrences (10,8 % de la population), médiane [ENL] = 17,8 nmol/L.  <b>Pas d'association significative</b> retrouvée entre les plus hautes concentrations d'entérolactone et la baisse du risque de récurrence (association inverse).

		Répartition des participantes en quartiles en fonction de la concentration d'entérolactone (de 3,5 à $\geq 74,2$ nmol/L).		
--	--	---	--	--

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (nombre de sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Kyrø et al.</b> 2018 Danemark (Europe) Cohorte (43)</p>	<p>Evaluation du risque de <b>récidive</b> en fonction des concentrations sériques et plasmatiques d'entérolactone.</p> <p><u>Critère d'évaluation</u> : récidive dans le même tissu, controlatéral ou métastase.</p>	<p>1 457 SCS issues de la cohorte « <i>The Danish Diet, Cancer and Health</i> ».</p> <p><u>Age médian au diagnostic</u> : 64 ans.</p> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les patientes sont ménopausées.</li> <li>- 77 % de femmes avec un cancer de statut ER+</li> <li>- 45 % de femmes ER+ sont traitées par endocrinothérapie.</li> </ul> <p>Suivi médian de 9 ans après le diagnostic.</p>	<p><b>Questionnaire</b> sur les habitudes de vie et sur l'alimentation (FFQ).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 267 cas de récidives</li> <li>- Médiane de concentration circulante d'entérolactone : 20 nmol/L.</li> </ul> <p>Nous ne retrouvons <b>pas d'association significative</b> entre les concentrations circulantes élevées d'entérolactone et le risque de récidive.</p>

ETUDES (auteur, date, pays et type d'étude)	OBJECTIF(S)	DETAILS DES ETUDES (nombre de sujets, sélection, suivi)	RECUEIL DE DONNEES CONCERNANT LES PHYTOESTROGENES	RESULTATS
<p><b>Jaskulsi et al.</b> 2019 Allemagne (Europe) Cohorte (44)</p>	<p><u>But 1</u> : Evaluation de l'association entre les concentrations post-diagnostic d'entérolactone et le <b>pronostic</b> des patientes récemment diagnostiquées</p> <p><u>But 2</u> : Evaluer l'association entre une exposition aux phytoœstrogènes et le <b>pronostic</b> chez les survivantes à long terme d'un cancer du sein</p>	<p>SCS issues d'une cohorte de patientes enrôlées dans l'étude MARIE (<i>MAMMA Carcinoma Risk factor InvEstigation</i>).</p> <p><u>Age au diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7.5 % 54-59 ans</li> <li>- 23,5 % 60-64 ans</li> <li>- 32,7 % 65-69 ans</li> <li>- 9,7 % &gt; 75 ans</li> </ul> <p><u>Détails de la population</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les patientes sont ménopausées.</li> <li>- 60,6 % de femmes avec un cancer de statut ER+</li> <li>- 80,9 % de femmes sont traitées par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase.</li> </ul>	<p>Echantillons sanguins.</p>	<p>Sur les 1 686 patientes ayant réalisé les prises de sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 142 décès dont 73 dus au cancer du sein</li> <li>- 93 cas de récives</li> </ul> <p><u>But 1</u> : Après mesure des concentrations à l'enrôlement, suivi régulier jusqu'à +6 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une augmentation des concentrations post-diagnostic d'entérolactone est associée à une baisse de la <b>mortalité</b> (toutes causes confondues) jusqu'à 5 ans (RR 0,84 ; IC95 % = 0,76-0,92). Cette association s'atténue après 5 ans</li> <li>• Une augmentation des concentrations post-diagnostic d'entérolactone est associée à une baisse non significative de la <b>mortalité due au cancer</b> du sein jusqu'à 4 ans</li> <li>• Pas d'association significative entre les concentrations d'entérolactone et le risque de <b>récidive</b></li> </ul>

	<p><u>But 3</u> : évaluer l'influence des variations post-diagnostic des concentrations d'entérolactone et de génistéine sur le <b>pronostic</b></p>	<p><u>But 1</u> : 2 105 patientes  <u>But 2</u> : 1 686 patientes  <u>But 3</u> : 1 254 patientes</p> <p><u>Premier rendez-vous de suivi</u> (médiane 6,1 ans post-diagnostic et 5,3 ans après enrôlement) : mesure des concentrations circulantes d'entérolactone, de génistéine et d'autres molécules (DAI, FOR, KAE, LUT, NAR et RES).</p> <p><u>Deuxième rendez-vous de suivi</u> (médiane de 5,8 ans après le premier rendez-vous) : établissement du statut des patientes : mortalité (toutes causes confondues ou dues au cancer du sein) ou récurrence.</p>		<p><u>But 2</u> : Mesure des concentrations de génistéine, d'entérolactone et d'autres molécules (DAI, FOR, KAE, LUT, NAR et RES).  Aucune association claire entre les concentrations et le <b>pronostic</b> des survivantes à long terme</p> <p><u>But 3</u> : Répartition des changements de concentrations en entérolactone et génistéine en terciles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stable (&gt; -0,3 ; 0,3 ng/mL par an)</li> <li>- Diminution (-8,5 ; -0,3 ng/mL par an)</li> <li>- Augmentation (&gt;0,3 ; 17,8 ng/mL par an)</li> </ul> <p>et selon 4 catégories :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Faible/faible</li> <li>2. Faible/haut</li> <li>3. Haut/faible</li> <li>4. Haut/haut</li> </ol> <p><u>Répartition en terciles</u> : <b>Tendance globale de réduction</b> de la <b>mortalité</b> (toutes causes confondues et par cancer du sein) lorsque les concentrations en entérolactone diminuent, par rapport à des</p>
--	--	---	--	--

				<p>concentrations stables. Cependant, pas d'association significative.</p> <p><u>Répartition en catégories</u> : <b>Réduction significative</b> de la <b>mortalité</b> par cancer du sein pour la catégorie haut/faible (RR 0,19 : IC95% = 0,05-0,65). Tendance à une réduction de la mortalité par cancer du sein pour les catégories faible/haut et haut/haut.</p>
--	--	--	--	--

DAI : daïdzéine, FOR : formononétine, KAE : kaempférol, LUT : lutéoline, NAR : naringénine et RES : resvératrol.

### III. SECURITE D'ASSOCIATION AVEC LES THERAPIES HORMONALES

#### 1. Les thérapies hormonales

L'hormonothérapie est administrée en cas de cancer du sein présentant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. L'objectif est d'empêcher la fixation des hormones aux récepteurs des cellules cancéreuses et d'induire leur apoptose. Il s'agit d'une stratégie permettant de diminuer le risque de récurrence de cancer et d'améliorer la survie. Les thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en France sont :

- Le **tamoxifène** (47,48) : il s'agit d'une molécule non stéroïdienne de type SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), c'est-à-dire agissant sélectivement, de façon agoniste ou antagoniste, sur les récepteurs aux œstrogènes. Cet effet est dépendant des tissus et des sous-types de récepteurs. Le tamoxifène se lie ainsi de manière compétitive aux récepteurs aux œstrogènes, ce qui diminue la transcription des gènes régulés par l'œstradiol.
- Les **inhibiteurs de l'aromatase** (anastrozole, létrozole) : comme expliqué précédemment, chez la femme ménopausée, les œstrogènes sont issus de la conversion de précurseurs inactifs dans les tissus périphériques (Figure 10). L'aromatase est une enzyme clé impliquée dans la conversion des androgènes en œstrogènes, et près de 60 % des carcinomes du sein expriment cette enzyme à des niveaux plus importants (3). Les inhibiteurs de l'aromatase permettent ainsi de diminuer de plus de 80 % la production d'œstradiol (49).

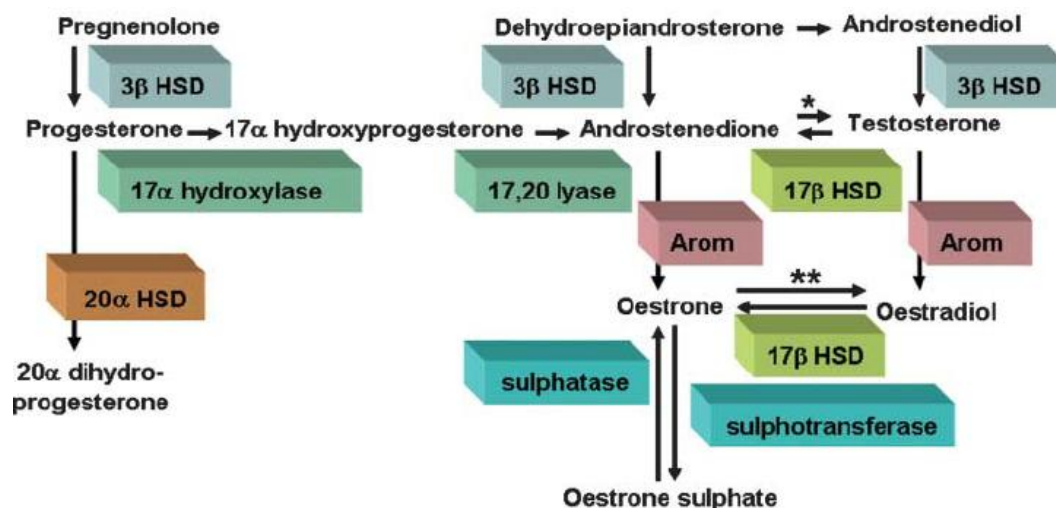


Figure 10 : Enzymes impliquées dans la synthèse d'œstrogènes à partir de précurseurs inactifs (50).

## 2. Isoflavones et thérapies hormonales

L'effet de la **génistéine** sur l'efficacité du tamoxifène a été étudié par Ju *et al.* (51) en implantant des cellules MCF-7 (cellules cancéreuses de statut ER +) chez des souris athymiques ovariectomisées. Six groupes sont créés en fonction de l'implantation d'estradiol et/ou de tamoxifène et/ou de génistéine, comme décrit ci-dessous :

- Groupe **C** : contrôle
- Groupe **E** : 0,25 mg d'estradiol
- Groupe **2,5 TE** : 0,25 mg d'estradiol + 2,5 mg de tamoxifène
- Groupe **2,5 TEG** : 0,25 mg d'estradiol + 2,5 mg de tamoxifène + 1000 ppm de génistéine
- Groupe **5 TE** : 0,25 mg d'estradiol + 5 mg de tamoxifène
- Groupe **5 TEG** : 0,25 mg d'estradiol + 5 mg de tamoxifène + 1000 ppm de génistéine

La croissance des cellules MCF-7 est suivie pendant 16 semaines, ainsi que l'expression des gènes pS2 et PR et de l'ARNm (ARN messager) de la cycline D1. La taille moyenne des tumeurs du groupe **E** est de 116,5 mm<sup>2</sup> après 16 semaines d'exposition à l'estradiol. Les groupes **2,5 TE** et **5 TE** présentent une taille moyenne de tumeur similaire à celle du groupe **C** après 16 semaines de traitement (respectivement 14,4, 13,7 et 5,9 mm<sup>2</sup>). La moyenne des groupes **2,5 TEG** et **5 TEG** est de 75,1 et 50,9 mm<sup>2</sup>, soit une diminution de la taille moyenne par rapport à l'estradiol seul, mais une diminution de l'efficacité du tamoxifène sur la croissance cellulaire par rapport à son utilisation seule.

En ce qui concerne le suivi de l'expression de pS2, de PR et de la cycline D1, les groupes **E** ont une expression comprise entre 3,2 et 4,4 fois supérieure à celle des groupes **C**. Les groupes **TE** inhibent l'expression de ces marqueurs de façon plus importante que les groupes **E** par rapport au groupe **C** (entre 1,24 et 1,7 fois supérieure à **C** pour **2,5 TE** et entre 1,28 et 1,5 fois pour **5 TE**). Cependant, l'ajout de génistéine entraîne systématiquement une augmentation de l'expression de pS2, de PR et de la cycline D1 à des niveaux 2,6 à 3,3 fois supérieurs au groupe **C** pour **2,5 TEG** et de 2,2 à 2,8 fois supérieurs pour **5 TEG**.

**En conclusion**, un apport de l'ordre de 1000 ppm de génistéine semble ici diminuer l'effet protecteur du tamoxifène sur la croissance cellulaire et la prolifération cellulaire des cellules MCF-7.

L'effet de la **génistéine** sur l'efficacité du tamoxifène sur des cellules MCF-7 a également été exploré *in vitro* par Pons *et al.* (52). Des cellules MCF-7 transfectées afin d'exprimer davantage d'ER $\beta$  ont également été utilisées (augmentation de 734 % de l'expression d'ER $\beta$  par rapport aux cellules MCF67), ainsi que des cellules T47D (cellules humaines cancéreuses mammaires avec un faible ratio ER $\alpha$ /ER $\beta$ ). Ces lignées cellulaires sont ensuite traitées par un traitement cytotoxique (cisplatine, paclitaxel) ou par tamoxifène. Nous nous concentrerons ici uniquement sur les cellules traitées par génistéine (1  $\mu$ M)  $\pm$  tamoxifène (10  $\mu$ M).

L'étude de la **viabilité** démontre une augmentation de la viabilité des cellules MCF-7 et T47D lorsqu'elles sont traitées par la génistéine seule (respectivement +9,6 % et +4,9 %) par rapport au contrôle. En comparaison, le tamoxifène diminue la viabilité des cellules MCF-7 et T47D. Lorsque le tamoxifène est en combinaison avec la génistéine, la viabilité des cellules est augmentée de 5,6 % pour les cellules MCF-7, en comparaison au tamoxifène seul. Cependant, l'association de la génistéine et du tamoxifène entraîne une réduction de 3,4 % de la viabilité des cellules T47D. Cet impact sur la viabilité des cellules s'explique notamment parce que la génistéine, seule ou en association avec le tamoxifène, entraîne une **réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)**. Cet effet est retrouvé dans les deux lignées cellulaires, mais en moindre mesure dans les cellules T47D.

L'étude de l'**autophagie** permet de montrer une réduction de cette dernière pour les cellules MCF-7 avec la génistéine, ainsi qu'une diminution de 28 % de la formation de vacuoles autophagiques avec l'association génistéine et tamoxifène. En comparaison, cette même association entraîne une augmentation de 21 % de la formation des vacuoles pour les cellules T47D.

**En conclusion**, la combinaison de la génistéine et du tamoxifène augmente l'efficacité antitumorale du tamoxifène au niveau des cellules T47D. Pour les cellules MCF-7, en revanche, l'association des deux molécules entraîne une baisse de la production d'espèces réactives de l'oxygène et donc une augmentation de la viabilité des cellules. En ce qui concerne les cellules MCF-7 surexprimant ER $\beta$ , l'impact de la génistéine est moindre.

Ces différences entre les lignées peuvent notamment s'expliquer par les différents ratios ER $\alpha$ /ER $\beta$ . Ainsi, pour les femmes ayant un ratio ER $\alpha$ /ER $\beta$  élevé, la consommation de génistéine semble exercer un effet contreproductif en cas d'association avec le tamoxifène, principalement dû à la diminution de la production

de ROS. Cependant, chez les femmes ayant un ratio ER $\alpha$ /ER $\beta$  plus faible, la g $\acute{e}$ nistéine ne semble pas exercer d'effet sur la thérapie hormonale et pourrait même augmenter cette efficacité via une augmentation de l'autophagie.

L'étude de Constantinou *et al.* (53), réalisée en 2015, apporte un point intéressant à ce sujet. En effet, alors que l'association tamoxifène et g $\acute{e}$ nistéine entraîne des effets similaires à ceux démontrés ci-dessus, l'effet de la daïdzéine est également exploré. Ainsi, des rats femelles sont supplémentés par tamoxifène (0,125 mg/kg)  $\pm$  g $\acute{e}$ nistéine (105 mg/kg) ou tamoxifène  $\pm$  daïdzéine (140 mg/kg), alors qu'une tumeur est induite. Elles sont suivies pendant 114 jours. La g $\acute{e}$ nistéine associée au tamoxifène entraîne, comme dans les études précédentes, une baisse globale de l'efficacité du tamoxifène (incidence et multiplicité des tumeurs). Cependant, la combinaison du tamoxifène avec la daïdzéine diminue de 35 % **l'incidence** des tumeurs, soit un effet supérieur au tamoxifène seul. De même, la **multiplicité** des tumeurs est diminuée de 76 % avec la daïdzéine et le tamoxifène, soit une amélioration significative de l'effet du tamoxifène. Le **temps de latence** est augmenté pour tous les groupes par rapport au contrôle, mais seulement la latence du tamoxifène (+46 %) et celle de l'association daïdzéine/tamoxifène (+62 %) sont significatives.

Ces résultats suggèrent que l'effet chémoprotecteur du soja pourrait être dû à la daïdzéine plutôt qu'à la g $\acute{e}$ nistéine.

Cette hypothèse est cependant remise en question dans l'étude de Guha *et al.* (37). En effet, parmi les femmes traitées par tamoxifène, nous retrouvons une diminution suggestive, mais non significative, du risque de récurrence avec une augmentation des consommations de g $\acute{e}$ nistéine et de daïdzéine. La diminution du risque de récurrence est cependant significative pour des doses augmentées de glycitétine.

### 3. Lignanes et thérapies hormonales

En 2010, Sagar *et al.* (54) se sont penchés sur l'effet de la **graine de lin** sur le tamoxifène. Plus particulièrement, ils ont recherché quel composant de la graine (huile ou SDG) exercerait ces effets sur le tamoxifène. Pour ce faire, des cellules MCF-7 ont été injectées chez des souris ovariectomisées et athymiques. Les souris ont été randomisées dans différents groupes et traitées pendant 8 semaines par du tamoxifène. Pendant les 7 premières semaines, la croissance des cellules MCF-7 est soutenue par une stimulation estrogénique.

Les groupes sont décrits ci-dessous :

- Groupe 1 : régime alimentaire contrôlé de base
- Groupe 2 : supplémentation d'1 g/kg de **SDG**
- Groupe 3 : supplémentation de 38,5 g/kg d'**huile de graine de lin**
- Groupe 4 : supplémentation d'1 g/kg de **SDG** et de 38,5 g/kg d'**huile de graine de lin**

Après les 8 semaines de traitement par tamoxifène, la taille moyenne des tumeurs a régressé pour tous les groupes, avec un effet plus important lorsque le tamoxifène est associé à au moins un composant de la graine de lin (-24 % pour le groupe 2, -42 % pour le groupe 4 et -44 % pour le groupe 3, contre -18 % pour le groupe 1). Cette diminution de la taille des tumeurs s'explique par une **diminution de la prolifération cellulaire** (-29 % pour le groupe 2, -35 % pour le groupe 3 et -25 % pour le groupe 4) ainsi qu'une **augmentation de l'apoptose** (+29 % pour le groupe 2, +76 % pour le groupe 3 et +28 % pour le groupe 4). Ces résultats sont confirmés par une diminution de l'expression des gènes de prolifération cellulaire ainsi que de marqueurs de croissance cellulaire. Cette baisse d'expression est plus importante pour la combinaison du tamoxifène et de l'huile de graine de lin que pour la combinaison du tamoxifène et du SDG. Cependant, les effets restent similaires lorsque les deux composants de la graine sont associés au tamoxifène.

Ainsi, *in vivo*, dans un contexte de ménopause, l'huile de graine de lin et le SDG ont tous deux contribué à améliorer les effets du tamoxifène. Cependant, l'huile est le composant de la graine ayant exercé la meilleure synergie.

Afin de vérifier l'influence du statut ménopausal sur les effets de la graine de lin sur le tamoxifène, Thompson *et al.* (55) ont mis en place plusieurs expériences *in vivo* en injectant des cellules MCF-7 et des implants estrogéniques chez des souris ovariectomisées. Les détails des expériences sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6: Détails de l'étude de Thompson et al. (55)

	<b>OBJECTIF 1</b> Déterminer les effets de la graine de lin et du tamoxifène sur des cellules ER+ avec de <b>faibles</b> niveaux circulants d'estrogènes.	<b>OBJECTIF 2</b> Déterminer les effets de la graine de lin et du tamoxifène sur des cellules ER+ avec de <b>hauts</b> niveaux circulants d'estrogènes.	<b>OBJECTIF 3</b> Déterminer si les effets retrouvés avec de hauts niveaux circulants d'estrogènes sont <b>dose-dépendants</b> .
<i>Détails de l'étude</i>	<p><u>Semaine 7</u> : division des souris en 5 groupes en fonction de la taille des tumeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe <b>+E2</b> : implant estrogénique conservé</li> <li>• Groupe <b>-E2</b> : implant estrogénique enlevé + régime alimentaire contrôlé de base</li> <li>• Groupe <b>10F</b> : implant estrogénique enlevé + régime alimentaire à base de 10 % de graines de lin</li> <li>• Groupe <b>TAM</b> : implant estrogénique enlevé + régime alimentaire contrôlé de base + implant tamoxifène (5 mg)</li> <li>• Groupe <b>10F+TAM</b> : implant estrogénique enlevé + régime alimentaire à base de 10 % de graines de lin + implant tamoxifène (5 mg)</li> </ul>	<p><u>Semaine 7</u> : division des souris en 5 groupes en fonction de la taille des tumeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe <b>-E2</b> : implant estrogénique enlevé</li> <li>• Groupe <b>+E2</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire contrôlé de base</li> <li>• Groupe <b>10F</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire à base de 10 % de graines de lin</li> <li>• Groupe <b>TAM</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire contrôlé de base + implant tamoxifène (5 mg)</li> <li>• Groupe <b>10F+TAM</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire à base de 10 % de graines de lin + implant tamoxifène (5 mg)</li> </ul>	<p>Le protocole et les groupes sont identiques à l'objectif 2, avec 2 groupes en plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe <b>5F</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire à base de 5 % de graines de lin</li> <li>• Groupe <b>5F+TAM</b> : implant estrogénique conservé + régime alimentaire à base de 5 % de graines de lin + implant tamoxifène (5 mg)</li> </ul>

Les résultats de l'étude sont décrits ci-dessous selon les objectifs :

- **Objectif 1** : La taille des tumeurs du groupe **TAM** régresse initialement ; cependant, un début de résistance des cellules aux effets du tamoxifène est observé après 3 semaines de traitement. Les tumeurs du groupe **10F** sont de taille similaire à celles du groupe **-E2**. En ce qui concerne le groupe **10F+TAM**, bien que la taille des tumeurs soit supérieure à celle des groupes **10F** et **-E2**, nous n'observons pas de phénomène de résistance des cellules **10F+TAM** aux effets du tamoxifène. Lorsque les résultats de palpation des tumeurs sont comparés à la mesure de la prolifération cellulaire (index Ki67), des résultats similaires sont obtenus. La mesure de la prolifération cellulaire par ordre croissant en fonction des groupes est la suivante :  $-E2 < 10F < 10F+TAM < TAM < +E2$ . Ces résultats sont en adéquation avec l'étude de l'apoptose des cellules.

**En conclusion**, en présence de faibles niveaux circulants d'estrogènes, la graine de lin exerce des effets de réduction de la prolifération des cellules ER+ en lien avec l'augmentation de l'apoptose. La graine de lin a tendance à optimiser les effets du tamoxifène plutôt qu'à les antagoniser.

- **Objectif 2** : La taille, le volume et le poids des tumeurs de tous les groupes ont significativement diminué dans tous les groupes par rapport au groupe **+E2**. L'effet inhibiteur le plus marqué résulte de l'association **10F+TAM**, suivie du tamoxifène seul (**TAM**), puis de la supplémentation par graine de lin (**10F**). Cette association du lin et du tamoxifène est significativement plus efficace que la graine de lin seule, mais pas significativement meilleure que le tamoxifène seul. Concernant la prolifération cellulaire, tous les groupes présentent un indice de prolifération plus faible que celui du groupe **+E2** ; cependant, aucune différence significative n'est observée entre les groupes **TAM** et **10F**. L'association **10F+TAM** entraîne une baisse significative de la prolifération cellulaire.

**En conclusion**, dans un contexte de niveaux élevés d'estrogènes circulants, la graine de lin et le tamoxifène exercent un effet plus marqué sur la régression de la taille des tumeurs et sur la prolifération lorsqu'ils sont utilisés en combinaison, par rapport à leur utilisation isolée.

- **Objectif 3** : A des taux élevés d'estrogènes circulants mimant un état de pré-ménopause, les auteurs retrouvent un effet inhibiteur dose-dépendant de la graine

de lin sur la croissance tumorale ainsi que des effets significativement plus importants lorsque la graine de lin et le tamoxifène sont utilisés en association, en comparaison à une utilisation séparée des composants.

**Au total**, l'étude de Thompson *et al.* démontre les effets inhibiteurs de la graine de lin sur la croissance des cellules MCF-7 en présence de concentrations élevées ou faibles d'estrogènes circulants. De plus, la graine de lin renforce les effets du tamoxifène plutôt que de les antagoniser et pourrait diminuer la résistance des cellules lors d'un traitement à long terme.

## DISCUSSION

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances actuelles concernant la sécurité d'emploi des isoflavones et des lignanes chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein.

Nous avons pu mettre en évidence les **changements fréquents** pouvant survenir dans **l'alimentation** et le **mode de vie** des patientes **dans les suites d'un cancer**, avec notamment une tendance à l'augmentation de la consommation de compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes. Ces données sont en contradiction avec les recommandations émises par l'AFFSA en 2005, incitant à une précaution d'emploi de consommation de phytoœstrogènes après un cancer du sein.

A propos des **isoflavones**, nous observons une amélioration du pronostic (mortalité et risque de récurrence) des patientes consommant **plus de 15 mg** d'isoflavones par jour. Bien que ces doses soient difficilement atteignables via l'alimentation pour la population française, la prise de compléments alimentaires contenant des isoflavones permet d'atteindre très largement ces apports.

Ces effets semblent **influencés par le statut ménopausal** des patientes, avec un risque de récurrence plus faible chez les femmes ménopausées. Parmi les travaux étudiés, aucune étude n'a montré d'association positive uniquement chez la femme en pré-ménopause. Cela serait dû à l'inhibition de la production locale d'estrogènes par les isoflavones. Ces effets sont donc difficiles à prévoir.

Cependant, si les isoflavones semblent exercer des effets antagonistes et agonistes en fonction de l'environnement estrogénique de la femme, l'influence du statut ménopausal ne doit pas être extrapolée sans précaution. En effet, au vu de l'âge médian des patientes au moment du diagnostic de cancer du sein, la très grande majorité des participantes incluses dans les études sont ménopausées.

Concernant l'influence du **statut hormone-récepteur**, seule l'étude de Nechuta *et al.* (39) retrouve des effets supérieurs chez les femmes ER-. L'une des pistes envisagées afin d'expliquer cette différence réside dans le fait que les femmes atteintes d'un cancer de statut ER- ont généralement un pronostic moins favorable que les femmes avec un cancer ER+. L'association entre le pronostic et la consommation d'isoflavones serait ainsi plus marquée dans cette population. Cependant, les femmes ER+ sont très

souvent traitées par tamoxifène ; il est ainsi difficile d'établir si l'effet des isoflavones résulte de l'un ou de l'autre.

A propos des **lignanes**, les études menées sur des humains se font plus rares, il est donc nécessaire d'interpréter les résultats avec précaution. Cependant, ce qui semble se dégager des travaux est une **tendance à la baisse de la mortalité** en cas de consommation accrue de lignanes. Les résultats ne sont pas significatifs et nous ne retrouvons pas d'association claire dans les études cliniques. *In vitro*, cependant, l'entérolactone démontre des effets positifs, dose-dépendants, sur **l'inhibition de la croissance cellulaire ainsi que sur la migration des cellules tumorales**. Ces résultats sont plus importants pour des concentrations d'ENL supérieures à 400  $\mu\text{M}$  (soit **0,4 mg**). Pour rappel, en France, la consommation moyenne de lignanes avoisine 0,2 mg par jour.

Concernant l'association des phytoœstrogènes avec les **thérapies hormonales**, nous avons vu que **la génistéine semble diminuer l'efficacité du tamoxifène** dans les cellules présentant un **ratio ER $\alpha$ /ER $\beta$  élevé**, via un mécanisme impliquant une diminution de la production d'espèces réactives de l'oxygène. A l'inverse, la **génistéine** exercerait un **effet positif sur l'efficacité antitumorale du tamoxifène** dans les cellules avec un **faible ratio ER $\alpha$ /ER $\beta$** . Dans les cellules surexprimant ER $\beta$ , l'impact de la génistéine est moindre ; cependant, cela pourrait être dû à la présence d'estradiol dans le milieu de culture des cellules, qui exercerait un effet indépendamment de l'ajout de génistéine (52). Ainsi, un apport alimentaire en génistéine annulerait l'effet protecteur du tamoxifène, soulevant des inquiétudes quant à la consommation ou à la supplémentation en isoflavones en association avec un traitement par tamoxifène. *In vivo*, la **daïdzéine associée au tamoxifène exerce des effets supérieurs à ceux du tamoxifène seul**.

L'effet chémopréventif du soja serait ainsi lié à la daïdzéine plutôt qu'à la génistéine. Cependant, la daïdzéine peut être métabolisée en **S-equol**, et il n'est donc pas exclu que l'effet soit dû au métabolite plutôt qu'à la daïdzéine elle-même. Les effets de la daïdzéine seraient ainsi conditionnés par la variabilité inter-individuelle de son métabolisme.

Les effets des **lignanes** sur le tamoxifène semblent davantage liés à **l'huile de graine** de lin plutôt qu'au SDG. En effet, bien que les deux exercent des effets d'apoptose et d'inhibition de la prolifération cellulaire, **le tamoxifène paraît plus efficace lorsqu'il**

**est associé à l'huile de graine de lin.** Ces résultats sont encourageants et, s'ils sont confirmés à l'avenir chez les patientes, la consommation de graines de lin en association avec le tamoxifène pourrait contribuer à la réduction de la résistance des cellules tumorales après une prise prolongée de tamoxifène.

Les résultats établis précédemment doivent également être **interprétés en tenant compte des éléments suivants** :

- Il est important de garder en tête que **les habitudes alimentaires sont intriquées avec le mode de vie.** Ainsi, dans les études décrites précédemment, les patientes appartenant aux groupes ayant les apports les plus élevés en phytoœstrogènes sont également celles ayant un apport élevé en légumes, en fibres et en poisson et un faible apport de viande rouge. De même, ces patientes ont le plus souvent un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, sont non-fumeuses, ont un niveau d'éducation plus élevé et exercent une activité physique régulière. Les effets de la consommation de phytoœstrogènes pourraient ainsi être le reflet d'un mode de vie associé, ou non, à des facteurs de risque de mortalité et de récurrence, et non un marqueur de cause à effet.

Cependant, après ajustement de ces paramètres chez ces patientes considérées comme ayant un mode de vie « sain » (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, non fumeuses et avec une activité physique régulière), une association inverse significative est tout de même retrouvée entre les apports élevés en entérolactone et le risque de mortalité (42).

- Parmi les **facteurs de variabilité** à considérer, l'inter-individualité relative à la **flore intestinale** est un élément essentiel à intégrer, tant pour les isoflavones que pour les lignanes. Plus particulièrement, l'étude de Seibold *et al.* (42) se base sur une mesure unique des concentrations d'entérolactone. Bien qu'il soit précisé dans cette étude que les concentrations d'entérolactone sont considérées comme étant stables sur une période de 2 ans, cela peut ne pas être représentatif d'une exposition à long terme, en raison des fréquentes variabilités de la flore intestinale. En effet, les **changements d'alimentation**, la mise en place de **suppléments** initiés à la suite d'un diagnostic de cancer ou de symptômes de ménopause, ainsi que la prise **d'antibiotiques**, sont autant d'exemples de facteurs susceptibles d'induire des modifications de la flore digestive.

- Un autre point d'attention est la temporalité d'exposition aux phytoœstrogènes. Les femmes asiatiques sont, par leur alimentation, exposées à des concentrations circulantes élevées d'estrogènes de façon plus **précoce** que les femmes occidentales. Les effets des phytoœstrogènes sur les femmes asiatiques doivent ainsi être transposés avec une grande précaution auprès de populations non asiatiques.
- Enfin, dans ces études, la méthode principale de recueil d'informations sur la consommation en phytoœstrogène des patientes, à savoir le questionnaire, demeure un **outil biaisé** en raison de sa subjectivité et des biais cognitifs des patients. De même, des erreurs liées à la **non-exhaustivité** des tables de composition des aliments ne peuvent être exclues.

**Parmi les points positifs** des travaux répertoriés dans cette thèse, nous pouvons notamment mentionner la taille importante des échantillons utilisés dans les études cliniques, ainsi que l'inclusion de populations d'origines ethniques différentes. Les études incluses sont, en grande majorité, des études de cohortes dont la fiabilité repose sur une méthodologie rigoureuse, permettant d'exclure au maximum les biais d'interprétation des résultats. Ces travaux permettent, d'après la gradation de l'HAS (Haute Autorité de Santé), de fournir un niveau de preuve scientifique du grade de la présomption scientifique (56). De plus, le suivi à long terme des patientes permet d'évaluer avec une plus grande certitude les effets des phytoœstrogènes sur les survivantes d'un cancer du sein.

Il s'agit maintenant de discuter de la **position du pharmacien d'officine** sur ce sujet. Dans le rapport de 2005, l'AFFSA indique à propos des aliments et compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes que « *L'étiquetage doit préciser la teneur en phyto-estrogènes, exprimée en équivalents aglycone* » et qu'une « *contre-indication devrait être mentionnée concernant l'utilisation de ces compléments pour une exposition in utero, et la présence de cancers hormonodépendants* » (6).

Cependant, chez les femmes ayant un antécédent de cancer hormonodépendant, la supplémentation en phytoœstrogènes n'est pas contre-indiquée, mais seulement non recommandée. De ce fait, le pharmacien doit évaluer chaque demande au cas par cas. Cette évaluation repose, d'une part, sur une appréciation précise du contexte de la demande et du rapport bénéfice/risque envisagé, et, d'autre part, sur le choix

d'engager, ou non, sa responsabilité professionnelle. En cas de refus, le pharmacien doit motiver sa décision et informer la patiente des risques encourus.

Evidemment, de par sa méthodologie, cette thèse n'a pas pour vocation de dresser un portrait exhaustif de l'état des lieux des connaissances à ce sujet.

Ce travail pourrait être complété par un travail de recherche approfondi tel qu'une revue systématique de la littérature.

Par ailleurs, lors de la réalisation de cette thèse, l'une des approches envisagées consistait en un travail mené en collaboration avec le dispositif de nutrivigilance de l'ANSES, notamment par l'accès aux cas enregistrés de cancers du sein hormonodépendants en lien avec les phytoœstrogènes et leur étude. Bien que cette piste n'ait pas pu être poursuivie, elle constituerait un axe de développement intéressant.

## CONCLUSION

Le cancer du sein est une pathologie complexe et multifactorielle, dont la physiopathologie repose sur des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, l'alimentation constitue un élément essentiel, intégré dans la stratégie de prévention primaire de la maladie. Le régime alimentaire fait également partie intégrante de la gestion des risques de récurrence, avec notamment la recommandation d'éviction des phytoœstrogènes après un cancer du sein, émise en 2005 par l'AFFSA.

Les travaux de recherche récents analysés dans le cadre de cette thèse ne mettent pas en évidence d'effets indésirables significatifs liés à la consommation de soja sur le risque de récurrence ou de mortalité des patientes. Les données accumulées ces dernières années suggèrent même un effet bénéfique de doses élevées de phytoœstrogènes, en particulier des isoflavones et des lignanes, sur le pronostic et la mortalité des femmes ayant un antécédent de cancer du sein hormonodépendant. Ces doses sont, en moyenne, largement supérieures à celles retrouvées dans l'alimentation des femmes françaises. Cependant, dans un contexte d'intérêt croissant pour les alternatives « naturelles » aux traitements médicamenteux, appuyé par la facilité d'accès aux produits de supplémentation, les compléments alimentaires à base de phytoœstrogènes sont, eux aussi, une source d'apport à considérer. La question de la sécurité de l'association des phytoœstrogènes avec les thérapies hormonales indiquées pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein reste en suspens, notamment en raison des effets divergents de ces associations en fonction des cellules et de la forte variabilité interindividuelle.

Bien que les résultats apparaissent encourageants, ces observations nécessitent d'être confirmées par des études de plus grande ampleur, avec un contrôle précis de la consommation de phytoœstrogènes, et ne se substituent pas aux recommandations actuelles.

**I. Sécurité d'emploi des isoflavones**

**Soy Food Intake and Breast Cancer Survival**

Xiao Ou Shu, MD, Ph.D.<sup>1</sup>, Ying Zheng, MD, M.Sc<sup>2</sup>, Hui Cai, MD, Ph.D<sup>1</sup>, Kai Gu, MD<sup>1</sup>, Zhi Chen, MD, Ph.D<sup>1</sup>, Wei Zheng, MD, Ph.D<sup>1</sup>, and Wei Lu, MD, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Epidemiology, Department of Medicine, Vanderbilt Epidemiology Center and Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center, 2525 West End Avenue, Suite 600, Nashville, TN 37203, USA

<sup>2</sup>Shanghai Institute of Preventive Medicine, 1380 Zhong Shan Road (W), Shanghai, 200336, China

**Abstract**

**Context**—Soy foods are rich in isoflavones, a major group of phytoestrogens that have been hypothesized to reduce the risk of breast cancer. However, the estrogen-like effect of isoflavones and the potential interaction between isoflavones and tamoxifen have led to concern about soy food consumption among breast cancer patients.

**Objective**—To evaluate the association of soy food intake after diagnosis of breast cancer with total mortality and cancer recurrence.

**Design, Setting, and Participants**—The Shanghai Breast Cancer Survival Study, a large, population-based cohort study of 5,042 female breast cancer survivors. Study participants were recruited between March 2002 and April 2006 and followed through June 2009. Information on cancer diagnosis and treatment, lifestyle exposures after cancer diagnosis, and disease progression was collected at approximately 6 months after cancer diagnosis and was reassessed at three follow-up interviews conducted at 18, 36, and 60 months after diagnosis. Annual record linkage with the Shanghai Vital Statistics Registry database was carried out to obtain survival information for participants who were lost to follow-up. Medical charts were reviewed to verify disease and treatment information.

**Main Outcome Measures**—Any death and recurrence or breast cancer-related death. Cox regression analysis was carried out with adjustment for known clinical predictors and other lifestyle factors. Soy food intake was treated as a time-dependent variable.

**Results**—During the median follow-up of 3.9 years (range: 0.5-6.2), 444 deaths and 534 recurrences or breast cancer-related deaths were documented in 5,033 surgically-treated breast cancer patients. Soy food intake, as measured either by soy protein or soy isoflavone intake, was inversely associated with mortality and recurrence. The hazard ratio (HR) associated with highest quartile of soy protein intake was 0.67 (95% confidence interval [CI]=0.51-0.88) for total mortality and 0.66 (95% CI=0.52-0.84) for recurrence compared with the lowest quartile of intake. The multivariate adjusted 5-year mortality rates were 13.1% and 9.2% and 5-year recurrence rates were 13.0% and 8.9%,

*Shu et al. (36)*

# Soy Isoflavones and Risk of Cancer Recurrence in a Cohort of Breast Cancer Survivors: Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study

Neela Guha, MPH<sup>1,2</sup>, Marilyn L. Kwan, PhD<sup>3</sup>, Charles P. Quesenberry Jr., PhD<sup>3</sup>, Erin K. Weltzien, BA<sup>3</sup>, Adrienne L. Castillo, MS<sup>3</sup>, and Bette J. Caan, DrPH<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, University of California, Berkeley, California

<sup>2</sup>International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 150 cours Albert Thomas, 69008 Lyon, France; guhan@iarc.fr; Telephone: +33 4 72 73 8367, Fax: +33 4 72 73 83 19

<sup>3</sup>Kaiser Permanente Division of Research, 2000 Broadway Street, Oakland, California 94612; bette.caan@kp.org, Telephone: 001-510-891-3719, Fax: 001-510-891-3836

## Abstract

**Purpose**—Soy isoflavones, structurally similar to endogenous estrogens, may affect breast cancer through both hormonally-mediated and non-hormonally related mechanisms. Although the effects of soy are not well understood, some breast cancer survivors increase their soy intake post-diagnosis in attempt to improve their prognosis. Therefore, we examined the role of soy isoflavone intake and the risk of breast cancer recurrence by hormone receptor status, menopausal status, and tamoxifen therapy.

**Materials and methods**—A cohort of 1954 female breast cancer survivors, diagnosed during 1997–2000, was prospective followed for 6.31 years and 282 breast cancer recurrences were ascertained. Isoflavone intake was assessed by mailing modified Block and supplemental soy food frequency questionnaires to participants, on average 23 months post-diagnosis. Risk of breast cancer recurrence, measured by hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI), was estimated using multivariable delayed-entry Cox proportional hazards models.

**Results**—Suggestive trends for a reduced risk of cancer recurrence were observed with increasing quintiles of daidzein and glycerin intake compared to no intake among postmenopausal women ( $P$  for trend:  $P = .08$  for daidzein,  $P = .06$  for glycerin) and among tamoxifen users ( $P = .10$  for daidzein,  $P = .05$  for glycerin). Among postmenopausal women treated with tamoxifen, there was an approximately 60% reduction in breast cancer recurrence comparing the highest to the lowest daidzein intakes ( $>1453$  micrograms ( $\mu\text{g}$ )/day versus  $< 7.7$   $\mu\text{g}/\text{day}$ ) (HR, 0.48; 95% CI, 0.21–0.79,  $P = .008$ ).

**Conclusion**—Soy isoflavones consumed at levels comparable to those in Asian populations may reduce the risk of cancer recurrence in women receiving tamoxifen therapy and moreover, appears not to interfere with tamoxifen efficacy. Further confirmation is required in other large prospective studies before recommendations regarding soy intake can be issued to breast cancer survivors.

Guha *et al.* (37)

# Soy Food Consumption and Breast Cancer Prognosis

Bette J. Caan<sup>1</sup>, Loki Natarajan<sup>2</sup>, Barbara Parker<sup>2</sup>, Ellen B. Gold<sup>3</sup>, Cynthia Thomson<sup>4</sup>, Vicky Newman<sup>2</sup>, Cheryl L. Rock<sup>2</sup>, Minya Pu<sup>2</sup>, Wael Al-Delaimy<sup>2</sup>, John P Pierce<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, CA

<sup>2</sup>Moore's Cancer Center, University of California, San Diego, La Jolla, CA

<sup>3</sup>Department of Public Health Sciences, UC Davis School of Medicine, Davis, CA

<sup>4</sup>Department of Nutritional Sciences, Arizona Cancer Center, University of Arizona, Tucson, AZ

## Abstract

**Background**—Contrary to earlier clinical studies suggesting soy may promote breast tumor growth, two recent studies demonstrate that soy-containing foods are not adversely related to breast cancer prognosis. Using data from the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) study, we examined the effect of soy intake on breast cancer prognosis.

**Methods**—3088 breast cancer survivors, diagnosed between 1991 and 2000 with early stage breast cancer and participating in WHEL were followed for a median of 7.3 years. Isoflavone intakes were measured post-diagnosis using a food frequency questionnaire (FFQ). Women self-reported new outcome events semi-annually which were then verified by medical records and/or death certificates. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) representing the association between either a second breast cancer event or death and soy intake were computed, adjusting for study group and other covariates using the delayed entry Cox proportional hazards model.

**Results**—As isoflavone intake increased, risk of death decreased (p for trend=0.02). Women at the highest levels of isoflavone intake (>16.3 mg isoflavones) - had a non-significant 54% reduction in risk of death.

**Conclusions**—Our study is the third epidemiological study to report no adverse effects of soy foods on breast cancer prognosis.

**Impact**—These studies, taken together, which vary in ethnic composition (two from the US and one from China) and by level and type of soy consumption, provide the necessary epidemiological evidence that clinicians no longer need to advise against soy consumption for women diagnosed with breast cancer.

Caan *et al.* (38)

# Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women<sup>1-3</sup>

Sarah J Nechuta, Bette J Caan, Wendy Y Chen, Wei Lu, Zhi Chen, Marilyn L Kwan, Shirley W Flatt, Ying Zheng, Wei Zheng, John P Pierce, and Xiao Ou Shu

## ABSTRACT

**Background:** Soy isoflavones have antiestrogenic and anticancer properties but also possess estrogen-like properties, which has raised concern about soy food consumption among breast cancer survivors.

**Objective:** We prospectively evaluated the association between postdiagnosis soy food consumption and breast cancer outcomes among US and Chinese women by using data from the After Breast Cancer Pooling Project.

**Design:** The analysis included 9514 breast cancer survivors with a diagnosis of invasive breast cancer between 1991 and 2006 from 2 US cohorts and 1 Chinese cohort. Soy isoflavone intake (mg/d) was measured with validated food-frequency questionnaires. HRs and 95% CIs were estimated by using delayed-entry Cox regression models, adjusted for sociodemographic, clinical, and lifestyle factors.

**Results:** After a mean follow-up of 7.4 y, we identified 1171 total deaths (881 from breast cancer) and 1348 recurrences. Despite large differences in soy isoflavone intake by country, isoflavone consumption was inversely associated with recurrence among both US and Chinese women, regardless of whether data were analyzed separately by country or combined. No heterogeneity was observed. In the pooled analysis, consumption of  $\geq 10$  mg isoflavones/d was associated with a nonsignificant reduced risk of all-cause (HR: 0.87; 95% CI: 0.70, 1.10) and breast cancer-specific (HR: 0.83; 95% CI: 0.64, 1.07) mortality and a statistically significant reduced risk of recurrence (HR: 0.75; 95% CI: 0.61, 0.92).

**Conclusion:** In this large study of combined data on US and Chinese women, postdiagnosis soy food consumption of  $\geq 10$  mg isoflavones/d was associated with a nonsignificant reduced risk of breast cancer-specific mortality and a statistically significant reduced risk of recurrence. One of the studies included in the After Breast Cancer Pooling Project, the Women's Healthy Eating & Living Study, was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) as NCT00003787. *Am J Clin Nutr* 2012;96:123-32.

## INTRODUCTION

Soy constituents may possess antiestrogenic and other anticancer properties (1-3). In addition, soy food consumption has been associated with a lower risk of developing breast cancer (4-6). However, soy isoflavones also may have estrogen-like properties, including the ability to bind to estrogen receptors (ERs)<sup>4</sup> in the breast and stimulate cellular proliferation (7, 8).

Furthermore, experimental studies suggest that soy isoflavones may interact with tamoxifen therapy (2), with some studies showing a potential benefit of combined dietary isoflavone intake and tamoxifen therapy use on the inhibition of breast tumor growth (9, 10), whereas other studies have reported a reduction in the anticancer effects of tamoxifen on breast tissue (11, 12). These data have raised concern regarding soy food consumption among breast cancer survivors (2, 8, 13).

Epidemiologic data on the association of postdiagnosis soy food consumption with breast cancer outcomes are sparse. Three reports to date [2 from the United States (14, 15) and 1 from China (16)] suggest that postdiagnosis soy food intake may improve prognosis among breast cancer survivors. Most women in the US studies did not consume soy food daily (only 10% consumed  $\geq 10$  mg isoflavones/d). In contrast, most Chinese women consumed soy food daily (90% consumed  $\geq 10$  mg isoflavones/d). These substantial differences in soy consumption prevented a direct comparison and thus a general recommen-

<sup>1</sup> From the Division of Epidemiology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN (SJN, ZC, WZ, and XOS); the Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, CA (BJC and MLK); Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (WYC); the Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA (WYC); the Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai, China (WL and YZ); and the Cancer Prevention and Control Program, Moores UCSD Cancer Center, University of California, San Diego, CA (SWF and JPP).

<sup>2</sup> Supported by the National Cancer Institute, NIH (grant 3R01 CA118229-03S1). The parent grants for each individual cohort included in the After Breast Cancer Pooling Project are as follows: Shanghai Breast Cancer Survival Study (Department of Defense, DAMD 17-02-1-0607); National Cancer Institute, R01 CA118229; Women's Healthy Eating & Living Study (Susan G. Komen Foundation, KG100988), and LACE (National Cancer Institute, R01 CA129059).

<sup>3</sup> Address correspondence to XO Shu, Vanderbilt Epidemiology Center, Vanderbilt University Medical Center, 2525 West End Avenue, Suite 600, IMPH, Nashville, TN 37203-1738. E-mail: [xiao-ou.shu@vanderbilt.edu](mailto:xiao-ou.shu@vanderbilt.edu).

<sup>4</sup> Abbreviations used: ABCPP, After Breast Cancer Pooling Project; ER, estrogen receptor; FFQ, food-frequency questionnaire; LACE, Life After Cancer Epidemiology; PR, progesterone receptor; SBCSS, Shanghai Breast Cancer Survival Study; WHEL, Women's Healthy Eating & Living.

Received January 29, 2012. Accepted for publication April 3, 2012.

First published online May 30, 2012; doi: 10.3945/ajcn.112.035972.

# Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy

Xinmei Kang MD PhD, Qingyuan Zhang MD PhD, Shuhuai Wang MD, Xu Huang MD, Shi Jin MD

Previously published at [www.cmaj.ca](http://www.cmaj.ca)

## ABSTRACT

**Background:** The intake of soy isoflavones among women with breast cancer has become a public health concern, because these compounds have weak estrogenic effects. There is little clinical evidence about their safety for patients with breast cancer who are receiving adjuvant endocrine therapy.

**Methods:** For patients who underwent surgery for breast cancer between August 2002 and July 2003 and who were receiving adjuvant endocrine therapy, we examined associations between dietary intake of soy isoflavones and recurrence of breast cancer and death. We measured dietary intake of soy isoflavones at baseline using a validated food frequency questionnaire. We estimated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) by means of multivariable Cox proportional hazards regression models. We further stratified the analyses by hormonal receptor status and endocrine therapy.

**Results:** The median follow-up period for the 524 patients in this study was 5.1 years. Among premenopausal patients, the overall death rate (30.6%) was not related to intake of soy isoflavones (HR = 1.05, 95% CI 0.78–1.71 for the highest quartile [ $> 42.3$  mg/day] v. the lowest quartile [ $< 15.2$  mg/day],  $p$  for trend = 0.87). Relative to postmenopausal patients in the lowest quartile of soy isoflavone intake, the risk of recurrence for postmenopausal patients in the highest quartile was significantly lower (HR = 0.67, 95% CI 0.54–0.85,  $p$  for trend = 0.02). Inverse associations were observed in patients with estrogen and progesterone receptor positive disease and those receiving anastrozole therapy.

**Interpretation:** High dietary intake of soy isoflavones was associated with lower risk of recurrence among postmenopausal patients with breast cancer positive for estrogen and progesterone receptor and those who were receiving anastrozole as endocrine therapy.

A variety of health benefits in terms of cancer and cardiovascular disease have been attributed to the consumption of soy foods, primarily because of soy isoflavones.<sup>1</sup> Three primary isoflavones account for virtually all of the isoflavones in soy beans: genistein (about 50%), daidzein (about 40%) and glycitein (about 10%). The chemical structure of soy isoflavones is similar to that of estrogens. The isoflavones are therefore considered to be possible select-

ive estrogen receptor modulators, which may bind to estrogen receptors and selectively stimulate or inhibit estrogen-like action in various tissues.<sup>2</sup> Given that soy-based foods are now more frequently consumed than was previously the case, both as an alternative approach to treating the symptoms of menopause and for promoting cardiovascular health,<sup>3,4</sup> concerns have arisen about the intake of these compounds by patients with hormone-sensitive breast cancer, in whom tumour growth depends largely on estrogen. Tamoxifen and anastrozole are commonly used as adjuvant endocrine therapy for hormone-sensitive breast cancer, and these drugs are effective in preventing recurrence and prolonging survival.<sup>5,6</sup> In some experimental studies the inhibitory effects of tamoxifen on growth of implanted mammary tumours were negated by dietary administration of soy isoflavones,<sup>7,8</sup> but in other rodent cancer models, soy food appeared to enhance the beneficial effects of tamoxifen.<sup>9</sup> Little is known about the potential effects of consuming soy isoflavones for patients with breast cancer who are receiving adjuvant endocrine therapy. We used data for a cohort of postoperative patients with breast cancer who were receiving adjuvant endocrine therapy to examine the relation between intake of soy isoflavones and recurrence of breast cancer and death.

## Methods

### Study participants

From August 2002 to July 2003, we recruited women with a diagnosis of early or local advanced breast cancer who were receiving adjuvant endocrine therapy after surgery at the Cancer Hospital of Harbin Medical University in Harbin, China. We identified potentially eligible patients by reviewing the hospital's pathological diagnosis records after surgery for breast cancer. The institutional review board of Harbin Medical University provided ethics approval. For each patient, we contacted the attending physician to confirm eligibility, and asked the physician to contact the patient on our behalf. Two pathologists independently confirmed the hormonal receptor status of the tumours by reviewing the results of streptavidin peroxidase immunohistochemical staining. The cut-off for positivity was

From the Departments of Medical Oncology (Kang, Zhang, Huang, Jin) and Pathology (Wang), Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

CMAJ 2010. DOI:10.1503/cmaj.091298

Kang et al. (40)

## II. Sécurité d'emploi des lignanes

### The DietComplyf study: A prospective cohort study of breast cancer survival and phytoestrogen consumption

Ruth Swann<sup>a</sup>, Katherine A. Perkins<sup>a</sup>, Louiza S. Velentzis<sup>b</sup>, Cristian Ciria<sup>c</sup>, Susan J. Dutton<sup>c</sup>, Angela A. Mulligan<sup>d</sup>, Jayne V. Woodside<sup>e</sup>, Marie M. Cantwell<sup>e</sup>, Anthony J. Leathem<sup>f</sup>, Claire E. Robertson<sup>a</sup>, Miriam V. Dwek<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departments of Molecular and Applied Biosciences and Human and Health Sciences, University of Westminster, London, UK

<sup>b</sup> Cancer Research Division, Cancer Council New South Wales, Sydney, Australia

<sup>c</sup> Oxford Clinical Trials Research Unit, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, UK

<sup>d</sup> MRC CNC, Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, University of Cambridge, UK

<sup>e</sup> Centre for Public Health, Queen's University Belfast, UK

<sup>f</sup> Department of Surgery, University College London Medical School, London, UK

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 26 February 2013

Received in revised form 28 March 2013

Accepted 30 March 2013

##### Keywords:

Breast cancer

Isoflavones

Lignans

Phytoestrogens

Recurrence

Survival

#### ABSTRACT

DietComplyf is a multi-centre prospective study designed to investigate associations between phytoestrogens – naturally occurring plant compounds with oestrogenic properties – and other diet and lifestyle factors with breast cancer recurrence and survival. 3159 women with grades I–III breast cancer were recruited 9–15 months post-diagnosis from 56 UK hospitals. Detailed information on clinicopathological, diet, lifestyle and quality of life is collected annually up to 5 years. Biological samples have also been collected as a resource for subsequent evaluation. The characteristics of the patients and associations between pre-diagnosis intake of phytoestrogens (isoflavones and lignans; assessed using the EPIC-Norfolk UK 130 question food frequency questionnaire) and breast cancer (i) risk factors and (ii) prognostic factors are described for 1797 women who had complete data for all covariates and phytoestrogens of interest. Isoflavone intakes were higher in the patients who were younger at diagnosis, in the non-smokers, those who had breast-fed and those who took supplements. Lignan intakes were higher in patients with a higher age at diagnosis, in ex-smokers, those who had breast-fed, who took supplements, had a lower BMI at diagnosis, lower age at menarche and were nulliparous. No significant associations between pre-diagnosis phytoestrogen intake and factors associated with improved breast cancer prognosis were observed. The potential for further exploration of the relationship between phytoestrogens and breast cancer recurrence and survival, and for the establishment of evidence to improve dietary and lifestyle advice offered to patients following breast cancer diagnosis using DietComplyf data is discussed.

Swann *et al.* (41)

### Enterolactone concentrations and prognosis after postmenopausal breast cancer: Assessment of effect modification and meta-analysis

Petra Seibold<sup>1</sup>, Alina Vrieling<sup>1,2</sup>, Theron S. Johnson<sup>1</sup>, Katharina Buck<sup>1</sup>, Sabine Behrens<sup>1</sup>, Rudolf Kaaks<sup>1</sup>, Jakob Linseisen<sup>3</sup>, Nadia Obi<sup>4</sup>, Judith Heinz<sup>4</sup>, Dieter Flesch-Janys<sup>4</sup> and Jenny Chang-Claude<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Cancer Epidemiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

<sup>2</sup> Department for Health Evidence, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

<sup>3</sup> Institute of Epidemiology, German Research Center for Environmental Health, Munich, Germany

<sup>4</sup> Department of Cancer Epidemiology/Clinical Cancer Registry, University Cancer Center Hamburg (UCCH) and Department of Medical Biometrics and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

We previously reported that high concentrations of enterolactone, a lignan metabolite, are associated with lower mortality in 1,140 breast cancer patients from Germany. Using an extended set of 2,182 patients aged 50–74 years at diagnosis (2001–2005) and prospectively followed up until 2009, we investigated whether the association with mortality differs by lifestyle factors and tumor characteristics. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated using multivariable Cox regression. Potential differential effects by tumor characteristics and lifestyle factors were assessed and a meta-analysis of five studies addressing lignan exposure and breast cancer prognosis was performed to summarize evidence. Median enterolactone concentrations were 17.4 ( $\pm 30.5$  standard deviation) and 22.9 nmol L<sup>-1</sup> ( $\pm 44.8$ ), respectively, for 269 deceased and 1,913 patients still alive. High enterolactone concentrations were significantly associated with lower all-cause mortality (per 10 nmol L<sup>-1</sup>: HR 0.94, 95% CI 0.90–0.98), breast cancer-specific mortality (HR 0.94, 0.89–0.99), and distant disease-free survival (HR 0.94, 0.90–0.98). Associations were found for stage 0–IIIA but not for stage IIIB–IV disease ( $p_{\text{het}} = 0.01$ ) and were stronger in patients with BMI <25 kg m<sup>-2</sup> than those with BMI  $\geq 25$  ( $p_{\text{het}} = 0.04$ ). In patients with healthy lifestyle (BMI <25, nonsmoker, physically active), the inverse association with all-cause mortality was still apparent (HR 0.92, 0.85–0.99). The meta-analysis yielded significant associations both for all-cause (HR 0.57, 0.42–0.78) and breast cancer-specific mortality (HR 0.54, 0.39–0.75). Our findings show that high lignan exposure is associated with reduced mortality in breast cancer patients. The inverse association observed in this study cannot be entirely explained by a healthy lifestyle.

Seibold *et al.* (42)

# Pre-diagnostic plasma enterolactone concentrations and breast cancer prognosis among postmenopausal women – The Danish Diet, Cancer and Health cohort

Cecilie Kyrø<sup>a,\*</sup>, Louise Hansen<sup>a</sup>, Kirsten Frederiksen<sup>a</sup>, Natalja P. Nørskov<sup>b</sup>, Knud Erik Bach Knudsen<sup>b</sup>, Anne Kirstine Eriksen<sup>a</sup>, Marianne Holm<sup>a</sup>, Anne Tjønneland<sup>a</sup>, Anja Olsen<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Danish Cancer Society Research Center, Strandboulevarden 49, 2100 Copenhagen, Denmark

<sup>b</sup> Department of Animal Science, Aarhus University, AU-Foulum, Blichers Alle 20, P.O. Box 50, DK-8830 Tjele, Denmark

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 6 September 2017

Accepted 31 October 2017

### Keywords:

Breast neoplasms

Lignans

Mortality

Phytoestrogens

Prospective studies

## SUMMARY

**Background & aims:** High intakes of the phytoestrogen lignans and high blood concentrations of its main biomarker, enterolactone, has been associated with a better breast cancer prognosis. We investigated the association between pre-diagnostic plasma concentrations of enterolactone and breast cancer prognosis (i.e. recurrence, breast cancer-specific mortality and all-cause mortality).

**Methods:** Plasma and data was available from the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Information on treatment and clinical characteristics from registries and clinical databases and both pre-diagnostic and diagnostic plasma measurement of enterolactone on a sub-set. Enterolactone was quantified in plasma using a high-throughput LC–MS/MS method. We followed 1457 breast cancer cases from date of diagnosis and until censoring or end-of-follow-up (median 9 years), during this time 404 died (250 of breast cancer) and 267 experienced recurrence. Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI).








**Results:** Plasma enterolactone were borderline significantly associated with lower breast cancer-specific mortality ( $HR_{\text{doubling}} = 0.93$ , 95% CI: 0.86, 1.00,  $P = 0.0501$ ), but not associated with all-cause mortality ( $HR_{\text{doubling}} = 0.95$ , 95% CI: 0.89, 1.01) and recurrence ( $HR_{\text{doubling}} = 0.96$ , 95% CI: 0.89, 1.04) in the models adjusted for smoking, schooling, BMI, physical activity and use of menopausal hormones. Adjusting further for clinical characteristics and treatment did not change the results considerably. In the sensitivity analyses, an inverse association was found with all-cause and breast cancer-specific mortality for those where blood was collected  $\leq 5$  years before diagnosis.

**Conclusions:** Overall, no clear association was found between pre-diagnostic plasma concentrations of enterolactone and breast cancer prognosis.

© 2017 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

Kyrø *et al.* (43)

## Prognostic associations of circulating phytoestrogens and biomarker changes in long-term survivors of postmenopausal breast cancer

Stefanie Jaskulski<sup>a</sup> , Audrey Y. Jung<sup>a</sup> , Marianne Huebner<sup>b,c</sup> , Gernot Poschet<sup>d</sup>, Rüdiger Hell<sup>d</sup> , Anika Hüsing<sup>a</sup> , Sandra Gonzalez-Maldonado<sup>a</sup>, Sabine Behrens<sup>a</sup>, Nadia Obi<sup>c</sup>, Heiko Becher<sup>c</sup> , and Jenny Chang-Claude<sup>a,e</sup> 

<sup>a</sup>Division of Cancer Epidemiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; <sup>b</sup>Department of Statistics and Probability, Michigan State University, East Lansing, MI, USA; <sup>c</sup>Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>d</sup>Metabolomics Core Technology Platform, Centre for Organismal Studies, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; <sup>e</sup>Cancer Epidemiology Group, University Cancer Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

### ABSTRACT

Lignans are associated with improved postmenopausal breast cancer (BC) survival, but whether these associations, particularly with enterolactone (major lignan metabolite), persist over time is unclear. Little is known about other phytoestrogens on prognosis in long-term survivors. The study examines associations of prognosis with 1) circulating postdiagnosis enterolactone, 2) eight circulating phytoestrogen metabolites, and 3) changes in enterolactone and genistein. In a German cohort of 2,105 postmenopausal BC patients with blood samples collected at recruitment 2002–2005 (baseline) and re-interview in 2009 (follow-up), delay-entry Cox proportional hazards regression was used. Landmark analysis showed that circulating enterolactone (log<sub>2</sub>) associations with 5-year survival changed over time, with strongest hazard ratios of 0.89 (95% CI, 0.80–0.99) at blood draw (BD) and 0.86 (0.77–0.97) at 2 years post-BD for BC mortality, and 0.87 (0.80–0.95) at BD and 0.84 (0.76–0.92) at 3 years post-BD for all-cause mortality, which attenuated thereafter. In long-term survivors, increasing concentrations of genistein (1.17, 1.01–1.36), resveratrol (1.19, 1.02–1.40), and luteolin (1.96, 1.07–3.58) measured in follow-up blood samples were associated with poorer subsequent prognosis. Neither enterolactone at follow-up nor changes in enterolactone/genistein were associated with prognosis. Large long-term longitudinal studies with multiple phytoestrogen measurements are required to understand long-term effects of phytoestrogens after BC.

### ARTICLE HISTORY

Received 26 June 2019  
Accepted 23 September 2019

Jaskulski *et al.* (44)

## Dietary Flaxseed Alters Tumor Biological Markers in Postmenopausal Breast Cancer

Lilian U. Thompson,<sup>1</sup> Jian Min Chen,<sup>1</sup> Tong Li,<sup>2</sup> Kathrin Strasser-Weippl,<sup>2</sup> and Paul E. Goss<sup>3</sup>

**Abstract Purpose:** Flaxseed, the richest source of mammalian lignan precursors, has previously been shown to reduce the growth of tumors in rats. This study examined, in a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, the effects of dietary flaxseed on tumor biological markers and urinary lignan excretion in postmenopausal patients with newly diagnosed breast cancer.  
**Experimental Design:** Patients were randomized to daily intake of either a 25 g flaxseed-containing muffin ( $n = 19$ ) or a control (placebo) muffin ( $n = 13$ ). At the time of diagnosis and again at definitive surgery, tumor tissue was analyzed for the rate of tumor cell proliferation (Ki-67 labeling index, primary end point), apoptosis, c-erbB2 expression, and estrogen and progesterone receptor levels. Twenty-four-hour urine samples were analyzed for lignans, and 3-day diet records were evaluated for macronutrient and caloric intake. Mean treatment times were 39 and 32 days in the placebo and flaxseed groups, respectively.  
**Results:** Reductions in Ki-67 labeling index (34.2%;  $P = 0.001$ ) and in c-erbB2 expression (71.0%;  $P = 0.003$ ) and an increase in apoptosis (30.7%;  $P = 0.007$ ) were observed in the flaxseed, but not in the placebo group. No significant differences in caloric and macronutrient intake were seen between groups and between pre- and posttreatment periods. A significant increase in mean urinary lignan excretion was observed in the flaxseed group (1,300%;  $P < 0.01$ ) compared with placebo controls. The total intake of flaxseed was correlated with changes in c-erbB2 score ( $r = -0.373$ ;  $P = 0.036$ ) and apoptotic index ( $r = 0.495$ ;  $P < 0.004$ ).  
**Conclusion:** Dietary flaxseed has the potential to reduce tumor growth in patients with breast cancer.

Thompson *et al.* (45)

### III. Sécurité d'association avec les thérapies hormonales

## Dietary Genistein Negates the Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in Athymic Mice<sup>1</sup>

Young H. Ju, Daniel R. Doerge, Kimberly F. Allred, Clinton D. Allred, and William G. Helferich<sup>2</sup>

Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois 61801 [Y. H. J., K. F. A., C. D. A., W. G. H.], and National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas 72079 [D. R. D.]

#### Abstract

The use of dietary isoflavone supplements by postmenopausal women with breast cancer is increasing. We investigated interactions between the soy isoflavone, genistein, and an antiestrogen, tamoxifen (TAM), on the growth of estrogen (E)-dependent breast cancer (MCF-7) cells implanted in ovariectomized athymic mice. We hypothesized that weakly estrogenic genistein negate/overwhelm the inhibitory effect of TAM on the growth of E-dependent breast tumors. Six treatment groups were used: control (C); 0.25 mg estradiol (E<sub>2</sub>) implant (E); E<sub>2</sub> implant + 2.5 mg TAM implant (2.5 TE); E<sub>2</sub> implant + 2.5 mg TAM implant + 1000 ppm genistein (2.5 TEG); E<sub>2</sub> implant + 5 mg TAM implant (5 TE), and E<sub>2</sub> implant + 5 mg TAM implant + 1000 ppm genistein (5 TEG). Treatment with TAM (2.5 TE and 5 TE) suppressed E<sub>2</sub>-stimulated MCF-7 tumor growth in ovariectomized athymic mice. Dietary genistein negated/overwhelmed the inhibitory effect of TAM on MCF-7 tumor growth, lowered E<sub>2</sub> level in plasma, and increased expression of E-responsive genes (e.g., pS2, PR, and cyclin D1). Therefore, caution is warranted for postmenopausal women consuming dietary genistein while on TAM therapy for E-responsive breast cancer.

likely that she will be on TAM therapy and may also experience TAM-induced menopausal symptoms. Women may self-medicate with dietary isoflavone supplements to alleviate or reduce the TAM-associated menopausal-like symptoms without the knowledge of their physician.

We have demonstrated previously that genistein, the predominant soy isoflavone, is an E agonist and enhances human breast cancer (MCF-7) cell growth *in vitro* (10<sup>-8</sup>-10<sup>-6</sup> M; Ref. 9) and *in vivo* (250-1000 ppm; Refs. 10, 11). Furthermore, the effective doses produced blood concentrations of total genistein that are relevant to human exposures. The estrogenic action of genistein may negate/overwhelm the beneficial effects of TAM on E-dependent breast tumor growth. This concern needs additional investigation to assess potential beneficial or adverse effects on women with an E-dependent breast cancer. To address this important concern, we used the same preclinical model that was used to characterize the antiestrogenic properties of TAM (12). In the present investigation we evaluated the interaction of dietary genistein and TAM to determine whether genistein could

Ju *et al.* (51)

## The Phytoestrogen Genistein Affects Breast Cancer Cells Treatment Depending on the ER $\alpha$ /ER $\beta$ Ratio

Daniel Gabriel Pons,<sup>1,2</sup> Mercedes Nadal-Serrano,<sup>1,2</sup> Margalida Torrens-Mas,<sup>1,2</sup> Jordi Oliver,<sup>1,2\*</sup> and Pilar Roca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS-IdISPa), Universitat de les Illes Balears, E07122 Palma de Mallorca, Illes Balears, Spain

<sup>2</sup>Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Spain

#### ABSTRACT

Genistein (GEN) is a phytoestrogen found in soybeans. GEN exerts its functions through its interaction with the estrogen receptors (ER), ER $\alpha$  and ER $\beta$ , and we previously reported that the ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio is an important factor to consider in GEN-treated breast cancer cells. The aim of this study was to investigate the effects of GEN in breast cancer cells with different ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio: MCF-7 (high ratio), T47D (low ratio), and MCF-7 overexpressing ER $\beta$  (MCF7 + ER $\beta$ ) treated with cisplatin (CDDP), paclitaxel (PTX) or tamoxifen (TAM). Cell viability, ROS production, autophagy, apoptosis, antioxidant enzymes protein levels, and cell cycle were analyzed. GEN treatment provoked an increase in cell viability in MCF-7 cells and in the antioxidant enzymes protein levels in combination with the cytotoxic agents, decreasing ROS production (CDDP + GEN and TAM + GEN) and autophagy (TAM + GEN) or apoptosis (CDDP + GEN and TAM + GEN). Moreover GEN treatment enhanced the cell cycle S phase entry in CDDP + GEN- and TAM + GEN-treated MCF-7 cells and, in the case of CDDP + GEN, increased the proportion of cells in the G2/M phase and decreased it in the subG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase. Otherwise, in the T47D and MCF7 + ER $\beta$  cells the combination of GEN with cytotoxic treatments did not cause significant changes in these parameters, even TAM + GEN-treated T47D cells showed less cell viability due to an increment in the autophagy. In conclusion, GEN consumption may be counterproductive in those patients receiving anticancer treatment with a high ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio diagnosed breast cancer and it could be harmless or even beneficial in those patients with a lower ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio breast cancer cells. *J. Cell. Biochem.* 117: 218-229, 2016. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Pons *et al.* (52)

# The soy isoflavone daidzein improves the capacity of tamoxifen to prevent mammary tumours<sup>☆</sup>

Andreas I. Constantinou<sup>a,\*,1</sup>, Bethany E.P. White<sup>a,1</sup>, Debra Tonetti<sup>b</sup>, Yanan Yang<sup>c</sup>,  
Wenzhong Liang<sup>c</sup>, Wenkui Li<sup>c</sup>, Richard B. van Breemen<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgical Oncology, University of Illinois at Chicago, 840 South Wood Street, Chicago, IL 60612, USA

<sup>b</sup> Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, 833 South Wood Street, Chicago, IL 60612, USA

<sup>c</sup> Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, University of Illinois at Chicago, 833 South Wood Street, Chicago, IL 60612, USA

Received 29 July 2004; received in revised form 8 November 2004; accepted 7 December 2004

Available online 18 January 2005

## Abstract

The aim of this study was to determine how the efficacy of tamoxifen is affected when combined with soy isoflavones. To address this, female Sprague–Dawley rats were placed on diets supplemented with tamoxifen, genistein, daidzein, or a combination of each isoflavone with tamoxifen; a week later mammary tumours were induced by 7,12 dimethylbenzanthracene. The most effective diet was the tamoxifen/daidzein combination. It reduced tumour multiplicity by 76%, tumour incidence by 35%, tumour burden by over 95%, and increased tumour latency by 62% compared with positive controls. The tamoxifen/daidzein combination diet was in all aspects more effective while the tamoxifen/genistein combination was less effective than the tamoxifen diet. The tamoxifen/daidzein diet significantly decreased 8-oxo-deoxyguanosine levels (an indicator of oxidative DNA damage) in the mammary glands. This study conclusively shows for the first time the combination of daidzein with tamoxifen produces increased protection against mammary carcinogenesis, while the combination of genistein with tamoxifen produces an opposing effect when compared with tamoxifen alone.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Breast cancer; Chemoprevention; Daidzein; DNA damage; DMBA; Equol; Genistein; Isoflavones; Soy; Tamoxifen

Constantinou *et al.* (53)

## Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF-7 tumor growth through estrogen receptor- and growth factor-signaling pathways

Jasdeep Kaur Saggar<sup>1</sup>, Jianmin Chen<sup>1</sup>, Paul Corey<sup>2</sup> and Lilian U. Thompson<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

<sup>2</sup> Dalla Lana School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

This study aimed to elucidate which component of flaxseed, *i.e.* secoisolariciresinol diglucoside (SDG) lignan or flaxseed oil (FO), makes tamoxifen (TAM) more effective in reducing growth of established estrogen receptor positive breast tumors (MCF-7) at low circulating estrogen levels, and potential mechanisms of action. In a 2 × 2 factorial design, ovariectomized athymic mice with established tumors were treated for 8 wk with TAM together with basal diet (control), or basal diet supplemented with SDG (1 g/kg diet), FO (38.5 g/kg diet), or combined SDG and FO. SDG and FO were at levels in 10% flaxseed diet. Palpable tumors were monitored and after animal sacrifice, analyzed for cell proliferation, apoptosis, ER-mediated (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , trefoil factor 1, cyclin D1, progesterone receptor, AIB1), growth factor-mediated (epidermal growth factor receptor, human epidermal growth factor receptor-2, insulin-like growth factor receptor-1, phosphorylated mitogen activated protein kinase, PAKT, BCL2) signaling pathways and angiogenesis (vascular endothelial growth factor). All treatments reduced the growth of TAM-treated tumors by reducing cell proliferation, expression of genes, and proteins involved in the ER- and growth factor-mediated signaling pathways with FO having the greatest effect in increasing apoptosis compared with TAM treatment alone. SDG and FO reduced the growth of TAM-treated tumors but FO was more effective. The mechanisms involve both the ER- and growth factor-signaling pathways.

Received: February 17, 2009

Revised: May 25, 2009

Accepted: June 5, 2009

Saggar *et al.* (54)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Étude sur l'impact de l'inflation sur les achats de médicaments OTC (sans ordonnance) - Ifop Group [Internet]. 2023 [cité 19 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ifop.com/article/etude-sur-limpact-de-linflation-sur-les-achats-de-medicaments-otc-sans-ordonnance>
2. Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant>
3. Rice S, Whitehead SA. Phytoestrogens and breast cancer--promoters or protectors? *Endocr Relat Cancer*. déc 2006;13(4):995-1015. doi:10.1677/erc.1.01159 PubMed PMID: 17158751.
4. Bennetau-Pelissero C. Polyphénols et voies de signalisation, données récentes. *Cah Nutr Diététique*. 1 sept 2014;Polyphénols49(4):151-9. doi:10.1016/j.cnd.2014.02.004
5. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen Receptors Alpha (ER $\alpha$ ) and Beta (ER $\beta$ ): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential. *Steroids*. 15 nov 2014;0:13-29. doi:10.1016/j.steroids.2014.06.012 PubMed PMID: 24971815; PubMed Central PMCID: PMC4192010.
6. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Agence Française de Sécurité sanitaire des Aliments (AFSSA); Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) Sécurité et Bénéfices des Phyto-Estrogènes Apportés par l'alimentation—Recommandations. 2005. Available online: <https://www.vie-publique.fr/rapport/28443-securite-et-benefices-des-phyto-estrogenes-apportees-par-lalimentation>.
7. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP, et al. Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients*. 17 déc 2020;12(12). doi:10.3390/nu12123853
8. Torrens-Mas M, Roca P. Phytoestrogens for Cancer Prevention and Treatment. *Biology*. déc 2020;9(12):12. doi:10.3390/biology9120427
9. AVIS de l'ANSES relatif à une demande d'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones - 08 janvier 2025 [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/sites/default/files/NUT2022SA0221.pdf>
10. Rizzolo-Brime L, Caro-Garcia EM, Alegre-Miranda CA, Felez-Nobrega M, Zamora-Ros R. Lignan exposure: a worldwide perspective. *Eur J Nutr*. avr 2022;61(3):1143-65. doi:10.1007/s00394-021-02736-4
11. Tu Y, Yang Y, Li Y, He C. Naturally occurring coumestans from plants, their biological activities and therapeutic effects on human diseases. *Pharmacol Res*. juill 2021;169:105615. doi:10.1016/j.phrs.2021.105615
12. Allégations nutritionnelles et de santé : ne vous faites pas avoir ! | economie.gouv.fr [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-fiches-pratiques/allegations-nutritionnelles-et-de-sante-ne-vous-faites-pas-avoir>
13. Arkopharma [Internet]. [cité 8 mai 2025]. Phyto Soya® Ménopause. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/phyto-soya-menopause>
14. MÉNO+. VIT'ALL+ Site Officiel [Internet]. [cité 14 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.vitalplus.com/catalogue/sante-de-la-femme/meno/>

15. ERGYMENO Confort – Ménopause – Avec phyto-œstrogènes [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergymeno-confort>
16. Sojyam® Intensif 24h Ménopause. Nutreov [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://nutreov.com/produit/sojyam-intensif-24h-menopause/>
17. Triolinum® Fort +. Nutreov [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur: <https://nutreov.com/produit/triolinum-fort/>
18. Blázovics A, Csorba B, Ferencz A. The Beneficial and Adverse Effects of Phytoestrogens. *OBM Integr Complement Med.* août 2022;7(3):3. doi:10.21926/obm.icm.2203034
19. Nikolić I, Savić-Gajić I, Tačić A, Savić I. Classification and biological activity of phytoestrogens: A review. *Adv Technol.* 2017;6(2):96-106. doi:10.5937/savteh1702096N
20. Penza M, Montani C, Romani A, Vignolini P, Ciana P, Maggi A, et al. Genistein accumulates in body depots and is mobilized during fasting, reaching estrogenic levels in serum that counter the hormonal actions of estradiol and organochlorines. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* juin 2007;97(2):299-307. doi:10.1093/toxsci/kfm036 PubMed PMID: 17337754.
21. Landete JM. Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food Res Int.* 1 avr 2012;46(1):410-24. doi:10.1016/j.foodres.2011.12.023
22. Basu P, Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed Pharmacother.* nov 2018;107:1648-66. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.100
23. Keiler AM, Zierau O, Kretzschmar G. Hop Extracts and Hop Substances in Treatment of Menopausal Complaints. *Planta Med.* 19 mars 2013;79:576-9. doi:10.1055/s-0032-1328330
24. Mauny A, Faure S, Derbré S. Phytoestrogens and Breast Cancer: Should French Recommendations Evolve? *Cancers.* 14 déc 2022;14(24):6163. doi:10.3390/cancers14246163
25. Cancer IND. Cancer du sein INCa [Internet]. 2024 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-sein>
26. Cancer du sein OMS [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
27. 994-who-europe-euro-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/994-who-europe-euro-fact-sheet.pdf>
28. 974-south-east-and-south-eastern-asia-hub-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/974-south-east-and-south-eastern-asia-hub-fact-sheet.pdf>
29. Comprendre le cancer du sein AMELI [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
30. Cancer IND. Cancers du sein [Internet]. 2020 [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/maladies-du-sein/cancers-du-sein>

31. Les types de cancers du sein - Centre du sein aux HUG - HUG [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/centre-du-sein/differents-types-cancers-du-sein>
32. Ménopause [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
33. epp. Octobre Rose 2022 : Une femme sur cinq rechute encore du cancer du sein. Institut Curie - Espace presse [Internet]. 23 sept 2022 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://institut-curie.epresspack.online/octobre-rose-2022-une-femme-sur-cinq-rechute-encore-du-cancer-du-sein/>
34. Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health* 2002. sept 2003;12(7):617-31. doi:10.1089/154099903322404276 PubMed PMID: 14583103.
35. This P, Rochefordière ADL, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H. Phytoestrogens after breast cancer. [Internet]. 1 juin 2001 [cité 6 août 2025]. Disponible sur: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/8/2/11397668.xml>
36. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy Food Intake and Breast Cancer Survival. *JAMA J Am Med Assoc*. 9 déc 2009;302(22):2437-43. doi:10.1001/jama.2009.1783 PubMed PMID: 19996398; PubMed Central PMCID: PMC2874068.
37. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2009;118(2):395-405. doi:10.1007/s10549-009-0321-5 PubMed PMID: 19221874; PubMed Central PMCID: PMC3470874.
38. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman V, et al. Soy Food Consumption and Breast Cancer Prognosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2011;20(5):854-8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1041 PubMed PMID: 21357380; PubMed Central PMCID: PMC7359724.
39. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr*. juill 2012;96(1):123-32. doi:10.3945/ajcn.112.035972 PubMed PMID: 22648714; PubMed Central PMCID: PMC3374736.
40. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ Can Med Assoc J*. 23 nov 2010;182(17):1857-62. doi:10.1503/cmaj.091298 PubMed PMID: 20956506; PubMed Central PMCID: PMC2988534.
41. Swann R, Perkins KA, Velentzis LS, Ciria C, Dutton SJ, Mulligan AA, et al. The DietCompLyf study: A prospective cohort study of breast cancer survival and phytoestrogen consumption. *Maturitas*. juill 2013;75(3):232-40. doi:10.1016/j.maturitas.2013.03.018
42. Seibold P, Vrieling A, Johnson TS, Buck K, Behrens S, Kaaks R, et al. Enterolactone concentrations and prognosis after postmenopausal breast cancer: Assessment of effect modification and meta-analysis. *Int J Cancer*. 15 août 2014;135(4):923-33. doi:10.1002/ijc.28729
43. Kyrø C, Hansen L, Frederiksen K, Nørskov NP, Bach Knudsen KE, Eriksen AK, et al. Pre-diagnostic plasma enterolactone concentrations and breast cancer prognosis among postmenopausal women – The Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Clin Nutr*. déc 2018;37(6):2217-25. doi:10.1016/j.clnu.2017.10.023

44. Jaskulski S, Jung AY, Huebner M, Poschet G, Hell R, Hüsing A, et al. Prognostic associations of circulating phytoestrogens and biomarker changes in long-term survivors of postmenopausal breast cancer. *Nutr Cancer*. 2 oct 2020;72(7):1155-69. doi:10.1080/01635581.2019.1672762
45. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary Flaxseed Alters Tumor Biological Markers in Postmenopausal Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 15 mai 2005;11(10):3828-35. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2326
46. Xiong XY, Hu XJ, Li Y, Liu CM. Inhibitory Effects of Enterolactone on Growth and Metastasis in Human Breast Cancer. *Nutr Cancer*. 17 nov 2015;67(8):1326-34. doi:10.1080/01635581.2015.1082113
47. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes : SERM et SERD [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oestrogenes-serm-et-serd>
48. TAMOXIFENE ARROW 20 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tamoxifene\\_arrow\\_20\\_mg\\_cp-66087.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tamoxifene_arrow_20_mg_cp-66087.html)
49. ANASTROZOLE ACCORD 1 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 août 2025]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/anastrozole\\_accord\\_1\\_mg\\_cp\\_pellic-103776.html#pharmacodynamie](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/anastrozole_accord_1_mg_cp_pellic-103776.html#pharmacodynamie)
50. (PDF) Phytoestrogens and breast cancer - Promoters or protectors? ResearchGate. 6 août 2025. doi:10.1677/erc.1.01159
51. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary Genistein Negates the Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in Athymic Mice.
52. Pons DG, Nadal-Serrano M, Torrens-Mas M, Oliver J, Roca P. The Phytoestrogen Genistein Affects Breast Cancer Cells Treatment Depending on the ER $\alpha$ /ER $\beta$  Ratio. *J Cell Biochem*. janv 2016;117(1):218-29. doi:10.1002/jcb.25268
53. Constantinou AI, White BEP, Tonetti D, Yang Y, Liang W, Li W, et al. The soy isoflavone daidzein improves the capacity of tamoxifen to prevent mammary tumours. *Eur J Cancer*. mars 2005;41(4):647-54. doi:10.1016/j.ejca.2004.12.005
54. Saggar JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF-7 tumor growth through estrogen receptor- and growth factor-signaling pathways. *Mol Nutr Food Res*. mars 2010;54(3):415-25. doi:10.1002/mnfr.200900068
55. Interactive Effects of Flaxseed and Tamoxifen on Human Breast Cancer. Golden Valley Flax. <https://www.goldenvalleyflax.com/> [Internet]. [cité 26 août 2025]. Disponible sur: <https://www.goldenvalleyflax.com/flax-facts/health-research-articles/flaxseed-breast-cancer/>
56. Etat\_des\_lieux\_Niveau\_Preuve\_Gradation [Internet]. [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

**Nom : Roche**

**Prénom : Clémence**

**Titre de la thèse :** Phytoœstrogènes et cancers hormonodépendants : atouts et risques pour le patient

**Mots-clés :**

Phytoœstrogènes, soja, isoflavones, lignanes, cancers hormonodépendants, cancer du sein, hormonothérapie

---

**Résumé :**

Le cancer du sein, premier cancer féminin en France métropolitaine, présente une incidence environ six fois plus faible dans les pays asiatiques que dans les pays occidentaux. Cet avantage est cependant perdu par les femmes asiatiques migrantes, soulevant l'hypothèse de l'influence de l'alimentation sur le risque de cancer du sein. Plus particulièrement, les aliments à base de soja, riches en phytoœstrogènes et largement consommés en Asie, pourraient exercer un effet protecteur sur les récives et la mortalité associées à ce cancer. En parallèle, la France suit les recommandations émises par l'AFFSA en 2005, qui déconseille la supplémentation en phytoœstrogènes en cas d'antécédent de cancer hormonodépendant.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux de la sécurité d'emploi des phytoœstrogènes chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein hormonodépendant à travers une revue narrative de la littérature.

---

**Membres du jury :**

**Présidente et Directrice de thèse : Madame Sevser SAHPAZ**, Professeure des Universités en Pharmacognosie ; UFR3S-Pharmacie – Université de Lille

**Assesseur : Madame Sandrine BERGERON**, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Membre extérieur : Madame Isabelle BOSCHETTI**, Pharmacien titulaire, Pharmacie Boschetti Perdu, Bondues