



# Soja, isoflavones et sein

Soya, isoflavones and breast

**Mots clés :** Cancer du sein, Génistéine, Isoflavones, Sein, Soja.

**Keywords :** Breast cancer, Genistein, Isoflavones, Breast, Soya.

E. Drapier-Faure <sup>(1)</sup>

L'incidence du cancer du sein est reconnue plus basse en Chine, au Japon et dans quelques autres pays asiatiques qu'en Amérique du Nord et en Europe. L'observation des migrantes montre que cette différence relèverait plus de facteurs environnementaux, tels que le style de vie et les habitudes alimentaires, que de la génétique. En effet, les Asiatiques nées aux États-Unis voient leur risque de cancer augmenter. L'alimentation traditionnelle des Asiatiques repose certes sur des produits dérivés du soja, mais par ailleurs elle est riche en poissons et en fibres, et pauvre en graisses et en protéines animales. Dans les grandes villes d'Asie, la consommation du soja, particulièrement chez les jeunes, tend à baisser ; parallèlement l'incidence des cancers hormonodépendants augmente [1].

## Chez la femme

Des études épidémiologiques et quelques très rares essais cliniques ont eu pour but de rechercher une éventuelle association entre la consommation de soja et le risque de cancer du sein.

### *Les études épidémiologiques*

#### **• Dans les années 1990, huit études ont été publiées**

La majorité d'entre elles ne peuvent mettre en évidence une relation entre consommation riche en soja et diminution du cancer du sein. Une évaluation de la consommation de soja imprécise peut au moins en partie expliquer ces données contradictoires [2].

---

1. Hôpital Édouard-Herriot, service de gynécologie, place d'Arsonval, 69003 Lyon.

- **Depuis 2001, six études ont été publiées**

Quatre études ont évalué la consommation de soja en début d'étude, donc à l'âge adulte. Deux, l'une aux États-Unis [3] et l'autre en Hollande [4] ne trouvent aucune association entre la prise alimentaire d'isoflavones (IF) et le risque de cancer du sein ; la quantité d'IF consommée est très faible, de type occidental (0,4 mg par jour en Hollande). A contrario, une étude chinoise [5] et une étude japonaise [6] mettent en évidence une association inverse entre consommation d'IF et risque de cancer du sein pour le quartile le plus haut versus le plus bas. La diminution est significative de 34 % dans l'étude chinoise pour une consommation de 38 mg par jour d'IF et de 46 % dans l'étude japonaise pour une consommation de 25 mg par jour d'IF. Ainsi seule une alimentation traditionnelle asiatique très riche en isoflavones pourrait protéger du cancer du sein.

Deux études ont évalué la consommation de soja pendant l'adolescence et à l'âge adulte. Dans la *Shanghai Breast Cancer Study* [7], la diminution du risque de cancer du sein atteint 50 % pour les femmes ayant consommé pendant leur adolescence plus de 30 mg d'IF par jour (OR : 0,51 ; IC 95% : 0,40-0,65). Dans l'étude de Wu et al. [8], les femmes qui ont consommé du tofu plus de quatre fois par semaine pendant leur adolescence et qui ont conservé, à l'âge adulte, une alimentation riche en IF (> 12 mg par jour), ont un risque de cancer du sein diminué de 35 % (OR : 0,65 ; IC 95 % : 0,43-0,47). En revanche, celles qui ont diminué à l'âge adulte leur consommation ont un risque diminué de seulement 12% (OR : 0,88 ; IC 95% : 0,58-1,36).

Ainsi une alimentation riche en soja peut intervenir dans la faible incidence du cancer du sein en Asie, mais pour ce faire elle doit débiter avant la puberté. L'effet protecteur sera maximal si la consommation de soja reste élevée à l'âge adulte.

## Les études cliniques

Elles sont de deux types :

- **Certaines études ont recherché une éventuelle relation entre les taux urinaires des phyto-estrogènes et le risque de cancer du sein.** Trois études sur quatre montrent un risque significativement diminué de cancer du sein pour les femmes qui ont l'excrétion urinaire d'IF la plus élevée. Mais cette association n'est pas retrouvée chez les Néerlandaises qui ont une consommation très faible d'IF et même de lignanes [*in 3*].

- **D'autres ont eu pour but de déterminer si le soja pouvait modifier certains marqueurs mammaires connus pour leur sensibilité aux estrogènes.**

La plupart ne mettent pas en évidence d'effet estrogénique du soja. Ainsi, dans certaines études cliniques, mais pas dans toutes, le soja allonge le cycle menstruel de 1 à 2 jours [9], diminue les taux plasmatiques d'estradiol [10] et les métabolites dits "génétoxiques" (16  $\alpha$  OHE1 et 4 OHE1) [11]. Deux études montrent une relation inverse entre prise d'IF et densité radiologique mammaire, mais elles sont difficiles à interpréter et ne permettent aucune conclusion [12, 13]. L'étude anglaise est randomisée contre placebo, mais avec comme supplémentation des IF de trèfle. Pendant un an, 177 femmes de 49 à 65 ans ont pris soit un placebo, soit 43 mg d'IF de trèfle. À la fin de l'étude les femmes traitées n'ont pas d'augmentation de leur densité radiologique mammaire [13].

Acontrario, deux études anciennes laissent supposer que la génistéine exerce un effet estrogénique sur le sein. Dans l'étude de Petrakis et al. [14] ont été observées, chez les femmes ménopausées seulement supplémentées avec 38 mg de génistéine, une augmentation du volume des sécrétions canalaies et la présence de cellules hyperplasiques chez 7 femmes sur 24. La méthodologie de cette étude est très critiquée [15]. Hargreaves et al. [16] montrent, chez 84 femmes en activité génitale, qu'après la prise de 45 mg d'IF pendant 14 jours l'expression du récepteur à la progestérone augmente, que les taux d'apolipoprotéine D diminuent, en revanche, ni la prolifération cellulaire ni l'expression du récepteur  $\alpha$  ni celle de bcl-2 sont modifiées.

*Les résultats de ces deux études ne permettent pas de répondre à la question : le soja pris par l'alimentation a-t-il des effets estrogéniques sur le sein ? La vraie réponse reste inconnue.*

## Chez l'animal

Un grand nombre d'études ont montré un effet protecteur des protéines de soja ou des iso-flavones vis-à-vis des tumeurs mammaires chimioinduites chez les rongeurs. Toutes ces études ont été répertoriées et analysées par plusieurs auteurs [17, 18]. Citons quelques travaux aux résultats contradictoires qui font dire à Messina et Loprinzi [15] : *“Extrapoler trop simplement les données complexes obtenues chez la souris à la femme peut entraîner des conclusions erronées, lourdes de conséquences en pratique clinique.”* L'étude de Hsieh et al. [19] est très connue, elle sert de référence pour déconseiller le soja aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Les auteurs ont greffé des cellules MCF7 à des souris nudes ovariectomisées ; après exérèse des tumeurs, les souris ont été soit exposées à un implant d'estradiol, soit nourries avec un régime normal ou avec un régime contenant 750  $\mu\text{g/g}$  de génistéine. La génistéine a stimulé la prolifération des cellules, mais moins que l'estradiol. En revanche, la génistéine ne stimule pas les cellules dépourvues de récepteurs aux estrogènes [20]. *Les effets diffèrent donc avec la présence ou non des récepteurs.* Acontrario, chez la souris nude non ovariectomisée, deux auteurs [21, 22] observent une inhibition de la prolifération des cellules MCF7. Ces données chez l'animal soulignent l'importance de l'environnement estrogénique. Toujours selon Messina et Loprinzi [15], il est difficile de déterminer quel modèle expérimental s'applique le mieux aux femmes qui ont eu un cancer du sein. La concentration tissulaire semble être un paramètre plus intéressant que la concentration plasmatique, mais à ce jour il s'agit plus d'une hypothèse que d'un élément de certitude [23].

*Les travaux les plus complets chez l'animal sont ceux de Lamartinière et de son équipe, leurs publications se sont échelonnées depuis 1995 [24-27]. Nous avons décrit la méthodologie et les résultats de tous ces travaux antérieurement [28].*

Lamartinière et al. concluent que la génistéine, administrée en période néonatale ou en période pubertaire chez la rate, permet la maturation précoce de la glande mammaire et donc protège ultérieurement l'animal des tumeurs mammaires chimioinduites. En revanche, une exposition de l'animal in utero seule ou une exposition après la première tumeur chimio-induite est sans effet. En fait, c'est l'exposition en continu de la naissance à l'âge adulte qui permet la protection maximale.

*Ces données sont donc semblables à celles des études épidémiologiques les plus récentes chez la femme, à savoir que seule une alimentation riche en soja débutée pendant l'adolescence et probablement même avant la puberté peut expliquer la moindre incidence du cancer du sein en Asie ; la protection serait maximale si ce même type d'alimentation est poursuivi à l'âge adulte.*

## In vitro

La génistéine exerce un effet biphasique dose-dépendant. À faible concentration (5-10  $\mu\text{mol/l}$ ), elle stimule la prolifération des cellules MCF-7 [19, 29], mais elle n'a aucun effet sur les cellules dépourvues de récepteurs [29]. À forte concentration ( $> 10 \mu\text{mol/l}$ ) elle inhibe la prolifération des cellules mammaires cancéreuses possédant ou non des récepteurs aux estrogènes [19, 30]. En ce qui concerne l'influence de la concentration du milieu en estradiol, les données sont discordantes [29, 31]. Les données obtenues avec les cellules MCF-7 ne sont peut-être pas transposables au tissu mammaire normale de la femme. Elles sécrètent moins de TGF- $\beta$ 1 que les cellules épithéliales non cancéreuses, de petites doses de génistéine augmentent leur prolifération. Inversement, la génistéine induit une augmentation de TGF- $\beta$ 1 dose-dépendante dans les cellules épithéliales mammaires humaines normales et inhibe leur prolifération [32].

## Tamoxifène et soja

### In vitro

Certains travaux, mais pas tous, suggèrent une interférence négative entre le tamoxifène (TMX) et la génistéine. Ces résultats discordants pourraient être expliqués, en partie au moins, par la grande diversité des modèles expérimentaux utilisés. Ainsi dans certaines études, la génistéine inhibe les effets du TMX dans des cultures de cellules mammaires avec RE [29, 33, 34] et le TMX inhibe l'effet estrogénique qu'exerce la génistéine sur des cellules ostéoblastiques en culture [35].

En revanche, pour Shen et al. [36], la génistéine et le TMX à concentration équimolaire inhibent de manière synergique la prolifération des cellules mammaires MDA-MB435, dépourvues de RE. Pour Tanos et al. [37], l'effet est additif sur des cellules cancéreuses avec ou sans RE mais l'effet antiprolifératif est synergique sur des lignées de cellules dysplasiques qui expriment toutes RE.

### Études chez l'animal

Là encore les résultats diffèrent selon les études. Chez la souris nude ovariectomisée nourrie avec de la génistéine, la prolifération des cellules MCF-7 n'est pas freinée par le TMX [38]. En revanche, les récents travaux de Constantinou et al. [39] confirment ceux de Gotoh et al. [40] : le soja peut, au moins chez la rate, augmenter l'effet antitumoral du tamoxifène [in 28].

*Les travaux, in vitro et chez l'animal, sont d'interprétation difficile. Bien qu'un certain*

*nombre d'entre eux laisse penser que tamoxifène et protéines de soja et/ou génistéine puissent avoir des effets additifs ou synergiques antiprolifératifs, il serait prématuré de considérer que les femmes prenant du tamoxifène après cancer du sein puissent consommer du soja ou absorber des comprimés d'isoflavones. En effet, on ne doit pas extrapoler sans réserve les résultats obtenus chez les rongeurs à la femme, des études cliniques sont nécessaires.*

## Conclusion

Les relations soja, isoflavones purifiées ou génistéine et sein normal ou cancéreux gardent tout leur mystère. Les études épidémiologiques, même les plus récentes, restent imprécises, les essais cliniques sont presque inexistantes, les résultats des travaux chez l'animal ne sont pas tous concordants et les résultats des données in vitro sont le plus souvent alarmistes et de ce fait difficiles à intégrer à la notion reconnue que l'incidence de cancer du sein est nettement plus basse en Asie que dans les pays occidentaux. L'extrapolation des données recueillies chez l'animal et dans les modèles expérimentaux in vitro exige beaucoup de prudence, ces données ne devraient être que des guides pour mener à bien des essais cliniques chez la femme.

## Références bibliographiques

- [1] Aldercreutz H. Epidemiology of phytoestrogens. In: Adelcreutz H ed. *Phytoestrogens*, London, Baillere Tindall 1998;605-24.
- [2] Drapier-Faure E. *Les isoflavones de soja. Reproduction Humaine et Hormones 2004,XVII,4,in press.*
- [3] Horn-Ross PL, John EM, Lee M, Stewart SL, Koo J, Sakoda LC, Shiao AC, Goldstein J, Davis P, Perez-Stable EJ. *Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population. The Bay Area Breast Cancer Study. Am J Epidemiol 2001;154:434-41.*
- [4] Keinan-Boker L, Van Der Shouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. *Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. Am J Clin Nutr 2004;79:282-8.*
- [5] Dai Q, Shu XO, Jin F, Potter JD, Kushi LH, Teas J, Goa YT, Zheng W. *Population-based case-control study of soy food intake and breast cancer risk in shanghai. Br J Cancer 2001;85,3:372-8.*
- [6] Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. *Soy, isoflavones, and breast risk in Japan. J Natl Cancer Inst 2003;95:906-13.*
- [7] Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi L, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. *Soy food intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among chinese women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:483-8.*
- [8] Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. *Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. Carcinogenesis 2002;23:1491-6.*
- [9] Jakes RW, Alexander L, Duffy SW, Leong J, Chen CH, Lee WH. *Dietary intake of soybean protein and menstrual cycle length in premenopausal Singapore chinese women. Public Health Nutrition 2001;4:191-6.*
- [10] Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC. *Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. Br J Cancer 2000;82:1879-86.*
- [11] Lu LJW, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. *Increased urinary excretion of 2 hydroxyestrogens but not 16 a hydroxyestrogen in premenopausal women during a soja diet containing isoflavones. Cancer Res 2000;1,60,5:1299-305.*
- [12] Jakes RW, Duffy SW, Gao F, Eh NG, Seow A, Lee HP, Yu MC. *Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore chinese women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11,7:608-13.*
- [13] Atkinson C, Warren R, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. *Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomiser, placebo-controlled trial. Breast Cancer Research 2004;6:170-9.*
- [14] Petrakis NL, Lee M, Wrensch MM, Ernster VL, Micke R, Koo LC, Ho JC. *Birthplace and yield of nipple aspirate fluid in Chinese women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:635-9.*

- [15] Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;131:3095S-108S.
- [16] Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundrer JJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1017-24
- [17] Fournier DB, Erdman JJW, Gordon GB. Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal and human data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1055-65.
- [18] Messina M, Flickinger B. Hypothesized anticancer effects of soy: evidence points to isoflavones as the primary anticarcinogens. *Pharma Biol* 2002;40:6-23.
- [19] Hsieh C, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor positive human breast cancer (MCF7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Research* 1998;58:3833-8.
- [20] Santell RC, Kieu N, Helferich WG. Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice. *J Nutr* 2000;130:1665-9.
- [21] Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Barsky SH. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Research* 1998;58:4851-7.
- [22] Zhou JR, Murkherjee P, Gugger ET, Tanaka T, Blackburn GL, Clinton SK. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 1998;58:5231-8.
- [23] Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, Blankenstein MA, Daroszewski J. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998;63:319-21.
- [24] Lamartiniere CA, Moore J, Holland M, Barnes S. Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:120-3.
- [25] Murrill WB, Brown NM, Zhang JX, Manzollilo PA, Barnes S, Lamartiniere CA. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996;17:1451-7.
- [26] Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis* 1998;19,12:2151-8.
- [27] Lamartiniere CA. Timing of exposure and mammary cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7,1:67-76.
- [28] Drapier-Faure E. Les isoflavones de soja et le sein. *Genesis* 2004;92:9-17.
- [29] Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutrition and Cancer* 1997;27,1:31-40.
- [30] Peterson C, Barnes S. Genistein inhibits both estrogen and growth factor-stimulated proliferation of human breast cancer cells. *Cell. Growth and differentiation* 1996;7:1345-51.
- [31] Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17:271-5.
- [32] Sathyamoorthy N, Gilsdorf JS, Wang TT. Differential effect of genistein on transforming growth factor beta I expression in normal and malignant mammary epithelial cells. *Anticancer Res* 1998;18:2449-53.
- [33] Schwartz JA, Gouzen L, Brooke SC. Genistein-mediated attenuation of tamoxifen induced antagonism from estrogen receptor regulated genes. *Bioch Bioph Res Com* 1998;253:38-43.
- [34] Jones JL, Daley BJ, Enderson BL, Zhou JR, Karlstad MD. Genistein inhibits tamoxifen effects on cell proliferation and cell cycle arrest in T47F breast cancer cells. *Am Surg* 2002;68,6:575-7.
- [35] Sugimoto E, Yamaguchi M. Stimulatory effect of daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:471-5.
- [36] Shen F, Xue X, Weber G. Tamoxifen and genistein synergistically down-regulate signal transduction and proliferation in estrogen receptor-negative human breast carcinoma MDA MB – 435 cells. *Anticancer Research* 1999;19:1657-62.
- [37] Tanos V, Brzezinski A, Drize O, Strauss N, Perets T. Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102,2:188-94.
- [38] 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. *Cancer Res* 2002;62,9:2474-7.
- [39] Constantinou A., Lantvit D., Lim E., Xu H., Pezzuto J.M. Consumption of soy products may enhance tamoxifen's breast cancer preventive effects. *Proc. Am Assoc Cancer Res* 2001;42:826-30.
- [40] Gotoh T, Yamada K, Ito A, Yin H, Kataoka T, Dohi K. Chemoprevention of N-N-methylurea-induced rat mammary cancer by miso and tamoxifen alone and in combination. *JPN J Cancer Res* 1998;89:487-95.