



# Un exemple d'une revue systématique de la littérature

suivant les *Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé relatives aux aliments* de Santé Canada

Division des enjeux réglementaires en alimentation  
Direction générale des services à l'industrie et aux marchés  
Agriculture et Agroalimentaire Canada

Janvier 2012

Un exemple d'une revue systématique de la littérature  
suivant les *Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé  
relatives aux aliments* de Santé Canada

Also available in English under the title:

**An Example of a Systematic Literature Review  
following the Health Canada Guidance Document for Preparing a Submission for  
Food Health Claims**

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Division des enjeux réglementaires en alimentation

Agriculture et Agroalimentaire Canada

1341, chemin Baseline, Tour 5, 2e étage

Ottawa (Ontario) K1A 0C5

Courriel : [info.FRID-DERA@agr.gc.ca](mailto:info.FRID-DERA@agr.gc.ca)

1-888-773-FRID (3743)

[www.agr.gc.ca/enjeux-reglementaires-alimentaires](http://www.agr.gc.ca/enjeux-reglementaires-alimentaires)

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada  
représentée par le Ministre d'Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2012

N° de cat. A72-107/2011F-PDF

ISBN 978-1-100-97991-5

N° AAC 11600F

### **Autorisation de reproduire**

Cette publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

### **Attestation**

Nutrasource Diagnostics Inc. (NDI) a autorisé la publication, à des fins éducatives, d'extraits d'une revue systématique de la littérature effectuée pour Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC).

### **Avis de non-responsabilité**

Le gouvernement du Canada a préparé le présent rapport en se fondant sur des sources d'information primaires et secondaires. Bien que tous les efforts nécessaires aient été déployés pour s'assurer de l'exactitude de l'information, Agriculture et Agroalimentaire Canada n'assume aucune responsabilité concernant les conséquences des décisions qui pourraient être prises en fonction de ces renseignements.

## Contexte et façon d'utiliser cette ressource

### À propos de la Division des enjeux réglementaires en alimentation

La Division des enjeux réglementaires en alimentation (DERA) de la Direction générale des services à l'industrie et aux marchés d'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC) dirige l'initiative Allégations santé, aliments nouveaux, et ingrédients qui fait partie du cadre stratégique Cultivons l'avenir.

L'objectif consiste à favoriser l'innovation et la compétitivité dans la chaîne de valeur et d'accélérer l'entrée sur le marché de produits novateurs dans les catégories dynamiques d'aliments procurant des bienfaits pour la santé en aidant les intervenants à mieux comprendre le système de réglementation canadien fondé sur la science et à y naviguer.

Spécifiquement, la DERA:

- aide les intervenants à déterminer les plans et les priorités concernant les allégations santé, les aliments nouveaux et les ingrédients;
- collabore avec l'industrie, le milieu de la recherche et d'autres intervenants pour faire mieux connaître l'environnement réglementaire fondé sur la science pour les produits alimentaires innovateurs procurant des bienfaits pour la santé;
- aide les intervenants à préparer des demandes réglementaires complètes et détaillées dans le but d'accélérer le processus d'approbation; et
- fournit des analyses et donner des conseils sur les enjeux stratégiques et réglementaires en alimentation au Canada, qui ont des répercussions sur l'investissement, l'innovation et la compétitivité en se fondant sur l'information disponible sur les possibilités de marché et l'état actuel de la science.

### Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé relatives aux aliments de Santé Canada

Au mois de mars 2009, Santé Canada a publié des [Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé relatives aux aliments](#) (Lignes directrices de SC). Ce document a pour but de garantir que les allégations santé relatives aux aliments sont justifiées d'une manière systématique, complète et transparente. Les requérants qui préparent des demandes d'approbation pour l'utilisation de nouvelles allégations santé sur des produits alimentaires doivent respecter le format stipulé dans les Lignes directrices de SC.

Les Lignes directrices de SC sont divisées en plusieurs sections :

- La section 1 présente le contexte et la section 2 donne un aperçu des exigences relatives à la présentation d'une demande.
- Les sections 3 et 4 aident le requérant à déterminer l'allégation santé proposée en caractérisant l'aliment en question et l'effet sur la santé à mettre en relief, respectivement.
- La section 5 aide le requérant à déterminer si la quantité et la qualité des données scientifiques présentées dans les articles publiés sur le sujet sont adéquates pour soutenir une demande d'approbation d'allégation santé relative aux aliments. Elle présente au requérant un processus de revue systématique de la littérature en 13 étapes, qui lui permettra de trier les articles publiés sur le sujet. Les étapes sont les suivantes :
  - 5.1.1 Étape 1. Décrire la stratégie de recherche pour la récupération de la documentation
  - 5.1.2 Étape 2. Mettre en oeuvre la stratégie de recherche pour la récupération de la documentation
  - 5.1.3 Étape 3. Élaborer les critères d'inclusion et d'exclusion pour trier la documentation récupérée
  - 5.1.4 Étape 4. Trier la documentation
  - 5.1.5 Étape 5. Produire des listes de références des études incluses et exclues
  - 5.1.6 Étape 6. Mise en tableau les études
  - 5.1.7 Étape 7. Évaluer la qualité de l'étude
  - 5.1.8 Étape 8. Mettre en tableau les résultats des études par type de résultat sur la santé
  - 5.1.9 Étape 9. Évaluer la causalité

- Étape 9a. Évaluer la concordance
- Étape 9b. Évaluer la force de l'association
- Étape 9c. Discuter du lien entre l'exposition à l'aliment et l'effet sur la santé
- 5.1.10 Étape 10. Discuter de la généralisation des données à la population cible
- 5.1.11 Étape 11. Discuter de la signification physiologique de l'effet de l'exposition à l'aliment
- 5.1.12 Étape 12. Discuter de la faisabilité de consommer une quantité efficace de l'aliment
- 5.1.13 Étape 13. Tirer des conclusions

### Objet de la présente ressource

En 2009–2010, la DERA a commissionné des revues systématiques de la littérature en conformité avec les Lignes directrices de SC dans le but de relever les lacunes de la recherche associées à diverses relations prometteuses entre les aliments et la santé. Ces revues de la littérature tenaient compte des neuf premières étapes de la section 5 des Lignes directrices de SC (jusqu'à l'étape 9b). Comme une revue systématique de la littérature ne peut porter que sur un sujet clairement défini, les sections 3 et 4 des Lignes directrices de SC (Caractérisation de l'aliment et Caractérisation de l'effet sur la santé, respectivement) ont aussi été remplies.

Ces revues de la littérature ont fait ressortir le fait que la justification des allégations santé doit satisfaire à des exigences de nature technique et scientifique, comme l'indiquent les Lignes directrices de SC. En outre, diverses interprétations étaient possibles quant aux étapes du processus de revue de la littérature. La DERA a conclu qu'une ressource illustrant la façon de présenter les conclusions d'une revue systématique de la littérature scientifique conformément aux directives énoncées dans les Lignes directrices de SC serait utile pour les intervenants de l'industrie agroalimentaire.

L'exemple choisi pour illustrer le processus consistait en une revue de la littérature sur le soja et les maladies cardiovasculaires (MCV) effectuée par Nutrasource Diagnostics Inc. (NDI) pour le compte d'AAC en mars 2010. Comme la présente ressource constitue un exemple de la **marche à suivre** pour remplir les tableaux présentés dans les Lignes directrices de SC, on n'y trouvera qu'un extrait du rapport sur cette revue de la littérature. La présente ressource est fournie à titre d'exemple seulement; il ne faut y voir aucun commentaire sur l'état de la science ou sur la relation entre le soja et les MCV.

### Comment utiliser la présente ressource

Dans la présente ressource, les titres et les numéros de section des extraits correspondent à ceux des Lignes directrices de SC. Dans la revue de la littérature originale, on a appliqué l'ensemble des étapes du processus à chacune des 46 publications citées. La présente ressource comprend un plus petit échantillon, mais tout de même représentatif des tableaux détaillés et du texte explicatif; elle ne comprend ni les annexes originales, ni la totalité de la liste des références. Ce petit échantillon montre d'une manière suffisante ce qui est exigé par les Lignes directrices de SC tout en permettant une ressource de taille raisonnable. Il convient de noter toutefois que la force d'association et la concordance des effets présentées dans le rapport sont toujours rattachées à des calculs fondés sur la totalité des études d'intervention ( $n = 43$ ) et des études observationnelles ( $n = 1$ ) de haute qualité qui ont satisfait aux critères d'inclusion lors du triage des textes complets. Lorsque des renseignements fournis dans la revue originale de la littérature ont été omis, on l'indique au moyen du symbole (...) ou on fournit une explication **en rouge**. Le **texte en rouge des encadrés** présente également des renseignements supplémentaires ou des conseils pour faciliter l'utilisation des Lignes directrices de SC.

Il est important de souligner qu'une revue systématique de la littérature, comme l'exemple illustré dans la présente ressource, ne constitue qu'une partie d'une demande d'approbation d'allégations santé. Le requérant doit remplir toutes les autres sections des Lignes directrices de SC, y compris les étapes 9c à 13 de la section 5, et fournir une liste complète des travaux cités dans la demande en plus de déterminer et de combler toute lacune des données ou de la recherche. Finalement, il importe de mentionner qu'il est nécessaire d'appuyer la demande d'approbation par une revue récente de la littérature (c'est-à-dire une revue effectuée de six mois à un an avant la présentation de la demande).

La DERA travaille directement avec les intervenants de l'industrie agroalimentaire pour les aider à comprendre le contexte en matière de réglementation fondé sur la science qui s'applique dans le cas des produits alimentaires innovateurs procurant des bienfaits pour la santé. La DERA peut conseiller les intervenants et les groupes de l'industrie sur l'approche à adopter au moment d'effectuer leur revue systématique de la littérature et sur la façon de préparer des troupes de demande complètes. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec la DERA au :

Division des enjeux réglementaires en alimentation  
Agriculture et Agroalimentaire Canada  
Tour 5, 2e étage  
1341, chemin Baseline  
Ottawa (Ontario) K1A 0C5  
Courriel : [info.FRID-DEIRA@agr.gc.ca](mailto:info.FRID-DEIRA@agr.gc.ca)  
1-888-773-FRID (3743)  
[www.agr.gc.ca/enjeux-reglementaires-alimentaires](http://www.agr.gc.ca/enjeux-reglementaires-alimentaires)

Il est recommandé que les requérants rencontrent Santé Canada avant de présenter une demande afin de vérifier si des exigences supplémentaires s'appliquent ou pour clarifier les exigences de toute partie de la demande d'approbation d'allégation santé relative aux aliments. Pour organiser une telle rencontre, les intervenants peuvent communiquer avec la DERA ou communiquer directement avec Santé Canada.

# Table des matières\*

<b>Contexte et façon d'utiliser cette ressource</b> .....	<b>I</b>
<b>2.0 EXIGENCES DE LA DEMANDE D'APPROBATION</b> .....	<b>1</b>
2.2 DÉTAILS CONCERNANT L'ALLÉGATION SANTÉ PROPOSÉE.....	1
2.3 STATUT RÉGLEMENTAIRE DE L'ALLÉGATION SANTÉ DANS D'AUTRES JURIDICTIONS.....	3
<b>3.0 CARACTÉRISATION DE L'ALIMENT</b> .....	<b>5</b>
Le soja.....	5
Protéine de soja.....	5
Graines de soja entières.....	6
Protéines végétales texturées.....	6
Concentré de protéine de soja.....	6
Isolat de protéine de soja.....	6
Autres constituants du soja/des aliments à base de soja.....	7
Inhibiteurs de la trypsine.....	7
Acide phytique.....	8
Fibre de soja.....	8
Isoflavones.....	8
Estimations d'apports alimentaires.....	9
Quantification de la protéine de soja.....	13
Facteurs modifiant la teneur en protéines et la structure des protéines des aliments à base de soja.....	13
Méthodes de mesure de la teneur en protéine de soja et en globulines.....	13
<b>4.0 CARACTÉRISATION DE L'EFFET SUR LA SANTÉ</b> .....	<b>14</b>
Cholestérol-LDL.....	15
Cholestérol total.....	16
Cholestérol-HDL.....	17
Triglycérides.....	18
Tension artérielle.....	18
Coronaropathies et maladies cardiovasculaires.....	19
<b>5.0 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ DE L'ALLÉGATION</b> .....	<b>21</b>
5.1 DÉTAILS DES ÉTAPES.....	21
5.1.1 Étape 1. Décrire la stratégie de recherche pour la récupération de la documentation.....	21
5.1.2 Étape 2. Mettre en oeuvre la stratégie de recherche pour la récupération de la documentation.....	24
5.1.3 Étape 3. Élaborer les critères d'inclusion et d'exclusion pour trier la documentation récupérée.....	25
5.1.4 Étape 4. Trier la documentation.....	28
5.1.5 Étape 5. Produire des listes de références des études incluses et exclues.....	29
5.1.6 Étape 6. Mise en tableau des études.....	31
5.1.7 Étape 7. Évaluer la qualité de l'étude.....	43
5.1.8 Étape 8. Mettre en tableau les résultats des études par type de résultat sur la santé.....	49
5.1.9 Étape 9. Évaluer la causalité.....	52
5.1.9 Étape 9a. Évaluer la concordance.....	52
Interprétation.....	55
Cholestérol total.....	55
Cholestérol-LDL.....	55
Cholestérol-HDL.....	55
Triglycérides.....	55
Tension artérielle systolique.....	56
Tension artérielle diastolique.....	56
Risque de coronaropathie.....	57
Risque d'infarctus du myocarde.....	57
Risque de décès causé par une coronaropathie.....	57

Suggestions d'explications plausibles pour une concordance modérée ou faible.....	57
Transformation de la protéine de soja .....	57
Présence ou absence d'isoflavones .....	59
Régime de base .....	60
Influence de l'exercice.....	61
État de santé de la population – hypercholestérolémie et normocholestérolémie.....	62
Âge, sexe et ménopause.....	63
Conclusions.....	64
Discussion de la preuve en relation avec la méthodologie de l'étude.....	64
5.1.9 Étape 9b. Évaluer la force de l'association.....	65
Cholestérol total.....	65
Cholestérol-LDL.....	65
Cholestérol-HDL.....	65
Triglycérides .....	66
Tension artérielle systolique .....	66
Tension artérielle diastolique.....	66
Risque de coronaropathie .....	66
Risque d'infarctus du myocarde.....	67
Risque de décès d'une coronaropathie.....	67
Discussion des facteurs qui pourraient avoir contribué au fait que le seuil de signification statistique n'a pas été atteint.....	67
Taille de l'échantillon et calcul de la puissance .....	68
Durée.....	69
Dose de traitement .....	69
Forme alimentaire .....	69
État de santé de la population.....	70

\*Les numéros de section correspondent à ceux des Lignes directrices de Santé Canada (Lignes directrices de SC).

Dans la présente ressource, les titres et les numéros de section correspondent à ceux utilisés dans les Lignes directrices de SC. On trouvera dans la présente ressource des exemples de la façon de présenter les données exigées dans les sections 2, 3 et 4, et dans les neuf premières étapes de la section 5 (jusqu'à l'étape 9b).

Pour faciliter la préparation des demandes, des modèles de formulaires correspondant aux tableaux des sections 2 à 6 des Lignes directrices de SC sont fournis sur le site Web de Santé Canada.

Voir [www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php).

## **2.0 EXIGENCES DE LA DEMANDE D'APPROBATION**

### **2.2 DÉTAILS CONCERNANT L'ALLÉGATION SANTÉ PROPOSÉE**

**Objectif : Communiquer dès le début les aspects importants se rapportant à l'allégation santé.**

Il pourrait s'avérer nécessaire de remplir d'autres sections des Lignes directrices de SC pour préciser certains des détails requis dans le tableau 2. Par exemple, l'apport minimum efficace de l'aliment ou de la substance bioactive sera déterminé à l'étape 9c.

Si l'aliment ou la substance bioactive d'intérêt fait partie d'une catégorie plus large ou est présent dans divers types ou diverses catégories de produits, le tableau doit préciser ce qui a été examiné. L'allégation santé proposée doit être aussi précise et détaillée que possible en ce qui concerne l'aliment, la dose, l'effet et la population, s'il y a lieu. Il convient de noter également que les critères d'admissibilité sont habituellement établis de façon que les aliments ayant une forte densité énergétique et une faible valeur nutritive ne puissent pas faire l'objet d'une allégation santé. Le produit doit être conforme aux lignes directrices canadiennes en matière de nutrition.

<b>Tableau 2. Détails concernant l'allégation santé proposée / Table 2. Details pertaining to the proposed health claim</b>		
<b>Élément / Item</b>	<b>Détails / Details</b>	
Aliment ou substance bioactive d'intérêt / Food or bioactive substance of interest	Soy protein	
Résultat sur la santé / Health outcome of interest	Reduced risk of cardiovascular disease	
Études humaines utilisées pour appuyer l'allégation santé / Human studies used to support health claim	Études d'intervention / Intervention Studies X Yes No	Études observationnelles / Observational Studies X Yes No
Allégation santé proposée (texte de l'allégation) / Proposed health claim (claim wording)	In addition to exercise and a diet low in total and saturated fat and cholesterol, a diet containing soy protein may reduce the risk of cardiovascular disease.	
Demande d'approbation volontaire / Voluntary submission	Yes No X	
Demande d'approbation obligatoire (pour une allégation qui assujettit l'aliment à la définition d'une drogue ou pour toutes les allégations à être utilisées sur des préparations pour nourrissons) / Mandatory submission (for a claim that brings food under definition of a drug, or for any claim for use on infant formula)	Yes X No	

Apport minimum efficace de l'aliment ou substance bioactive pour obtenir l'effet allégué / Minimum effective intake of the food/bioactive substance to obtain the claimed effect	To be determined
Apport quotidien proposé de l'aliment / Proposed daily intake of the food	To be determined
Critères d'admissibilité proposés pour l'affichage d'une allégation santé sur des aliments / Proposed qualifying criteria for food to carry a health claim	<3 g fat, <1 g saturated fat, <20 mg cholesterol, <480 mg sodium for individual foods; <720 mg sodium for a main dish; <960 mg sodium for a complete meal. Foods from whole soybeans can make the claim if they do not add any additional fat to what is naturally present in the soybean.
Population cible pour l'allégation proposée / Target population for the proposed claim	Healthy adults, with a specific emphasis on those with LDL-C levels >3.5 mmol/L (Genest <i>et al.</i> , 2009)
Justification de la population cible / Rationale for the target population	The Canadian Cardiovascular Society recently released revised guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of CVD in adults. According to these guidelines, individuals with a Framingham Risk Score of 10%–19% and LDL-C levels >3.5 mmol/L are at a moderate risk level for developing CVD (Genest <i>et al.</i> , 2009). Given that the Heart and Stroke Foundation of Ontario (2010) reports that nearly 40% of Canadians are classified as having high blood cholesterol levels, the effect of soy protein consumption in this specific population may be particularly beneficial.
Effets indésirables potentiels de l'apport alimentaire (études humaines) / Potential adverse effects related to food intake (from human studies)	Individuals with or at risk of an allergy to soy
Restrictions proposées sur l'utilisation de l'aliment (p. ex., un sous-groupe de la population, la méthode de consommation de l'aliment) / Proposed restrictions on use of food (e.g. a subgroup of population, mode of consumption of food)	Those with an allergy to soy
Stratégies proposées pour la gestion des risques afin d'aborder les problèmes d'effets indésirables et/ou de restrictions sur l'utilisation de l'aliment (p. ex., indiquer l'énoncé des mises en garde recommandées) / Proposed risk management strategies to address adverse effects and/or restrictions on use of food (e.g. indicate wording of recommended warning statements)	Products containing soy or soy-based foods should include an allergen warning on the label.

## 2.3 STATUT RÉGLEMENTAIRE DE L'ALLÉGATION SANTÉ DANS D'AUTRES JURIDICTIONS

*Objectif : Comprendre le statut réglementaire de l'allégation santé dans d'autres juridictions en plus du texte de l'allégation et des conditions d'utilisation des allégations autorisées.*

Il est important de s'assurer que toutes les allégations mentionnées dans cette section sont pertinentes à la relation aliment-santé mentionnée dans la demande. Toute allégation pertinente présentée dans un autre pays doit être incluse, qu'elle soit approuvée, en attente, à l'étude, rejetée ou retirée.

**Tableau 3. Statut réglementaire de l'allégation santé dans d'autres juridictions /**  
**Table 3. Regulatory status of the health claim in other jurisdictions<sup>1</sup>**

Pays / Country	Organisme de réglementation / Regulatory Body	Date de demande d'approbation / Date of Submission	État de la demande relative à l'allégation santé / Status of Health Claim Application	Détails des allégations autorisées / Details for Approved Claims		
				Texte de l'allégation autorisée / Wording of approved claim	Conditions d'utilisation de l'allégation / Conditions for use of the claim	Date de l'autorisation de l'allégation / Date of claim authorization
Brazil <sup>2</sup>	National Health Surveillance Agency	N/A	Approved	Daily consumption of at least 25 g of soy protein, as part of a diet low in saturated fat could help cholesterol reduction. Its consumption should be associated with a balanced diet and a healthy lifestyle.	N/A	2005
(...)						
Japan <sup>4</sup>	Ministry of Health, Labour and Welfare	N/A	Approved	This product contains isolated soya protein, which helps to decrease serum cholesterol level. It is designed to provide easy intake of soya protein, and it is helpful in improving the diets of those who like meat, but who are concerned about cholesterol.	Use of nutritionally appropriate ingredients (e.g. no excessive use of salt)	1996
(...)						

Pays / Country	Organisme de réglementation / Regulatory Body	Date de demande d'approbation / Date of Submission	État de la demande relative à l'allégation santé / Status of Health Claim Application	Détails des allégations autorisées / Details for Approved Claims		
				Texte de l'allégation autorisée / Wording of approved claim	Conditions d'utilisation de l'allégation / Conditions for use of the claim	Date de l'autorisation de l'allégation / Date of claim authorization
United States of Americ a <sup>8</sup>	Food and Drug Administration	November 1998	Approved	25 grams of soy protein a day, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of (name of food) provides ____ grams of soy protein.	≥6.25 g soy protein  <3 g fat, <1 g saturated fat, <20 mg cholesterol, <480 mg sodium for individual foods  <720 mg sodium for main dish, <960 mg sodium for complete meal  Foods from whole soybeans can make the claim if they do not add any additional fat to what is naturally present in the soybean.	October 26, 1999

N/A: indicates that the information could not be found on the country's respective government websites or documentation available online and in English.

<sup>1</sup>Information regarding health claims in other jurisdictions was taken from Jew *et al.* (2008) and Xiao (2008); <sup>2</sup>National Health Surveillance Agency (2009); (...) <sup>4</sup>Ministry of Health, Labour and Welfare (2006); (...) <sup>8</sup>FDA (2009)

### **3.0 CARACTÉRISATION DE L'ALIMENT**

**Objectif : Comprendre la composition et la fabrication de l'aliment ou de la substance bioactive et garantir qu'il ou elle satisfait aux normes de qualité et aux spécifications prédéfinies.**

Cette section est importante parce qu'il faut bien caractériser ce sur quoi porte l'examen : un aliment entier, une fraction ou un isolat, ou une catégorie d'aliments. Chaque choix a une incidence sur le nombre de publications qui seront retenues après le processus de triage. En caractérisant clairement le constituant alimentaire, il sera plus facile de déterminer (à l'étape 3 de la section 5.1.3) si le traitement dans une publication donnée est conforme à la caractérisation.

L'information requise dans cette section est présentée au tableau 4 des Lignes directrices de SC. Il faut remplir chaque rangée qui s'applique à l'aliment / à la substance bioactive / au constituant alimentaire qui fait l'objet de l'examen.

#### **LE SOJA**

Le **soja** (*Glycine max*) est l'aliment visé par la présente revue systématique de la littérature scientifique. La graine de soja se compose de deux cotylédons charnus (parties de la graine qui deviendront les premières feuilles de la plante), de l'hypocotyle (partie de la tige de l'embryon qui est située sous les cotylédons) et du tégument (enveloppe sèche de la graine) (Price et Fenwick, 1985). D'après la littérature sur le sujet, la protéine de soja constitue environ 38 % de la graine de soja entière (Torres *et al.*, 2006). Parmi les autres composés d'intérêt qui se trouvent en plus petites concentrations dans le soja, citons les phytoœstrogènes, les tannins, les saponines et des fibres (Rochfort et Panozzo, 2007). Selon des études épidémiologiques portant sur les effets du soja sur la santé, les taux de MCV sont plus faibles en Asie, où les gens consomment beaucoup de soja (Adlercreutz *et al.*, 1990). Des études cliniques ont également révélé que la consommation de protéines de soja plutôt que de protéines animales est associée à des bienfaits cardiovasculaires (Anderson *et al.*, 1995).

#### **PROTÉINE DE SOJA**

La protéine de soja présente des qualités exceptionnelles par comparaison aux autres sources de protéines végétales. Après ajustement en fonction de la digestibilité, la protéine de soja fournit des acides aminés en quantité égale ou supérieure aux besoins nutritionnels. La protéine de soja peut également répondre aux besoins en protéines des jeunes enfants et des adultes lorsqu'elle constitue la seule source de protéines et que l'apport recommandé en protéines est respecté (Young, 1991). Ainsi, la protéine de soja est considérée comme une protéine « complète », car elle fournit des quantités suffisantes de tous les acides aminés nécessaires au maintien d'une bonne santé. D'après des études menées auprès de sujets humains d'âge adulte, la protéine de soja aurait une valeur nutritive élevée, semblable à celle des protéines d'œuf et des protéines de poisson (Young, 1991). Selon des études menées chez des animaux, le profil en acides aminés de la protéine de soja contribuerait à réduire le ratio insuline:glucagon, qui agit sur l'activité des facteurs de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des lipides. La protéine de soja contient également moins de lysine et plus d'arginine que les protéines animales, et l'on croit que la modulation du ratio de ces acides aminés contribuerait à certains des effets cardioprotecteurs qui sont associés à la protéine de soja (Torres *et al.*, 2006). Des travaux plus récents montrent par ailleurs que certains produits peptidiques du soja peuvent également contribuer aux effets sur la santé que l'on attribue à la protéine de soja (Duranti *et al.*, 2004; Manzoin *et al.*, 2003).

La protéine de soja peut être intégrée dans le régime alimentaire de diverses façons, par exemple sous la forme de graines de soja entières, de protéines végétales texturées, de concentré de protéine de soja et d'isolat de protéine de soja. Chacune de ces sources de protéine de soja est associée à un contenu différent en protéines et en autres constituants du soja (p. ex., isoflavones, fibres) (Erickson *et al.*, 1995).

### **Graines de soja entières**

Les aliments à base de graines de soja entières administrés dans le cadre d'essais cliniques contiennent tous les constituants de la graine; il s'agit par exemple de boissons au soja, de tofu, de miso, de noix de soja, de fromage de soja, de tempeh, d'edamame et de natto. Les graines de soja entières contiennent environ 38 % de protéines, tandis que la farine de soja en contient environ 50 % (Erickson *et al.*, 1995; Soy 20/20, 2008).

### **Protéines végétales texturées**

Les protéines végétales texturées sont composées de farine de soja déshuilée, un sous-produit de l'extrusion. Elles contiennent 50 % de protéines de soja et sont réhydratées avant utilisation (Erickson *et al.*, 1995).

### **Concentré de protéine de soja**

Le concentré de protéine de soja contient environ 70 % de protéines. Pour obtenir un concentré de protéine de soja, on retire d'abord les glucides hydrosolubles de graines de soja écalées et déshuilées. Les globulines de soja (les principales protéines de stockage du soja, qui représentent de 50 % à 90 % de l'ensemble des protéines [Zhang *et al.*, 2007]) sont immobilisées, tandis que les glucides solubles, les protéines du petit lait de soja et les sels sont lessivés des flocons de soja déshuilés ou de la farine de soja déshuilée. La protéine peut être retenue grâce à l'un des traitements suivants : lessivage avec de l'alcool aqueux 20 % à 80 % (lavé à l'alcool), lessivage avec des acides aqueux (lavé à l'acide) ou lessivage avec de l'eau refroidie ou de l'eau chaude (lavé à l'eau) pour obtenir une farine de soja ou un tourteau déshuilé traité à la chaleur. Ce procédé de lavage à l'eau permet également de retenir la plupart des fibres que contient la graine de soja (Erickson *et al.*, 1995).

1. **Lavé à l'eau** – La protéine est extraite en utilisant de l'eau (chaude ou refroidie), ce qui permet de conserver les isoflavones.
2. **Lavé à l'éthanol** – La protéine est extraite en utilisant de l'alcool, et les isoflavones sont perdues. D'autres constituants liés à la protéine de soja (p. ex., les saponines, l'acide phytique et d'autres produits phytochimiques extractibles à l'alcool) peuvent également être éliminés lors d'un tel traitement (Dewell *et al.*, 2006).
3. **Lavé à l'acide** – Les graines de soja déshuilées sont traitées à un pH de 4,2 pour solubiliser les sucres et faire coaguler la protéine (c'est-à-dire qu'elle devient insoluble).

### **Isolat de protéine de soja**

L'isolat de protéine de soja est une forme hautement purifiée de protéine de soja; sa teneur en protéines est d'au moins 90 % à l'état sec. Il est composé de farine de soja déshuilée dont on a retiré la plupart des constituants non protéiniques (p. ex., lipides et glucides). L'extraction aqueuse est effectuée à un pH < 9. L'extrait est ensuite clarifié pour en retirer toute matière insoluble, et le surnageant est acidifié à un pH de 4 à 5. Le caillé est alors recueilli et séparé par centrifugation. Il est habituellement neutralisé avant le séchage afin d'en faciliter la solubilité dans l'eau (Erickson *et al.*, 1995).

De plus en plus de données tendent à montrer que certains produits à base de protéine de soja contribuent aux effets cardiobénéfiques associés à la protéine de soja. La protéine de soja est principalement composée de deux types de globulines de stockage qui sont classées selon leur vitesse

de sédimentation : 11S et 7S (Ortiz *et al.*, 2003). Dans le soja, le ratio globulines 11S:globulines 7S varie d'un cultivar à l'autre et est d'environ 0,5 à 1,7 (Utsumi *et al.*, 1997; Wright, 1987). Les globulines 7S du soja sont classées en trois grandes fractions présentant des propriétés physicochimiques distinctes. La  $\beta$ -conglycitine est le type le plus commun (représentant de 30 % à 50 % de la teneur en protéines des graines); il s'agit d'une glycoprotéine trimère ayant une masse moléculaire de 150 kDa à 200 kDa (Peng *et al.*, 1984). Les trois sous-unités des globulines 7S sont la sous-unité  $\alpha$ , la sous-unité  $\alpha'$  et la sous-unité  $\beta$ , les pourcentages relatifs de ces unités étant de 34 %, 35 % et 20 %, respectivement (Maruyama *et al.*, 1999). La glycitine est une globuline 11S hexamère ayant une masse moléculaire de 300 kDa à 380 kDa (Peng *et al.*, 1984). Chacune des sous-unités de la glycitine est composée d'un polypeptide acide (A) ayant une masse moléculaire de 35 kDa et d'un polypeptide basique (B) ayant une masse moléculaire de 20 kDa. On croit que ces globulines, en particulier les globulines 7S, pourraient être responsables des effets cardioprotecteurs de la protéine de soja. Des études menées sur des animaux ont indiqué que la sous-unité  $\alpha'$  des globulines 7S abaisse les concentrations de lipides plasmatiques (Duranti *et al.*, 2004), possiblement par une régulation positive des récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) (Manzoni *et al.*, 2003) et des récepteurs des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (Duranti *et al.*, 2004). La conformation moléculaire des globulines du soja dépend du pH, et leur fonctionnalité est maximale à un pH < 5 (Utsumi *et al.*, 1997), ce qui peut en limiter les applications dans les produits alimentaires. Il faudra se pencher davantage sur les effets biologiques de ces globulines et sur leurs applications alimentaires avant de pouvoir tirer des conclusions quant à leurs effets sur la santé lorsqu'elles sont ajoutées à des aliments.

**La protéine de soja**, un constituant inhérent de la graine de soja et des produits à base de soja, a été reconnue comme une substance bioactive quantifiable pouvant être responsable des effets biologiques associés à la consommation de soja. Par conséquent, aux fins du présent examen, le soja et les produits du soja seront caractérisés comme des *aliments contenant une substance bioactive inhérente* (c'est-à-dire la protéine de soja).

### **AUTRES CONSTITUANTS DU SOJA/DES ALIMENTS À BASE DE SOJA**

Comme nous l'avons mentionné, les aliments à base de soja ne comprennent pas une seule substance chimique, mais plutôt un ensemble de composés chimiques que l'on trouve dans le soja. Si la plupart des travaux de recherche sur le soja effectués jusqu'à présent ont porté sur les isoflavones et les protéines, on a également étudié, quoique dans une moindre mesure, divers autres constituants potentiellement bioactifs présents en plus petites concentrations dans le soja, notamment les inhibiteurs de protéases, lécithine de soja, fibres de soja, peptides, saponines, acide phytique, phytostérols, lignanes, vitamines, minéraux et autres éléments nutritifs (Erdman, 2000; Klein *et al.*, 2010). Le type et la proportion de ces constituants bioactifs dépendent de la génétique de la plante, des conditions de culture et de récolte, des conditions d'entreposage, de la partie de la plante qui est utilisée et des méthodes de transformation et d'extraction (Erdman, 2000, Klein *et al.*, 2010). Un grand nombre de bienfaits pour la santé ont été attribués à l'ingestion de ces constituants dérivés du soja, seuls ou en association. À titre d'exemple, de plus en plus de données montrent que les constituants bioactifs du soja énumérés ci-dessous seraient associés à des bienfaits cardiovasculaires en aidant à abaisser les concentrations de cholestérol dans le sang.

#### ***Inhibiteurs de la trypsine***

Bien que les inhibiteurs de la trypsine soient omniprésents dans les aliments, leur activité est souvent détruite dans les produits du soja après le traitement à la chaleur (Erdman, 2000). Toutefois, des effets hypercholestérolémiants ont été observés avec de faibles quantités d'inhibiteur de Bowman-Birk, une enzyme thermostable qui agit en augmentant la sécrétion de la cholécystokinine. Ce phénomène

favorise la synthèse d'acide biliaire à partir du cholestérol, ce qui aide à éliminer le cholestérol par les voies digestives (Erdman, 2000). Bien que, jusqu'à présent, peu d'études aient été menées sur le sujet chez les humains, les études menées sur des animaux n'ont pas révélé l'existence d'un effet hypercholestérolémiant après l'ajout d'inhibiteurs de la trypsine dans l'alimentation (Roy, 1981).

### **Acide phytique**

L'acide phytique est une molécule très thermostable que l'on trouve dans tous les produits non fermentés à base de protéine de soja (Erdman, 2000). L'acide phytique chélate fortement le zinc dans le tractus intestinal, diminuant ainsi son absorption. Il s'agit d'une caractéristique importante, car une carence en cuivre ou un ratio zinc:cuivre élevé fait augmenter la concentration de cholestérol dans le sang (Klevay, 1975; Zhou et Erdman, 1995). On a donc avancé l'hypothèse selon laquelle les aliments à base de soja (qui contiennent du cuivre et de l'acide phytique) peuvent faire diminuer les concentrations de cholestérol en abaissant le ratio zinc:cuivre (Erdman, 2000). Toutefois, d'autres travaux de recherche doivent être menés dans ce domaine.

### **Fibre de soja**

La fibre de soja a également été reconnue comme l'un des ingrédients bioactifs de diverses préparations à base de protéine de soja. Selon une publication, la fibre de soja aurait provoqué une diminution de la concentration de cholestérol chez des personnes présentant une hypercholestérolémie (Shorey *et al.*, 1985). Dans une autre publication, on a rapporté une diminution des concentrations de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (C-LDL) après l'ajout de fibres de cotylédons de soja dans le régime alimentaire de personnes présentant une hypercholestérolémie (Lo, 1990). Par contre, les auteurs de deux autres publications n'ont pas constaté que l'ajout de fibres de soja ait augmenté la capacité de la protéine de soja à abaisser les concentrations de cholestérol chez des hommes présentant une légère hypercholestérolémie (Bakhit *et al.*, 1994; Potter *et al.*, 1993). Selon ces deux dernières études, la protéine de soja avec fibre de soja ajoutée n'était pas plus efficace que la protéine de soja avec cellulose ajoutée (une fibre insoluble qui n'a en général pas d'effet sur la lipémie) en ce qui concerne la diminution des concentrations de lipides sanguins chez des hommes présentant une légère hypercholestérolémie (Bakhit *et al.*, 1994; Potter *et al.*, 1993). En outre, plusieurs études ont révélé que l'isolat de protéine de soja, qui ne contient à peu près pas de fibre de soja, pouvait réduire de façon importante les concentrations de cholestérol total ou de C-LDL (Anderson *et al.*, 1995; Carroll, 1991). Ainsi, la fibre de soja ne semble pas contribuer de manière importante aux effets hypocholestérolémiants de la protéine de soja (Potter, 1995).

### **Isoflavones**

Le soja est la plus grande source alimentaire d'isoflavones, des molécules de la famille des flavonoïdes; les flavonoïdes sont très répandus dans le règne végétal (Erdman, 2000). Les isoflavones sont des phytoœstrogènes bioactifs chez les humains et sont présentes en grande quantité dans les farines, concentrés et isolats de soja obtenus par extraction à l'eau. La génistéine, la daidzéine et la glycitéine sont les trois formes hydrolysées des isoflavones (aglycones) (Erdman, 2000).

Compte tenu de leurs similitudes structurelles avec les œstrogènes des mammifères et de leur capacité à se lier aux récepteurs des œstrogènes, il a été postulé que les isoflavones pourraient être responsables des effets de la protéine de soja sur les concentrations de lipides sanguins (Kuiper *et al.*, 1997). De nombreuses études sur les effets hypocholestérolémiants des isoflavones du soja ont permis de constater que la protéine de soja provoque une diminution beaucoup plus importante de la concentration de cholestérol chez les humains lorsqu'elle contient des isoflavones que lorsqu'elle n'en contient pas (Cassidy *et al.*, 1995; Crouse *et al.*, 1999; Pelletier *et al.*, 1995). Néanmoins, si certains ont conclu que l'effet hypocholestérolémiant de la protéine de soja était entièrement attribuable aux

isoflavones (Crouse *et al.*, 1999), d'autres ont observé aucun changement dans les concentrations de lipides plasmatiques chez des femmes consommant des isoflavones extraites du soja (sans la protéine de soja) (Nestel *et al.*, 1997). Ces résultats donnent à penser qu'une certaine synergie entre la protéine de soja et les isoflavones est nécessaire pour provoquer une diminution des concentrations de cholestérol.

Il faudra mener d'autres études pour déterminer les mécanismes qui entrent en jeu pour permettre aux constituants biologiquement actifs du soja d'avoir des effets bénéfiques.

La protéine de soja peut être intégrée dans le régime alimentaire de diverses façons, par exemple sous la forme de graines de soja entières, de protéines végétales texturées, de concentré de protéine de soja et d'isolat de protéine de soja. Chacune de ces sources de protéine de soja est associée à un contenu différent en protéines et en autres constituants du soja (p. ex., isoflavones, fibres). Il est également important de noter que, même lorsqu'on utilisait des aliments à base de soja entier comme traitement dans le cadre d'une intervention, la teneur en protéine de soja des aliments en question était toujours quantifiée et considérée comme étant responsable des effets métaboliques associés à ces aliments.

## ESTIMATIONS D'APPORTS ALIMENTAIRES

Les données sur la consommation réelle sont plus utiles que les données sur la disparition ou sur la disponibilité des aliments. Les données sur la disparition des aliments sont fondées sur la production, les importations et les exportations, et représentent tous les aliments disponibles à la consommation. Toutefois, la consommation réelle est beaucoup moins importante en raison des aliments qui sont perdus, gâtés ou utilisés à des fins non alimentaires. Le recueil d'information *Statistiques sur les aliments au Canada (2009)* et les rapports de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2*, sont des sources d'information utiles publiées par Statistique Canada sur les données relatives à la consommation d'aliments.

On estime que les Canadiens et les Américains consomment < 1 g de protéine de soja par jour. Par comparaison, les Japonais consomment environ 55 g de protéine de soja par jour (Messina *et al.*, 1994; Nagata *et al.*, 1998). On estime également que la consommation quotidienne de protéine de soja est de 7 g à Hong Kong et de 8 g en Chine (Ho *et al.*, 2000; Lee, 2006; Nagata, 2000; Soy 20/20, 2008).

La **Canadian Soy Use and Attitude Study** était une étude mise au point, menée et analysée par BrandTrust au nom de Soy 20/20. Cette étude en ligne, qui a permis de questionner un échantillon représentatif de 1 008 adultes canadiens, a révélé que 8,3 % des adultes consommaient du soja ou des boissons au soja quotidiennement. L'étude a également révélé que 10,9 % des adultes canadiens consommaient du soja ou des boissons au soja au moins une fois par semaine et que 6,3 % consommaient du soja ou des boissons au soja au moins une fois par mois. Cela signifie que, dans l'ensemble, 25 % des adultes canadiens consomment du soja ou des boissons au soja au moins une fois par mois. En outre, cette étude a fait ressortir que 71 % des adultes canadiens croient que les produits au soja sont bons pour la santé et que 36 % des consommateurs présentent un certain intérêt pour les mélanges d'aliments conventionnels et de soja (Soy 20/20, 2008). Selon un autre document publié par Soy 20/20, les Canadiens ont, en général, accru leur consommation de protéine de soja (p. ex., protéine de soja texturée, concentré de protéine de soja, isolat de protéine de soja) (Soy 20/20, 2004). D'après ce rapport, les Canadiens ont consommé en moyenne 0,68 g de protéine de soja par jour en 2001, et les Américains, 0,32 g par jour (Soy 20/20, 2004).

Les régimes asiatiques traditionnels incluent du soja sous forme de fèves de soja, de fèves de soja germées, de farines de soja grillé, de boissons au soja, de tofu et de produits à base de soja fermenté comme le miso, le tempeh, la pâte de soja, le natto et la sauce de soja (Coward *et al.*, 1993; Wang et Murphy, 1996). Toutefois, la plupart des aliments à base de soja consommés dans les pays occidentaux contiennent des produits de soja transformés, comme de la farine de soja, de la semoule de soja, des isolats de protéine de soja, des concentrés de protéine de soja et des protéines de soja texturées (Wang et Murphy, 1996). Cela peut expliquer pourquoi les travaux de recherche clinique portent principalement sur les effets de ces produits transformés plutôt que sur les aliments à base de soja traditionnels. La protéine de soja est présente à l'état naturel dans des produits comme le tofu et les boissons au soja, et elle est également ajoutée aux produits alimentaires pour en améliorer la qualité protéique (Soy 20/20, 2008). Les techniques utilisées pour extraire la protéine de soja de la graine de soja peuvent toutefois réduire la concentration des isoflavones dans les protéines qui sont extraites.

Le *Guide alimentaire canadien* recommande la consommation de deux à trois portions de viande ou de substituts chaque jour, en mettant l'accent sur les substituts, comme les haricots, les lentilles et le tofu. Le tofu est un exemple de produit alimentaire au soja fait à partir de la graine de soja entière. Les données nutritionnelles (calories et concentrations de macronutriments et de micronutriments) de divers produits à base de soja que les Canadiens peuvent consommer sont présentées dans le **Tableau supplémentaire S1** (Santé Canada, 2009).

Lors d'une revue systématique de la littérature, il faut fournir les données nutritionnelles de tout type d'aliment apparenté à l'aliment d'intérêt de la demande. Les données nutritionnelles du [Fichier canadien sur les éléments nutritifs](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-fra.php) ([www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-fra.php)) sont les données de choix. Des données américaines peuvent être utilisées dans certains cas si elles sont semblables aux données canadiennes; le requérant doit alors démontrer comment celles-ci peuvent être appliquées à la population canadienne.

Le tableau supplémentaire S1 montre comment présenter les données nutritionnelles d'un produit à base de soja à l'aide de données tirées du Fichier canadien sur les éléments nutritifs. La revue systématique de la littérature de laquelle cet exemple est tiré présente également le profil des éléments nutritifs pour les boissons au soja enrichies, les fromages de soja, les concentrés de protéine de soja, les isolats de protéine de soja, l'edamame, le miso, les graines de soja sèches bouillies, les graines de soja sèches grillées, le tempeh et le tofu.

**Tableau supplémentaire S1. Profil nutritionnel par produit****Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN)****a: Boisson, soya, non-enrichie, Code de l'aliment : 5241**

Nom de l'élément nutritif	Unité	Valeur pour 100 g de portion comestible	175 mL ou 259 g (GAC) ½ Portion du GAC
<b>Macronutriments</b>			
Eau	g	88,03	227,89
Cendres	g	0,6	1,7
Protéines	g	4,48	11,60
Lipides totaux	g	1,92	4,97
Glucides	g	4,93	12,76
Alcool	g	0,0	0,0
Énergie (kcal)	kCal	52	135
Énergie (kJ)	kJ	217	562
<b>Autres glucides</b>			
Fibre alimentaires totales	g	0,5	1,3
Sucres totaux	g	0,50	1,29
<b>Minéraux</b>			
Calcium, Ca	mg	38	98
Fer, Fe	mg	1,10	2,85
Magnésium, Mg	mg	25	65
Phosphore, P	mg	55	142
Potassium, K	mg	124	321
Sodium, Na	mg	55	142
Zinc, Zn	mg	0,44	1,14
Cuivre, Cu	mg	0,141	0,365
Manganèse, Mn	mg	0,218	0,564
Sélénium, Se	µg	4,8	12,4
<b>Vitamines</b>			
Bêta-carotène	µg	367	950
Alpha-carotène	µg	0	0
Rétinol	µg	0	0
Équivalents d'activité du retinol (EAR)	µg	31	80
Folacine, totale	µg	16	41
Acide folique, forme synthétique	µg	0	0
Folates présents naturellement	µg	16	41
Équivalents de folate alimentaire (EFA)	µg	16	41
Niacine	mg	0,289	0,748
Niacine, équivalents	NE	1,122	2,905
Acide pantothenique	mg	0,518	1,341
Riboflavine	mg	0,051	0,132
Thiamine	mg	0,061	0,158
Vitamine B-6	mg	0,096	0,249
Vitamine B-12	µg	1,22	3,16
Vitamine C	mg	0,0	0,0
Vitamine D	µg	0,000	0,000
Vitamine K	µg	3,0	7,8
Tocophérol, alpha	mg	1	3

<b>Acides Aminés</b>			
Tryptophane	g	0,050	0,129
Thréonine	g	0,141	0,365
Isoleucine	g	0,149	0,386
Leucine	g	0,243	0,629
Lysine	g	0,172	0,445
Méthionine	g	0,036	0,093
Cystine	g	0,000	0,000
Phénylalanine	g	0,148	0,383
Tyrosine	g	0,116	0,300
Valine	g	0,153	0,396
Arginine	g	0,245	0,634
Histidine	g	0,080	0,207
Alanine	g	0,136	0,352
Acide aspartique	g	0,377	0,976
Acide glutamique	g	0,637	1,649
Glycine	g	0,134	0,347
Proline	g	0,193	0,500
Sérine	g	0,184	0,476
<b>Lipides</b>			
Acides gras saturés totaux	g	0,233	0,603
16:0	g	0,174	0,450
18:0	g	0,058	0,150
Acides gras monoinsaturés totaux	g	0,383	0,991
17:1	g	0,012	0,031
18:1	g	0,360	0,932
20:1	g	0,012	0,031
Acides gras polyinsaturés totaux	g	0,766	1,983
18:2	g	0,679	1,758
18:3	g	0,087	0,225
Cholestérol	mg	0	0
<b>Autres composantes</b>			
Cafféine	mg	0	0
Théobromine	mg	0	0
Lutéine et zéaxanthine	µg	0	0
Lycopène	µg	0	0
Bêta-cryptozanthine	µg	0	0

Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN), 2007

(GAC) – Fait référence aux portions indiquées dans *Bien manger avec le Guide alimentaire canadien*.

Remarque : Les profils nutritionnels des autres aliments présentés dans la revue systématique de la littérature ont été omis pour limiter la taille du rapport.

## QUANTIFICATION DE LA PROTÉINE DE SOJA

### **Facteurs modifiant la teneur en protéines et la structure des protéines des aliments à base de soja**

Les protéines peuvent se trouver sur l'enveloppe de la graine et dans les couches de l'aleurone des graines de soja mûres; la teneur en protéines est déterminée par des facteurs génétiques et environnementaux (Dhaubhadel *et al.*, 2005; Luedders, 1977). Par exemple, selon une étude menée sur 12 cultivars de soja cultivés dans 4 endroits distincts où l'altitude, la température et les précipitations reçues étaient différentes, la teneur en protéines d'un même cultivar peut varier considérablement d'un endroit à l'autre (Maestri *et al.*, 1998). La teneur en protéines des graines de soja était de 377 g/kg à 436 g/kg dans un endroit et de 329 g/kg à 375 g/kg dans un autre endroit. Il y avait une corrélation inverse entre la latitude et la teneur en protéines ( $r = -0,617$ ,  $p = 0,01$ ) et une corrélation positive entre l'altitude et la teneur en protéines ( $r = 0,795$ ,  $p = 0,01$ ). Il y avait également une corrélation inverse entre les précipitations et la teneur en protéines des graines ( $r = -0,476$ ,  $p = 0,01$ ) (Maestri *et al.*, 1998).

Les procédés de transformation peuvent également modifier la teneur en protéines et la structure des protéines de soja. Par exemple, le chauffage à haute température peut dénaturer les protéines de soja : la structure globulaire s'ouvre et les protéines à longues chaînes qui en résultent forment des agrégats insolubles (Arrese *et al.*, 1991; Petrucelli et Anon, 1995). Cette dénaturation peut modifier l'activité biologique des protéines; il a notamment été démontré que le traitement des boissons au soja à des températures extrêmement élevées détruisait l'activité hypocholestérolémiant de la protéine de soja (Hoie *et al.*, 2006). En outre, l'entreposage des graines de soja à une humidité relative de 84 % et à une température de 30°C a entraîné des changements importants dans la structure des protéines, ce qui a réduit l'hydrophobicité de surface et augmenté le nombre de ponts disulfure intramoléculaires des globulines 7S et 11S (Hou et Chang, 2004a et 2004b). Sur le plan de la structure secondaire, on a également observé un nombre accru d'hélices  $\alpha$  et de feuillets  $\beta$  (Hou et Chang, 2004a et 2004b). L'effet de ces changements sur la biodisponibilité et la bioactivité de ces protéines est toujours inconnu.

Une étude effectuée sur la production des boissons au soja et du tofu a révélé que le ratio 11S:7S dans le produit fini variait selon la méthode de transformation et le cultivar. Les auteurs de l'étude ont conclu qu'une méthode de transformation normalisée devait être mise en place pour prévenir d'éventuelles variations du ratio des globulines d'un laboratoire à l'autre (Cai et Chang, 1999).

### **Méthodes de mesure de la teneur en protéine de soja et en globulines**

**Méthodes d'extraction :** L'extraction de la protéine de soja se fait à l'aide de divers solvants. Pour extraire la protéine de soja de la farine de soja déshuilée ou d'un de ses produits (p. ex., protéine végétale texturée, concentré de protéine de soja, isolat de protéine de soja), il faut effectuer un traitement au Tris-HCl à un pH de 8,5 avec 200 mmol/L de NaCl et 0,02 % de 2-mercaptoéthanol (Hill et Breidenbach, 1974). Pour extraire les globulines 7S et 11S du soja, l'extrait protéique obtenu par le procédé décrit ci-dessus est traité avec du sulfate d'ammonium pour permettre le « relargage » les globulines à leur point de précipitation isoélectrique (Thanh *et al.*, 1975).

**Méthodes de quantification :** Les protéines de soja sont en général quantifiées à l'aide de la méthode de Bradford (Bradford, 1976). Cette méthode consiste en un dosage colorimétrique des protéines basé sur des changements d'absorbance en présence de colorant de Coomassie. Lorsque le colorant est ajouté à la solution, il est rouge. Une fois lié à une protéine, le colorant vire au bleu. On effectue alors une lecture de l'absorbance pour mesurer la quantité de bleu présent dans la solution et connaître ainsi la concentration des protéines dans la solution. Le spectre d'absorption maximal de la forme liée du colorant (bleu) se situe à 595 nm, et l'augmentation de l'absorbance à 595 nm est proportionnelle à la quantité de colorant lié et, par conséquent, à la concentration des protéines dans la solution (Bradford,

1976). La teneur en protéine de soja peut également être estimée à l'aide de la méthode de Kjeldahl (Maesteri *et al.*, 1998). Cette méthode n'est toutefois pas privilégiée, car elle quantifie la teneur en azote, qui est alors utilisée pour estimer la concentration des protéines.

Dans une étude, on a appliqué une méthode de quantification des globulines 7S et 11S à des boissons au soja (Gardner *et al.*, 2007). On a comparé la composition protéique endothermique des boissons au soja à un isolat de référence de soja associé à des pics connus pour les globulines 7S et 11S par densitométrie différentielle à balayage. On a caractérisé le profil électrophorétique des protéines par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (PAGE), et on a effectué une quantification par des techniques de densitométrie par balayage (SDS). Dans une autre étude, on a eu recours à l'électrophorèse bidimensionnelle pour comparer la teneur en globulines de l'extrait de farine de soja et du concentré de protéine de soja (Giannazza *et al.*, 2003). Les protéines ont été séparées en fonction de leur charge, sur un gradient de pH 4-10 immobilisé non linéaire en présence d'urée, puis selon leur taille, par SDS-PAGE, de façon analogue à l'étude précitée. À la suite du SDS-PAGE, les protéines ont été transférées sur une membrane de nitrocellulose par électrobuvarage, et on a effectué une immunodétection au moyen d'un anticorps polyclonal *anti-7S*. Des échantillons ont ensuite été préparés en vue d'une analyse par désorption-ionisation par impact laser assistée par matrice (MALDI) et d'une analyse par ionisation par électronébuleuseur-spectrométrie de masse (MS). Cette dernière analyse a été effectuée afin d'identifier des structures précises dans les globulines qui indiqueraient la présence de certaines sous-unités.

## **4.0 CARACTÉRISATION DE L'EFFET SUR LA SANTÉ**

***Objectif : Le but de cette section consiste à fournir des renseignements sur l'effet sur la santé, la validité des biomarqueurs utilisés et la pertinence de l'effet sur la santé pour la population canadienne.***

**Le choix de l'effet sur la santé et des biomarqueurs qui lui sont pertinents est l'un des éléments les plus importants d'une demande d'approbation d'allégation santé. Cela aura une grande incidence sur le libellé de l'allégation santé et déterminera quels critères seront choisis pour inclure ou exclure des publications de l'ensemble de la preuve utilisé pour appuyer l'allégation santé.**

**Il faut démontrer que le ou les biomarqueurs sont appropriés et pertinents pour ce qui concerne l'effet sur la santé, et les méthodes utilisées pour mesurer les concentrations de ces biomarqueurs doivent être valides, fiables et généralement acceptées.**

L'effet sur la santé à l'étude dans la présente revue systématique de la littérature scientifique est la **maladie cardiovasculaire (MCV)**. Il est également question : des renseignements fournis pour justifier le choix des biomarqueurs à utiliser; des données sur la prévalence de l'effet sur la santé et de ses biomarqueurs au sein de la population canadienne; de la justification des préoccupations liées à l'effet sur la santé et à ses biomarqueurs; et de la validité méthodologique et biologique de l'effet sur la santé et de ses biomarqueurs.

Le terme **MCV** désigne plusieurs maladies du système circulatoire, y compris le cœur, les vaisseaux sanguins qui l'entourent, et les vaisseaux sanguins qui alimentent les poumons, le cerveau, les reins et autres parties du corps. Les MCV comprennent les coronaropathies, les affections vasculaires cérébrales et les maladies artérielles périphériques (Mensink *et al.*, 2003). D'après l'Organisation mondiale de la Santé, 30 % des décès sont attribuables aux MCV, ce qui fait d'elles la cause première de mortalité à l'échelle mondiale (Organisation mondiale de la Santé, 2008). Les MCV font partie des principales causes

de décès chez les Canadiens adultes (Santé Canada, 2009). La plupart de ces maladies peuvent être évitées par une modification du mode de vie, comme l'abandon du tabagisme, la pratique d'activités physiques et l'adoption d'un régime alimentaire équilibré (Anderson et Major, 2002).

L'étiologie des MCV est multifactorielle, et il existe de nombreux facteurs de risque potentiels. Les **biomarqueurs** validés, applicables et généralement acceptés des MCV comprennent le profil lipidique (cholestérol total, cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité [C-LDL], cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité [C-HDL], triglycérides) et une tension artérielle modérément élevée à élevée (Mensink *et al.*, 2003). Des concentrations sériques accrues de cholestérol total et de C-LDL sont des facteurs de risque bien établis de la cardiopathie ischémique (Garber *et al.*, 1996). La concentration de C-LDL est toutefois considérée comme étant plus spécifique que la concentration de cholestérol total pour prédire le risque de MCV (Tardif *et al.*, 2008). Comme une faible concentration de C-HDL est un facteur de risque indépendant de MCV, il est fortement recommandé de mesurer ce paramètre (Mensink *et al.*, 2003). Des concentrations élevées de triglycérides sériques peuvent être un facteur de risque indépendant de MCV, particulièrement chez les femmes (Jacobson *et al.*, 2007); de telles concentrations sont également associées à d'autres facteurs de risque de MCV, comme l'obésité et le diabète (Santé Canada, 2009). Il est également possible de déterminer le risque de MCV en évaluant des paramètres cliniques comme l'ischémie myocardique (circulation sanguine inadéquate au cœur), l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), l'athérosclérose (dépôts de cholestérol-lipides-calcium dans la paroi des artères) ou les décès dus aux MCV (Tardif *et al.*, 2006; Thomas, 1997).

D'après la Fondation des maladies du cœur de l'Ontario (2010), près de 40 % des adultes canadiens ont des concentrations de cholestérol sanguin élevées, et on estime que jusqu'à 10 millions d'adultes canadiens ont des concentrations de cholestérol supérieures aux valeurs recommandées. Il s'agit d'une augmentation par rapport aux données présentées dans l'Enquête canadienne sur la santé cardiovasculaire effectuée en 1999, qui avait révélé que 30 % de l'échantillon de population présentait des concentrations de cholestérol total de 6,2 mmol/L ou plus (c'est-à-dire égales ou supérieures au seuil utilisé pour déterminer le risque de coronaropathie [Congrès du consensus canadien sur le cholestérol, 1988]) (Langille *et al.*, 1999). L'hypercholestérolémie, c'est-à-dire une concentration élevée de cholestérol sanguin, a été reconnue comme l'un des principaux facteurs de risque associés à la prévalence des maladies du cœur au Canada (Fondation des maladies du cœur, 2010). Il y a donc lieu de s'inquiéter étant donné la grande prévalence de l'hypercholestérolémie au sein de la population canadienne.

L'étude INTERHEART (une étude cas-témoins menée à l'échelle mondiale) a identifié que le déséquilibre entre les lipoprotéines athérogènes et les lipoprotéines antiathérogènes est le facteur de risque potentiellement modifiable le plus puissant en ce qui concerne l'apparition d'une MCV (Yusuf *et al.*, 2004). L'effet d'une intervention alimentaire sur les biomarqueurs associés aux MCV présente donc un intérêt particulier pour la santé de la population canadienne. De fait, diverses études cliniques montrent qu'il existe invariablement un lien entre la consommation régulière de soja et des effets favorables sur les concentrations de lipides sériques, et en particulier sur les concentrations de C-LDL (Welty *et al.*, 2007; Xiao *et al.*, 2008).

## CHOLESTÉROL-LDL

Le C-LDL, qui est composé de lipoprotéines de faible densité et de cholestérol (substance de type lipidique), est produit lorsque le cholestérol est empaqueté dans des lipoprotéines sous forme d'esters de cholestérol et transporté vers les tissus qui en ont besoin (Sharma *et al.*, 2009). Une concentration élevée de LDL peut causer le dépôt de cholestérol dans des macrophages et des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, ce qui peut favoriser une prolifération des cellules musculaires lisses, une inflammation

et une calcification, et éventuellement favoriser la formation d'une plaque d'athérosclérose (Schaefer, 2000). Selon une étude menée par Steinberg et ses collaborateurs (Steinberg *et al.*, 1989), les LDL oxydées jouent un rôle important dans la formation de plaques d'athérosclérose. La probabilité d'oxydation des LDL peut varier considérablement d'une personne à l'autre; elle dépend notamment de la concentration de vitamines antioxydantes, des types d'acides gras, de la présence de radicaux libres dans les LDL et de la taille des LDL (Grundy, 1993). On a également avancé l'hypothèse que les faibles concentrations de HDL, l'hypertriglycéridémie, l'hypertension, le tabagisme et le diabète de type II sont des facteurs de risques qui pourraient influencer sur l'oxydation des LDL (Grundy, 1993).

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque d'événement cardiovasculaire ou de mortalité cardiovasculaire est corrélé positivement avec les concentrations de C-LDL (Jones, 2004). En outre, le C-LDL et le cholestérol total ont été associés au risque de coronaropathie dans plusieurs études cliniques (National Cholesterol Education Program [NCEP] ATP [III], 2001). De plus, le groupe d'étude Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) (1998) et le groupe d'étude Scandinavian Simvastatin Survival (1994) ont tous deux observé une diminution de la morbidité et de la mortalité associées aux MCV après une réduction des concentrations de C-LDL. Des études cliniques ont également révélé que la diminution des concentrations sériques de C-LDL à l'aide d'agents pharmacologiques peut favoriser la régression des plaques d'athérosclérose (Ballantyne *et al.*, 1997). Il existe un certain consensus au sein de la communauté scientifique selon lequel la modification des concentrations de C-LDL serait directement liée à une modification du risque de MCV (Mensink *et al.*, 2003). Les instruments actuels de prédiction du risque (Conroy *et al.*, 2003; Wilson *et al.*, 1998) et les lignes directrices pour la prévention des MCV (De Backer *et al.*, 2003; NCEP ATP [III], 2001), qui présentent les concentrations de C-LDL ou de cholestérol total comme la pierre angulaire de l'évaluation du risque de coronaropathie, reflètent bien ce consensus. En outre, le National Cholesterol Education Program et l'American Diabetes Association reconnaissent le C-LDL comme la principale cible thérapeutique dans la prise en charge des dyslipidémies (Sharma *et al.*, 2009).

Un biomarqueur validé et fiable indique de manière spécifique l'existence d'un effet clinique reconnu sur la santé et est sensible à l'incidence d'une intervention (alimentaire, médicamenteuse, chirurgicale, vaccinale) sur cet effet sur la santé (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Le C-LDL est présent dans le sang humain en tout temps et dans tous les états physiologiques. Les concentrations de C-LDL peuvent varier sous l'effet de variables environnementales (comme une intervention alimentaire), ce qui en justifie l'utilisation à titre de biomarqueur du risque de maladie. En outre, la stabilité chimique et biologique du C-LDL confirme que l'exactitude de la mesure des concentrations de C-LDL n'est pas compromise si les échantillons de plasma sont conservés adéquatement. Par ailleurs, l'existence de nombreuses méthodes analytiques permettant de mesurer les concentrations de C-LDL garantit une précision, une validité et une reproductibilité excellentes (Mensink *et al.*, 2003). Ces éléments sont tous des caractéristiques clés d'un biomarqueur mesurable acceptable.

## **CHOLESTÉROL TOTAL**

La concentration sérique de cholestérol total, un métabolite naturel abondant dans le sang, représente une mesure de toutes les sous-fractions du cholestérol (y compris le C-LDL et le C-HDL) (Anonyme, 2001). La variation quantitative des concentrations de cholestérol reflète une gamme d'états métaboliques qui sont utilisés pour prédire le risque de MCV (Knopp, 1999). Bien que l'étiologie des MCV soit multifactorielle, on considère généralement que la concentration absolue de cholestérol dans le sérum est mécaniquement associée à son accumulation sur les parois artérielles, ce qui entraîne la formation de plaques d'athérosclérose (Mensink *et al.*, 2003). Les nombreuses études épidémiologiques et cliniques qui ont été menées auprès de diverses populations, diverses cultures et divers groupes d'âge montrent

toutes que les populations qui présentent des concentrations sériques élevées de cholestérol risquent davantage d'être atteintes d'une MCV que celles qui présentent de faibles concentrations sériques de cholestérol (Mensink *et al.*, 2003). En outre, des études cliniques ont montré que la réduction des concentrations sériques de cholestérol était associée à une évolution pathologique plus favorable, peu importe si cette réduction est attribuable au recours à des agents pharmacologiques (Shepherd *et al.*, 1995), à des protocoles nutritionnels (Mensink *et al.*, 1992) ou à des greffes d'organes (Cosio *et al.*, 2002).

Tout comme la concentration de C-LDL, la concentration de cholestérol total varie considérablement sous l'effet de variables environnementales telles que le régime alimentaire, les médicaments, l'état de santé et la pratique d'activités physiques (Mensink *et al.*, 2003), ce qui en fait un biomarqueur reconnu du risque de MCV. En outre, la stabilité chimique et biologique du cholestérol total garantit une précision, une validité et une reproductibilité excellentes lorsqu'on en mesure la concentration au moyen de techniques établies (Mensink *et al.*, 2003).

### **CHOLESTÉROL-HDL**

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) permettent aux lipides (comme le cholestérol) de retourner au foie. Le C-HDL est une particule lipoprotéique typique qui contient un ester de cholestérol (Sharma *et al.*, 2009). Il a été avancé que le C-HDL provoque une multitude d'effets anti-athérogéniques; il joue notamment un rôle dans le transport inverse du cholestérol et l'efflux cellulaire du cholestérol, et la réparation endothéliale. De plus, le C-HDL peut présenter des propriétés anti-inflammatoires, vasodilatatoires, anti-infectieuses, anti-oxydantes, antithrombotiques et anti-apoptotiques (Sharma *et al.*, 2009). La dyslipidémie athérogénique se caractérise par une concentration faible de C-HDL, une concentration élevée de triglycérides et une concentration élevée de LDL petites et denses. Cette dyslipidémie est liée à un risque élevé de MCV (Lamarche *et al.*, 1997; Sharma *et al.*, 2009).

Bien que le lien entre le C-HDL et les MCV ne soit pas tout à fait clair, les lignes directrices du NCEP ATP (III) (2002) indiquent qu'une faible concentration de C-HDL est un facteur de risque important et indépendant de coronaropathie, c'est-à-dire qu'il existe une association inverse entre la concentration de C-HDL et le risque de coronaropathie. Plusieurs études épidémiologiques d'envergure confirment que le C-HDL est un facteur de risque de MCV validé, indépendant de la concentration de C-LDL (Assmann *et al.*, 1998; Castelli, 1983; Cremer *et al.*, 1997; Kannel, 1983). Par exemple, l'étude sur le risque, l'incidence et la prévalence de Gottingen a démontré que le risque d'infarctus du myocarde augmentait de cinq fois chez les personnes présentant une concentration de C-LDL modérément élevée (4 mmol/L ou 150 mg/dL), mais une concentration de C-HDL très faible (<0,8 mmol/L ou 35 mg/dL) par comparaison au risque encouru par les personnes présentant une concentration de C-LDL élevée et une concentration de HDL dans la moyenne (Cremer *et al.*, 1997). Par ailleurs, l'étude Framingham Offspring a également révélé une augmentation continue du risque de MCV à mesure que la concentration de C-HDL diminue, particulièrement chez les hommes dont la concentration est inférieure à 1,2 mmol/L (45 mg/dL) et chez les femmes dont la concentration est inférieure à 1,4 mmol/L (55 mg/dL) (Kannel, 1983). Selon certains chercheurs, chaque augmentation de 1 mg/dL (0,0258 mmol/L) de C-HDL correspondrait à une diminution de 2 % à 3 % du risque de maladie coronarienne (Gordon *et al.*, 1989).

À l'instar du C-LDL, le C-HDL réagit bien aux stimuli environnementaux et peut être mesuré avec une excellente précision, validité et reproductibilité à l'aide de diverses méthodes d'analyse (Mensink *et al.*, 2003). Ces propriétés font en sorte que la concentration de C-HDL peut être utilisée comme biomarqueur du risque de MCV. Comme le cholestérol total est composé d'environ 75 % de C-LDL et de seulement 20 % de C-HDL (MacLean *et al.*, 1999), il convient de reconnaître que les variations de

concentrations de C-LDL peuvent indiquer plus fidèlement des variations de concentrations de cholestérol total dans le sang. Les variations de concentration de C-LDL peuvent donc être des mesures plus précises du risque de MCV que les variations de concentration de C-HDL.

### TRIGLYCÉRIDES

La concentration de triglycérides/triacylglycérols sériques, mesurée à jeun ou postprandiale, peut s'exprimer en fonction de ses constituants en lipoprotéines riches en triacylglycérol dérivé de sources intestinales (chylomicrons, résidus de chylomicron) ou hépatiques (VLDL) (Mensink *et al.*, 2003). Ces lipoprotéines sont métabolisées par la lipoprotéine lipase dans la circulation sanguine pour former des résidus de lipoprotéines athérogéniques (Schaefer, 2000), qui peuvent directement léser l'endothélium vasculaire, ce qui contribue à la formation de plaques athérosclérotiques (Sattar *et al.*, 1998). Tout porte à croire que si l'on dépasse le seuil critique de triglycérides sériques (1,5 mmol/L), cela pourrait entraîner la formation de LDL petites et denses et une faible concentration de C-HDL (Griffin *et al.*, 1994). Une fois liées à la paroi des artères, les LDL petites et denses présentent une sensibilité à l'oxydation relativement supérieure aux sous-catégories de LDL plus grandes et légères. Le LDL oxydé, a-t-on avancé, pourrait jouer un rôle important dans l'apparition des plaques athérosclérotiques, et une concentration faible de C-HDL pourrait réduire le transport inverse du cholestérol hors des lésions artérielles (Schaefer, 2000).

Une concentration élevée de triglycérides sériques est associée positivement à la coronaropathie (Grundy, 1993). Des études prospectives comme PROCAM (Assmann *et al.*, 1996) et la Physician's Health Study (Stampfer *et al.*, 1996) ont permis de mettre en évidence une association significative et indépendante entre les triglycérides sériques et l'incidence des troubles coronariens graves. En outre, une méta-analyse effectuée par Hokanson et Austin (1996) a révélé qu'une concentration élevée de triglycérides sériques était positivement associée au risque de coronaropathie.

Une concentration élevée des triglycérides sériques est associée à des anomalies lipoprotéiques, y compris à de faibles concentrations de HDL et à une plus grande fréquence de LDL petites et denses athérogéniques (Mensink *et al.*, 2003). En plus d'être associé à une augmentation triple chez les jeunes survivants d'un infarctus du myocarde, ce regroupement d'anomalies a également été reconnu comme une source fréquente de risque favorisé par la présence de lipides, dans la population générale (Austin *et al.*, 1988). À titre de biomarqueur, les triglycérides peuvent être mesurés avec une précision, une validité et une reproductibilité excellentes en utilisant une diversité de méthodes d'analyse. La mesure des triglycérides à jeun présente, cependant, l'inconvénient suivant : une grande consommation de matières grasses peut constituer une source de biais, qui hausse la mesure. Toutefois, la mesure des triglycérides reste un biomarqueur de choix, car la grande stabilité de ces derniers permet d'établir une mesure exacte (Mensink *et al.*, 2003).

### TENSION ARTÉRIELLE

**L'hypertension** (définie comme étant une mesure systématiquement supérieure ou égale à 140/90 mmHg) est une préoccupation de santé importante chez les Canadiens, car elle touche environ 20 % d'entre eux (Fondation des maladies du cœur, 2010; Agence de la santé publique du Canada, 2009). L'hypertension est un facteur de risque de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'insuffisance rénale et de la maladie vasculaire périphérique. On a avancé que le risque de MCV double avec chaque augmentation de la tension artérielle de 20/10 mmHg, ceci à partir de la valeur de 115/75 mmHg (Chobanian *et al.*, 2003).

L'hypertension est liée à une hypertrophie des vaisseaux et à une augmentation de la résistance de ces derniers. Lorsque la pression intraluminaire demeure élevée sur une longue période, des protéines de la

matrice sont synthétisées, ce qui cause une infiltration de facteurs de croissance et de cytokines secrétés par l'endothélium et les muscles lisses (Mensink *et al.*, 2003). Il a été démontré que l'hypertension exacerbe l'athérosclérose, peut-être en raison de la tension exercée sur les parois des artères et qui, par le fait même, entraîne la prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires et le rétrécissement des vaisseaux touchés (Mensink *et al.*, 2003). Parmi les effets de l'hypertension, on compte le rétrécissement de la lumière du vaisseau, le transport accru des lipoprotéines, la formation de radicaux libres et la coagulation intravasculaire, qui contribuent à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de maladie vasculaire périphérique. Les effets de l'hypertension sont répandus; ils touchent à la fois la circulation au cerveau (en affaiblissant la tolérance aux changements de tension et en augmentant le risque d'insuffisance cardiaque ischémique et d'AVC) et le cœur (en causant une surcharge de tension sur le ventricule gauche, entraînant ainsi une hypertrophie du ventricule gauche et, tôt ou tard, une dilatation du cœur et une insuffisance cardiaque) (Mensink, 2003).

Il a été établi que les interventions pharmacologiques visant à réduire la tension artérielle diminuent légèrement le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde et de mortalité. Toutefois, puisque l'hypertension reste fréquente, d'autres options de traitement sont nécessaires (Burt *et al.*, 1995). Au cours de la dernière décennie, l'hypertension a été le principal diagnostic reçu par les adultes qui ont consulté un médecin, et la proportion totale des consultations liées à l'hypertension est à la hausse (Hemmelgarn *et al.*, 2008). Il a été estimé que l'hypertension est responsable de 10 % des dépenses en soins de santé dans les pays développés comme le Canada (Gaziano *et al.*, 2009). L'Organisation mondiale de la Santé a indiqué qu'une tension artérielle élevée constitue le principal facteur de risque de mortalité (et prévoit une épidémie d'hypertension) et elle préconise les programmes de prévention et de traitement de façon prioritaire (Organisation mondiale de la Santé, 2010; Kearney, *et al.*, 2005).

L'hypertension est l'un des facteurs de risque modifiables les plus importants associés aux MCV; des données cliniques étayaient l'effet d'une réduction de la tension artérielle sur le risque de MCV. Par exemple, une revue de la littérature scientifique publiée par Collins *et al.* (1990) présente un aperçu de 17 essais avec répartition aléatoire menés sur un traitement contre l'hypertension. Dans l'ensemble, ces essais cliniques ont montré qu'une réduction de la tension artérielle moyenne diastolique de 5 mmHg à 6 mmHg et systolique de 10 mmHg à 14 mmHg était liée à une baisse de 38 % des AVC, de 16 % des coronaropathies et de 21 % de la mortalité totale. Une méta-analyse des études prospectives a révélé que chaque baisse de la tension artérielle systolique moyenne de 1 mmHg dans la population pouvait prévenir environ 10 000 décès par coronaropathie chaque année aux États-Unis (Lewington *et al.*, 2002). En outre, Cook *et al.* (1995) ont publié qu'une réduction de la tension artérielle diastolique de 2 mmHg entraînait une diminution de 6 % des coronaropathies et de 15 % des AVC. La tension artérielle, qui est considérée comme un paramètre de substitution de la MCV, est acceptée autant par les cliniciens que par les organismes de réglementation (Desai *et al.*, 2006).

## **CORONAROPATHIES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

D'après l'Organisation mondiale de la Santé, les MCV représentent un groupe d'affections touchant le cœur et les vaisseaux sanguins et comprennent : les coronaropathies (maladies des vaisseaux sanguins alimentant le muscle cardiaque); les maladies vasculaires cérébrales (maladies des vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau); la maladie artérielle périphérique (maladie des vaisseaux sanguins alimentant les bras et les jambes); le rhumatisme cardiaque (lésion du muscle cardiaque et des valves cardiaques causée par la fièvre rhumatismale, elle-même attribuable au streptocoque); les maladies du cœur congénitales (malformations de la structure du cœur présentes à la naissance); et la thrombose veineuse profonde ainsi que l'embolie pulmonaire (caillot de sang dans les veines des jambes pouvant se déloger et se déplacer vers le cœur et les poumons) (Organisation mondiale de la Santé, 2008). Cette

définition pourrait être considérée comme une définition universelle, mais il existe des divergences dans l'utilisation du terme « maladie cardiovasculaire » dans les publications et entre les spécialistes.

Bien que le terme « **maladie cardiovasculaire** » ne figure dans aucune allégation santé associée à la protéine de soja dans d'autres pays, les quelques paragraphes suivants fournissent une explication étayant l'utilisation de ce terme et le risque qui lui est associé en présence d'une concentration élevée de cholestérol sanguin.

Plusieurs publications indiquent que la concentration des lipides sériques (de même que des lipoprotéines, des apolipoprotéines et de divers ratios dérivés) est un bon paramètre permettant de prédire le **risque de MCV** (Genest *et al.*, 2009; Mensink *et al.*, 2003). D'après une publication de la Division de la recherche sur la santé de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, la protéine de soja seule ou associée à des isoflavones a des effets bénéfiques sur les facteurs de risque associés aux **MCV** grâce à leur capacité d'abaisser la concentration des triglycérides, du cholestérol total et du C-LDL dans le foie ou dans le sang, ce qui hausse la concentration de C-HDL et le ratio C-HDL/C-LDL (Xiao, 2008). En outre, le Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998) et le Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) ont fait état de réductions de la morbidité et de la mortalité associées aux **MCV** à la suite d'une baisse de la concentration de C-LDL. Selon la déclaration la plus récente de l'American Heart Association portant sur la protéine de soja et la santé cardiovasculaire, la concentration de C-LDL est le facteur de risque de **MCV** le plus étudié et constitue le principal critère sur lequel le National Cholesterol Education Program calcule le risque et recommande un traitement. L'allégation santé approuvée par la FDA repose sur ce critère (Sacks *et al.*, 2006). En outre, dans les lignes directrices les plus récentes de la Société canadienne de cardiologie pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie et la prévention des **MCV** chez les adultes (2009), on a particulièrement mis l'accent sur le fait qu'une concentration de C-LDL supérieure à 3,5 mmol/L est un facteur de risque de MCV. Bien que l'on ait souligné que les facteurs de risque de MCV et les biomarqueurs classiques ne révèlent pas la présence ou l'absence de MCV, on reconnaît dans le rapport qu'ils aident à déterminer le risque de MCV. Enfin, la Fondation des maladies du cœur du Canada indique qu'une concentration élevée de cholestérol dans le sang entraîne un risque grave de maladie du cœur et d'AVC. La Fondation indique que le risque de problèmes circulatoires, de maladie du cœur et d'AVC peut être réduit de façon radicale en abaissant la concentration de cholestérol (Fondation des maladies du cœur, 2010). Les termes « maladie du cœur » et « AVC » sont sous le terme générique **maladie cardiovasculaire**.

Outre la présence de lipides sériques, une tension artérielle élevée augmente de façon considérable le risque d'AVC, de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique et d'insuffisance cardiaque (Agence de la santé publique du Canada, 2010). Comme nous l'avons déjà mentionné, l'Organisation mondiale de la Santé inclut l'AVC (maladie vasculaire cérébrale), la cardiopathie ischémique (coronaropathie) et la maladie artérielle périphérique sous la définition de MCV (Organisation mondiale de la Santé, 2008). Par conséquent, pour étudier la tension artérielle à titre d'autre biomarqueur d'intérêt dans la revue systématique de la littérature scientifique, il importe d'utiliser le terme « maladie cardiovasculaire » plutôt que le terme plus restreint de « coronaropathie ».

Même si, dans la présente analyse, l'effet sur la santé d'intérêt est la MCV, le terme « coronaropathie » a été utilisé à plusieurs reprises. Il convient de noter que ces deux termes désignent deux réalités distinctes, comme il a été défini précédemment, et que par conséquent, ils ne doivent pas être considérés comme des termes interchangeables.

## **5.0 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ DE L'ALLÉGATION**

**Objectif :** *Le but de cette section consiste à orienter la récupération et l'évaluation de la totalité de la preuve pertinente sur le lien aliment-santé, pour permettre une évaluation de la causalité et la généralisation ainsi que la pertinence biologique de l'effet sur la santé et la faisabilité de consommer un apport efficace de l'aliment.*

L'étape 5 des Lignes directrices de SC comprend 13 étapes. Le présent document constitue un exemple des étapes 1 à 9b. Une demande complète doit inclure toutes les autres sections des Lignes directrices de SC, y compris les étapes 9c à 13 de la section 5, dégager toute information ou lacune de la recherche ainsi que combler les lacunes au besoin.

### **5.1 DÉTAILS DES ÉTAPES**

#### **5.1.1 ÉTAPE 1. DÉCRIRE LA STRATÉGIE DE RECHERCHE POUR LA RÉCUPÉRATION DE LA DOCUMENTATION**

**Objectif :** *Élaborer une stratégie pertinente, complète et reproductible qui sera utilisée pour récupérer la totalité de la preuve présente dans les études humaines traitant du lien aliment-santé.*

<b>Tableau 5. Identification des bases de données et des paramètres de recherche utilisés pour la récupération de la documentation /</b>	
<b>Table 5. Identification of databases and search parameters used for literature retrieval</b>	
<b>A. Bases de données électroniques /</b> <b>Electronic Databases</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Énumérer les bases de données électroniques utilisées et identifier les champs recherchés dans chaque base de données /</li> </ul> <p>List electronic databases used and identify fields searched within each database</p>	
<b>Base de données /</b> <b>Database</b>	<b>Champs recherchés dans la base de données /</b> <b>Fields searched in database</b>
Medline	All Fields
Food Science and Technology Abstracts	Title
Web of Science	Title
Current Contents Connect	Title
BIOSIS Previews	Title

<b>B. Méthodes et sources non électroniques /</b> <b>Non-Electronic Methods and Sources</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indiquer si les méthodes et sources suivantes ont été utilisées ou considérées / State whether the below were conducted or considered</li> </ul>	
Recherche manuelle / Hand Searching	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No
Études non publiées / Unpublished Studies	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No
<b>C. Humains /</b> <b>Humans</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indiquer si un paramètre de recherche a été utilisé pour limiter la récupération aux études sur les humains / State whether a search parameter was used to limit retrieval to human studies</li> </ul>	
<input checked="" type="checkbox"/> Yes (in databases when available) <input type="checkbox"/> No	Search parameter used: Limits: Humans
<b>D. Années de publication /</b> <b>Publication Years</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indiquer les années de publication considérées pour vos recherches électroniques et non électroniques et justifier la date du début / State the publication years considered for your electronic and non-electronic searches and justify the start date</li> </ul>	
Date du début / Start date: 1980	Date de la fin / End date: March 2010
Justification de la date du début / Justification for start date: In order to evaluate the totality of scientific evidence, a start date of 1980 was chosen. This start date provides a 30-year time frame for investigation of published scientific literature, which should ensure that a full scope of available literature is considered. In order to include current and relevant studies (utilizing modern methodology) in this systematic literature review, literature published prior to 1980 was not considered.	
<b>E. Langues /</b> <b>Languages</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indiquer les langues considérées pour les recherches électroniques et non électroniques / State the languages considered for your electronic and non-electronic sources</li> </ul>	
Langues considérées pour la recherche / Languages considered for search: English	

<b>Tableau 6. Mots-clés et leurs combinaisons utilisés pour récupérer la documentation sur le lien aliment-santé dans les bases de données électroniques /</b>	
<b>Table 6. Keywords and their combination used to retrieve literature on the food/health relationship from electronic databases</b>	
<b>A. Aliment / Food</b>	
<b>Indiquer les mots-clés / Indicate keywords used:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soy</li> <li>• Soybean</li> <li>• <i>Glycine max</i></li> <li>• Soy isoflavones</li> <li>• Soy protein (isolate)</li> <li>• Soy phytoestrogens</li> </ul>	
<b>B. Effet(s) sur la santé / Health effect(s)</b>	
<b>1. Effet final sur la santé / Final health effect</b>	<b>2. Biomarqueur et marqueur substitut de l'effet sur la santé / Biomarker and Surrogate marker of health effect</b>
<b>Indiquer les mots-clés / Indicate keywords used:</b>	<b>Indiquer les mots-clés / Indicate keywords used:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CVD OR cardiovascular disease</li> <li>• CHD OR coronary heart disease</li> <li>• Myocardial ischemia</li> <li>• Myocardial infarction OR heart attack</li> <li>• Atherosclerosis</li> <li>• Hypercholesterolemia</li> <li>• Hyperlipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholesterol OR cholesterol reduction</li> <li>• Lipids</li> <li>• Blood pressure</li> <li>• Homocysteine*</li> <li>• Total cholesterol OR TC</li> <li>• Triglycerides OR triacylglycerol OR TG</li> <li>• LDL cholesterol OR LDL-C</li> <li>• HDL cholesterol OR HDL-C</li> </ul>
<b>C. Combinaisons de mots-clés utilisées / Combinations of keywords used</b>	
<b>Indiquer les combinaisons de mots-clés utilisées / Indicate combinations of keywords used:</b>	
‘food’ (from section A) + ‘final health effect OR biomarker/surrogate marker of health effect’ (from section B)	
<b>D. Justification de l'exclusion de termes potentiellement pertinents / Justification for exclusion of potentially relevant terms</b>	
<b>Veillez préciser et justifier la non-utilisation de termes pertinents comme mots-clés / Please specify and justify the disuse of relevant terms as keywords:</b>	
N/A	

N/A = not applicable

\*Veillez noter que, même si à l'origine la stratégie de recherche faisait appel à l'homocystéine à titre de biomarqueur ou de marqueur de substitution de la MCV, une recherche plus approfondie a permis de mettre en lumière des incohérences dans les publications en ce qui concerne la spécificité et la sensibilité du lien entre l'homocystéine et l'incidence des MCV. Par conséquent, il a été décidé que l'on n'utiliserait pas l'homocystéine comme biomarqueur validé de la MCV dans la présente analyse.

## **5.1.2 ÉTAPE 2. METTRE EN OEUVRE LA STRATÉGIE DE RECHERCHE POUR LA RÉCUPÉRATION DE LA DOCUMENTATION**

**Objectif : Mettre en oeuvre la stratégie de recherche de manière uniforme pour toutes les bases de données électroniques, conserver un dossier de toute la documentation récupérée avant de trier la documentation et organiser la récupération de la documentation de manière systématique.**

La revue de la littérature doit comprendre l'historique de la recherche et les résultats de recherche de chaque base de données. Utilisez les outils « Publier en tant que PDF », « Sauvegarder la page Web » ou « Imprimer l'écran » pendant que vous faites une recherche dans la base de données pour éviter d'avoir à refaire les étapes pour obtenir un enregistrement de l'historique.

Prenez note que l'annexe 1 contenant l'historique de recherche n'est pas incluse dans ce rapport.

Prenez note qu'une liste de citations (titre, auteur et source), de même qu'une copie de l'historique de la recherche réalisée dans chaque base de données, se trouvent à l'annexe 1, volumes 1–9.

<b>Tableau 7. Nombre de références récupérées de sources électroniques et non électroniques</b>	
<b>Source</b>	<b>N<sup>bre</sup> de references</b>
<b>A. Récupérées des bases de données électroniques</b>	48 905
<b>B. Récupérées des bases de données non électroniques (p. ex., documentation non publiée, recherche manuelle)</b>	0
<b>C. Doubles</b>	34 247
<b>TOTAL (A+B-C):</b>	14 658

<sup>1</sup> Dans le cadre d'une stratégie de recherche, l'utilisation des diverses combinaisons de mots clés indiquées au **tableau 6** dans la base de données Medline a donné **11 880** références. Dans la base de données Web of Knowledge, qui fouille simultanément 4 bases de données individuelles pour trouver des références pertinentes (Food Science and Technology Abstracts, Web of Science, Current Contents Connect, BIOSIS Previews), l'utilisation des différentes combinaisons de mots clés mentionnées au **tableau 6** a donné **37 025** références. Au total, **48 905** références ont été extraites des 5 bases de données consultées. Parmi les 11 880 références tirées de la base de données Medline, 9 782 étaient en double. La revue de la littérature réalisée dans PubMed et Medline a permis de récupérer un total de 2 098 références uniques. Parmi les 37 025 références extraites de Web of Knowledge, 22 367 étaient en double. La recherche dans Web of Knowledge a produit un total de 14 658 références uniques. Après élimination des doubles dans chacune des bases de données, les résultats de la recherche stratégique dans Medline et dans Web of Knowledge ont été fusionnés. Il y avait en tout **16 756** références. Sur ces 16 756 références, 2 098 étaient des doubles (selon le calcul effectué à la suite d'un filtrage **combiné** des doubles). Au total, **14 658** références uniques ont été extraites des bases de données électroniques mentionnées.

Il pourrait s'avérer nécessaire de revoir le tableau 7 après la revue de la littérature. La lecture des publications extraites pourrait révéler des références citées qui ne sont pas ressorties des recherches effectuées dans les bases de données électroniques. Si ces publications sont ajoutées à la liste de références par la suite, elles devraient être considérées comme issues d'une « recherche manuelle ».

### **5.1.3 ÉTAPE 3. ÉLABORER LES CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION POUR TRIER LA DOCUMENTATION RÉCUPÉRÉE**

**Objectif :** *Élaborer des critères d'inclusion et d'exclusion qui seront appliqués à toutes les références récupérées dans les bases de données électroniques et non électroniques afin que les références non pertinentes ou non utiles puissent être exclues.*

**Cette étape est cruciale. À cette étape, la recherche repose sur des critères clairs d'exclusion et d'inclusion. L'utilisation de critères clairs éliminera les incohérences et la nécessité de revoir les critères pour trier à nouveau les publications.**

<b>Tableau 8a. Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour le triage de la documentation</b>		
<b>Facteur</b>	<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<b>Source</b>	Publiée ou sous presse dans une revue évaluée par des pairs	Publiée dans une source non évaluée par des pairs (rapports sur Internet, articles de journaux et de revues)
<b>Type de rapport</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Articles complets</li> <li>• Travaux de recherche originaux</li> <li>• Données chez les humains :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études d'intervention chez les humains</li> <li>- études de cohortes</li> <li>- études de cas-témoins emboîtés</li> </ul> </li> <li>• Examens systématiques ou méta-analyse (données chez les humains)</li> <li>• Énoncé qui fait autorité (articles de position par un organisme scientifique crédible, comme l'Institute of Medicine, l'Organisation mondiale de la Santé, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résumés, lettres de consommateurs, témoignages ou anecdotes publiés</li> <li>• Données de sources autres que chez les humains               <ul style="list-style-type: none"> <li>- données d'études <i>in vitro</i></li> <li>- données d'études animales</li> </ul> </li> <li>• Revues de la littérature non-systématiques</li> <li>• Études de cohortes rétrospectives, études de cas-témoins, études transversales, études écologiques, études chronologiques ou études démographiques</li> </ul>
<b>Langue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anglais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout sauf Anglais</li> </ul>
<b>Année de publication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1980 jusqu'à la date de la recherche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S.O.</li> </ul>
<b>Double</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S.O.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La publication est un double</li> </ul>

<b>Tableau 8a. Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour le triage de la documentation (cont)</b>		
<b>Facteur</b>	<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<b>Traitement (aliment)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études observationnelles dans lesquelles la quantité d'aliment consommé était calculée</li> <li>• Études d'intervention dans lesquelles la quantité d'aliment consommé était calculée</li> <li>• Études d'intervention dans lesquelles l'aliment d'intérêt était administré indépendamment (i.e. l'aliment n'était pas administré en combinaison à des médicaments ou d'autres interventions nutritionnelles)</li> <li>• Traitement par voie orale</li> <li>• Les biomarqueurs de l'effet sur la santé sélectionnés sont pertinents sur le plan biologique et/ou méthodologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études observationnelles dans lesquelles la quantité d'aliment consommé n'était pas calculée</li> <li>• Études d'intervention dans lesquelles la quantité d'aliment consommé n'était pas calculée</li> <li>• Études d'intervention dans lesquelles l'aliment d'intérêt n'était pas administré indépendamment (i.e. l'aliment était administré en combinaison à des médicaments ou d'autres interventions nutritionnelles)</li> <li>• Traitement par voie non orale</li> <li>• Les biomarqueurs de l'effet sur la santé sélectionnés ne sont pas pertinents sur le plan biologique et/ou méthodologique</li> </ul>
<b>Contrôle (si utilisé)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude à utilisé un groupe témoin et utilisé un contrôle ou un placebo approprié pour la méthodologie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude à utilisé un groupe témoin ou un contrôle ou un placebo non approprié pour la méthodologie</li> </ul>
	<p>Les critères qui déterminent si un aliment contrôle est approprié peut varier d'une étude à une autre. Dans ce cas, voici certains critères utilisés : 1) l'aliment contrôle devait être isoénergétique à l'aliment expérimental; 2) sa composition en macronutriment devait être similaire à l'aliment expérimental; 3) la qualité et la quantité de protéine consommée devait être similaire.</p> <p>L'identification d'aliments contrôles appropriés dépendra de l'objet de l'allégation santé : un aliment entier, un aliment contenant une substance bioactive inhérente, ou un aliment contenant une substance bioactive ajoutée.</p>	
<b>Voie d'exposition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non orale (p. ex., intraveineuse)</li> </ul>

<b>Tableau 8a. Critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour le triage de la documentation (cont)</b>		
<b>Facteur</b>	<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<b>Effet sur la santé</b>	<u>Direct</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'effet sur la santé a été mesuré de façon précise</li> </ul> <u>Indirect</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le ou les biomarqueurs de l'effet sur la santé sélectionnés sont pertinents sur le plan biologique et/ou méthodologique</li> </ul>	<u>Direct</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'effet sur la santé n'a pas été précisément mesuré</li> </ul> <u>Indirect</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le ou les biomarqueurs de l'effet sur la santé sélectionnés ne sont pas pertinents sur le plan biologique et/ou méthodologique</li> </ul>
<b>État de santé de la population et contexte de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'état de santé de la population de l'étude est représentatif de la population cible <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultes généralement en santé<sup>2</sup></li> <li>Adultes autonomes, ou alimentation contrôlée</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'état de santé de la population de l'étude n'est pas représentatif de la population cible <ul style="list-style-type: none"> <li>Personnes hospitalisées</li> <li>Adultes autonomes mais atteints d'une maladie<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
<b>Âges</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Représentatif de la population cible : Individus âgés de plus de 9 ans<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non représentatif de la population cible : Individus âgés de 9 ans ou moins<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Signification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indiquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non indiquée</li> </ul>
<b>Durée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement d'une durée adéquate (p. ex., durée de 3 semaines ou plus dans des études d'interventions)<sup>4</sup></li> <li>Durée du suivi (afin de mesurer l'effet sur la santé) est adéquate (études de cohortes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement d'une durée inadéquate (p. ex., durée de moins de 3 semaines dans des études d'interventions)<sup>4</sup></li> <li>Durée du suivi (afin de mesurer l'effet sur la santé) est inadéquate (études de cohortes)</li> </ul>

**Abréviation :** s.o., sans objet

<sup>1</sup> Un groupe témoin satisfaisant est constitué de sujets n'ayant pas reçu le traitement ou la substance. Lorsqu'une étude d'intervention comprend l'administration d'un aliment ou d'un constituant alimentaire, les régimes alimentaires et les régimes témoins doivent être suffisamment semblables pour permettre l'étude de la relation entre la substance et la maladie (U.S. FDA, 2009a). En outre, les données de départ pertinentes qui peuvent avoir un effet sur le paramètre mesuré ne doivent pas considérablement différer entre le groupe témoin et le groupe expérimental (p. ex., mesure de la valeur de départ des lipides, poids, Indice de masse corporelle [IMC]) (FDA, 2009).

<sup>2</sup> Veuillez noter qu'on a tenu compte, dans la présente analyse, des études auxquelles participaient des sujets atteints du syndrome métabolique ou ayant des concentrations élevées de cholestérol (les critères de restriction variaient selon les chercheurs), mais qui étaient autrement en bonne santé. Les études qui incluaient des sujets ayant une hypercholestérolémie familiale ou de type II ont été exclues. Les études faisant appel à des personnes qui consommaient des médicaments d'ordonnance ou qui participaient à un programme de perte de poids intégré dans la méthodologie ont été exclues de cette analyse, car ces éléments pouvaient constituer une source de biais.

<sup>3</sup> Dans le but d'effectuer une revue de la littérature scientifique inclusive, les populations des deux sexes ont été examinées.

<sup>4</sup> Le FDA des États-Unis considère que la durée minimale de l'évaluation des effets d'une intervention sur la concentration de C-LDL (FDA, 2009) est de trois semaines. La période de trois semaines sera donc considérée comme une durée d'exposition suffisante pour les études d'intervention examinées dans la présente analyse.

### 5.1.4 ÉTAPE 4. TRIER LA DOCUMENTATION

**Objectif :** Exclure les références qui, selon leur titre, leur résumé ou le texte complet, satisfont aux critères d'exclusion ou ne satisfont pas aux critères d'inclusion précisés dans le tableau 8a.

Cette étape se prête à une interprétation personnelle et est l'une de celles qui exigent le plus de travail. Des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis facilitent grandement la sélection des publications. Si l'on détermine au cours du processus que les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas suffisamment précis pour décider sans hésiter s'il faut inclure ou exclure une étude, il pourrait convenir d'interrompre le processus, de revenir au tableau 8a afin d'affiner les critères d'inclusion et d'exclusion, puis de recommencer le processus à l'aide des nouveaux critères.

Deux personnes devraient appliquer séparément les critères d'inclusion et d'exclusion. Il vaut mieux favoriser une inclusion excessive lors de l'étape de la sélection des titres afin de réduire au minimum la probabilité d'exclure une publication pertinente ou utile. Il faudrait aussi appliquer cette méthode aux étapes de sélection des résumés et des textes complets. Dans le cas où des détails importants sur les critères d'inclusion et d'exclusion ne figurent pas dans une publication, il est possible de communiquer avec l'auteur pour essayer de les acquérir.

<b>Facteur</b>	<b>Nombre de références</b>
Références avant l'application des critères d'inclusion et d'exclusion	14 658 <sup>1</sup>
Références exclues à l'étape du triage des titres	14 249 (409 résumés commandés) <sup>2</sup>
Références exclues à l'étape de triage des résumés	263 (146 publications commandées)
Références exclues à l'étape de triage des textes complets	87
TOTAL des références exclues (après l'application des critères d'inclusion et d'exclusion) :	14 599
TOTAL des références incluses (après l'application des critères d'inclusion et d'exclusion) :	59 <sup>3</sup> (45 publications d'études d'intervention, 1 publication d'étude observationnelle, 13 méta-analyses/ revues systématiques)

<sup>1</sup> Une liste de toutes les références récupérées lors de la revue systématique de la littérature scientifique est présentée à l'**annexe 1, volumes 1 à 9**. Les résultats de la stratégie de recherche ont été triés par voie électronique pour éliminer les publications en double (consulter l'**étape 2** pour obtenir des précisions).

<sup>2</sup> Les résumés récupérés au moyen de la recherche sont présentés à l'**annexe 2**.

<sup>3</sup> Le texte complet de chacune des 59 références pertinentes figure à l'**annexe 3**.

Une liste de toutes les références et de tous les résumés récupérés au moyen de la revue systématique de la littérature et le texte complet de chacune des références pertinentes doivent figurer dans les annexes. Veuillez noter que les annexes 1 à 3 qui renferment ces renseignements n'ont pas été intégrées au présent rapport.

## **5.1.5 ÉTAPE 5. PRODUIRE DES LISTES DE RÉFÉRENCES DES ÉTUDES INCLUSES ET EXCLUES**

**Objectif :** Indiquer les références qui ont satisfait aux critères d'inclusion à l'étape du triage des textes complets.

Il est recommandé d'employer un style uniforme pour les références. Il est aussi utile d'ajouter la date de la recherche dans la base de données pour situer le contexte et dans le cas de futures mises à jour de la revue de la littérature.

Si une publication est exclue pour plus d'une raison, il peut être judicieux d'indiquer les différentes raisons dans le tableau 11 au cas où l'un des critères devrait être modifié à une date ultérieure et les publications doivent être à nouveau triées.

<b>Tableau 10. Liste des références qui ont satisfait aux critères d'inclusion à l'étape du triage des textes complets (n = 59)</b>	
<b>N° réf</b>	<b>Référence (Citation complète)</b>
<b>Publications d'études d'interventions (n = 45) :</b>	
<b>1</b>	Allen, J.K., Becker, D.M., Kwiterovich, P.O., Lindenstruth, K.A., and Curtis, C. 2007. Effect of soy protein-containing isoflavones on lipoproteins in postmenopausal women. <i>Menopause: The Journal of the North American Menopause Society</i> ; 14(1): 106-114.
<b>2</b>	Azadbakht, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padyab, M., Hu, F.B. and Willet, W.C. 2007. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> ; 85: 735-741.
<b>3</b>	Bakhit, R.M., Klein, B.P., Essex-Sorlie, D., Ham, J.O., Erdman, J.W., and Potter, S.M. 1994. Intake of 25 g of soybean protein with or without soybean fiber alters plasma lipids in men with elevated cholesterol concentrations. <i>Journal of Nutrition</i> ; 124: 213-222.
<b>(...)</b>	
<b>45</b>	Welty, F.K., Lee, K.L., Lew, N.S. and Zhou, J-R. 2007. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. <i>Archives of Internal Medicine</i> ; 167: 1060-1067.
<b>Publication d'études observationnelles (n = 1) :</b>	
<b>46</b>	Zhang, X., Shu, X.O., Gao, Y.T., Yang, G., Li, Q., Li, H., Jin, F., and Zheng, W. 2003. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. <i>Journal of Nutrition</i> ; 133: 2874-2878.
<b>Méta-analyses, examens systématiques, énoncés qui font autorité (n = 13) :</b>	
<b>47</b>	Anderson, J.W., Johnstone, B.M., and Cook-Newell, M.E. 1995. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. <i>New England Journal of Medicine</i> ; 333: 276-282.
<b>48</b>	Costa, R.L., and Summa, M.A. 2000. Soy protein in the management of hyperlipidemia. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> ; 34: 931-935.
<b>49</b>	Erdman, J.W. 2000. Soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the AHA. <i>Circulation</i> ; 102: 2555-2559.
<b>(...)</b>	
<b>59</b>	Zhuo X.G., Melby, M.K., and Watanabe, S. 2004. Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. <i>Journal of Nutrition</i> ; 134: 2395-2400.

<b>Tableau 11. Liste des références exclues à l'étape du triage des textes complets et la ou les raisons de l'exclusion (n = 81) /</b> <b>Table 11. List of references excluded at the full-text filtering stage and reason(s) for exclusion (n=81)</b>		
<b>N° réf / Ref #</b>	<b>Référence (Citation complète) / Reference (Full citation)</b>	<b>Raison (s) de l'exclusion Reason(s) for Exclusion<sup>1</sup></b>
<b>1</b>	Allison, D.B., Gadbury, G., Schwartz, L.G., Murugesan, R., Kraker, J.L., Heshka, S., Fontaine, K.R. and Heymsfield, S.B. 2003. A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial. European Journal of Clinical Nutrition; 57: 514-522.	Treatment (soy protein, fibre and phospholipids as a meal replacement, combined with a low calorie diet for weight loss in obese subjects)
<b>(...)</b>		
<b>3</b>	Aubertin-Leheudre, M., Lord, C., Khalil, A. and Dionne, I.J. 2007. Effect of 6 months exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society; 14(4): 1-6.	Treatment (soy isoflavones provided in capsules)
<b>4</b>	Blumenschein, S., Torres, E., Kushmaul, E., Crawford, J. and Fixler, D. 1991. Effect of oat bran/soy protein in hypercholesterolemic children. Annals New York Academy of Sciences; 413-415.	Treatment (unable to quantify absolute soy protein treatment, 1 g soy protein given on a per kg basis); Study population (included children <9 years of age)
<b>5</b>	Bricarello, L.P., Kasinski, N., Bertolami, M.C., Faludi, A., Pinto, L.A., Relvas, W.G.M., Izar, M.C.O., Ihara, S.S.M., Tufik, S. and Fonseca, F.A.H. 2004. Comparison between the effects of soy milk and non-fat cow milk on lipid profile and lipid peroxidation in patients with primary hypercholesterolemia. Nutrition; 20: 200-204.	Control (considerably higher fibre and fat content (predominantly unsaturated fat) and lower carbohydrate content with the soy milk <b>treatment</b> , as compared to non-fat cow milk <b>treatment</b> )
<b>6</b>	Carroll, K. 1991. Review of clinical trials on cholesterol-lowering response to soy protein. American Dietetic Association; 91(7): 820-828.	Report Type (review paper)
<b>(...)</b>		
<b>9</b>	Desroches, S., Mauger, J-F., Ausman, L.M., Lichenstein, A.H. and Lamarche, B. 2004. Soy protein favourably affects LDL size independently of isoflavones in hypercholesterolemic men and women. Human Nutrition and Metabolism; 134: 574-579.	Duplicate publication
<b>(...)</b>		
<b>14</b>	Fumagalli, R., Soleri, L., Farina, R., Musanti, R., Mantero, O., Nosedà, G., Gatti, E. and Sirtori, C.R. 1982. Fecal cholesterol excretion studies in Type II hypercholesterolemic patients treated with soybean protein diet. Atherosclerosis; 43: 341-353.	Population Health Status (Type II hypercholesterolemic subjects)

(...)

<b>81</b>	Zittermann, A., Geppert, J., Baier, S., Zehn, N., Gouni-Berthold, I., Berthold, H.K., Reinsberg, J. and Stehle, P. 2004. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults. European Journal of Clinical Nutrition; 43: 100-108.	Control (soy protein cookies and white wheat flour cookies not described as matched, nor was a macronutrient comparison between treatment and control foods reported); Treatment (soy protein within soy flour was not quantified)
<b>Nombre total d'études exclues par raison / Total number of studies excluded per reason</b>		<b>Treatment (n=24); Population Health Status (n=28); Report Type (n=3); Duplicate (n=3); Control (n=23); Health Effect (n=1); Study Population (n=6); Other (1)</b>

<sup>1</sup> **La ou les raisons d'exclusion incluent :** Source, type de rapport, langue, année de publication, double, traitement, contrôle, voie d'exposition, effet sur la santé, état de santé de la population ou contexte de l'étude, âge, signification statistique / **Reason(s) for exclusion include:** Source, report type, language, publication, year, duplicate, treatment, duration, control, route of exposure, health effect, population health status/study setting, age, statistical significance

Soulignons que seule la recherche initiale sera l'objet d'une évaluation dans les étapes suivantes. Parce que les revues systématiques et les méta-analyses ne rendent pas suffisamment de détails sur les études individuelles, elles ne peuvent être utilisées dans ces étapes. Cependant, les revues systématiques, les méta-analyses et les énoncés qui font autorité ainsi que des études animales peuvent être utilisés dans la description des étapes 9c à 13 pour supporter les conclusions de la revue systématique de la littérature et pour ajouter du poids à une demande d'approbation visant une allégation santé.

### **5.1.6 ÉTAPE 6. MISE EN TABLEAU DES ÉTUDES**

**Objectif :** Fournir un synopsis des renseignements pertinents tirés d'études d'intervention ou d'études observationnelles d'une manière normalisée et objective.

Cette section comportera des renseignements pour chaque publication sur une étude d'intervention (gabarit du tableau 12a) ou une étude observationnelle (gabarit du tableau 12b) énumérée dans le tableau 10 (publications ayant satisfait aux critères d'inclusion à l'étape de sélection des textes complets).

Il est plus facile d'examiner et de comparer les publications si les renseignements sont toujours présentés dans le même ordre (p. ex., dans la colonne « Exposition et durée », indiquer toujours les renseignements concernant chaque publication dans l'ordre suivant : matrice des aliments, dose de l'aliment, durée de l'intervention, méthodologie ou durée de la période de stabilisation, des lavages, du suivi, etc.). En outre, le fait d'indiquer si certaines variables ne font pas partie d'une publication évitera aux examinateurs de devoir accéder à la publication pour y chercher les renseignements.

À noter que la plupart des essais cliniques comportent au moins deux groupes d'étude; un groupe témoin et un groupe expérimental. Toutefois, certaines méthodologies peuvent compter plusieurs groupes expérimentaux ayant consommé différents traitements (boisson au soja ou tofu) ou différentes quantités d'un même traitement. La revue de la littérature d'origine comprenait 45 publications sur des études d'intervention qui recensaient 79 groupes expérimentaux.

Dans le présent document, le tableau 12a fournit un exemple de renseignements pour 3 des 45 publications sur des études d'intervention incluses dans la première revue de la littérature, et le tableau 12b donne des renseignements concernant la publication sur l'unique étude observationnelle.

Se reporter au **tableau 12a** pour obtenir un aperçu des **79 groupes expérimentaux (provenant de 45 publications d'études d'intervention)** examinés dans cette revue systématique de la littérature scientifique.

Se reporter au **tableau 12b** pour consulter un aperçu de la **publication sur l'unique étude observationnelle** faisant partie de cette revue systématique de la littérature scientifique.

Le tableau supplémentaire S2 est un tableau facultatif créé par NDI en vue de fournir des détails sur plusieurs groupes expérimentaux faisant l'objet de publications sur des études d'intervention. Bien que ce tableau ne soit pas exigé par Santé Canada dans les Lignes directrices de SC, il constitue un outil efficace pour présenter les renseignements de façon organisée lorsque plusieurs publications comportent de multiples groupes expérimentaux.

<b>Tableau supplémentaire S2. Description des groupes expérimentaux étudiés dans les publications sur des études d'intervention sélectionnées (facultatif) /</b>			
<b>Supplementary Table S2. Description of treatment groups of included intervention study publications (optional)</b>			
<b>N° de réf / Ref No.</b>	<b>Publication</b>	<b>N<sup>bre</sup> de groupes expérimentaux étudiés / No. of Treatment Groups</b>	<b>Description des groupes expérimentaux étudiés / Description of Treatment Groups</b>
1	Allen <i>et al.</i> , 2007	1	20 g/d soy protein + 96 mg/d aglycones
2	Azadbakht <i>et al.</i> , 2007	1	15 g/d soy protein + 84 mg/d isoflavones
3	Bakhit <i>et al.</i> , 1994	2	All subjects: 25 g/d SPI + 20 g cellulose
			Hypercholesterolemic: 25 g/d SPI + 20 g cellulose
4	Basaria <i>et al.</i> , 2009	1	20 g/d soy protein powder + 96 mg/d aglycones
5	Baum <i>et al.</i> , 1998	2	40 g/d SPI + 56 mg/d aglycones
			40 g/d SPI + 90 mg/d aglycones
6	Blum <i>et al.</i> , 2003	1	25 g/d soy protein powder + 85 mg isoflavones
7	Borodin <i>et al.</i> , 2009	1	30 g/d SPI
8	Crouse <i>et al.</i> , 1999	8	Low LDL (<4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 3 mg/d
			Low LDL (<4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 27 mg/d
			Low LDL (<4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 37 mg/d
			Low LDL (<4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 62 mg/d
			High LDL (≥4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 3 mg/d
			High LDL (≥4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 27 mg/d
			High LDL (≥4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 37 mg/d
High LDL (≥4.29 mmol/L): 25 g/d SPI + 62 mg/d			

(...)

44	Shidfar <i>et al.</i> , 2009	1	130 g soybeans (50 g/d soy protein + 164 mg/d isoflavones)
45	Welty <i>et al.</i> , 2007	2	Normotensive: 56 g (½ cup) soy nuts (25 g/d soy protein + 101 mg/d aglycones)
			Hypertensive: 56 g (½ cup) soy nuts (25 g/d soy protein + 101 mg/d aglycones)
		<b>79</b>	<b>Total Number of Treatment Arms</b>

SPI = soy protein isolate

**Tableau 12a. Résumé des études d'intervention abordant le lien aliment-santé (exemple 1 : Allen et al. 2007) /**  
**Table 12a. Summary of intervention studies addressing the food/health relationship (example 1: Allen et al. 2007)**

<u>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</u>  (Author, Year)	<u>But de l'étude / Aim of Study</u>	<u>Méthodologie/ Design</u>  • R (Randomized) • NR (Non-Randomized) • C (Control group) • SB (Single-Blind) • DB (Double-Blind) • P (Parallel) • CO (Crossover)	<u>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</u>  • Country • Health Status • Setting (metabolic unit, free-living subjects) • Age range • Gender (M, F) • # recruited • # randomized • # in final sample	<u>Exposition et durée / Exposure and Duration</u>  • Food matrix • Food dose; method and frequency of consumption • Duration of intervention • Design and/or duration of stabilization period, washouts, follow-ups	<u>Diète durant l'étude et outil d'évaluation / Background Diet &amp; Assessment Tool</u>	<u>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</u>  • Changes in health • Adverse effects	<u>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</u>
<p>Allen, J.K., Becker, D.M., Kwiterovich, P.O., Lindenstruth, K.A., and Curtis, C., 2007.</p> <p>Quality: 15 (See Quality Appraisal Tool)</p>	<p>To determine the effects of isolated soy protein containing isoflavones on lipoproteins and lipoprotein subclasses in both African American and white post-menopausal women with borderline to moderate low-density lipoprotein cholesterol elevations</p>	<p>R, C, DB, P</p>	<p>United States</p> <p>Postmenopausal women with LDL-C ranging from 3.37 to 4.92 mmol/L or TGs &gt;1.70 mmol/L</p> <p>Free-living</p> <p>Avg age: 56.8 yrs</p> <p>191 Females</p> <p>245 recruited 216 randomized 191 in final sample</p> <p>*7 drop-outs due to gastrointestinal side effects (side effects were not specific to treatment vs. placebo)</p>	<p><b>Food Matrix:</b> Soy protein powder to be mixed with beverages.</p> <p><b>Food Dose &amp; Exposure:</b> Study participants were randomly assigned to 1 of the 2 treatment phases per day:</p> <p>Treatment (n=107): 20 g of soy protein containing 160 mg of isoflavones (approximately 96mg aglycones), including 64 mg of genistein, 63 mg daidzein and 34 mg glycitein;</p> <p>Control (n=109): 20 g whole milk protein containing the same nutrients as the soy supplement other than the isoflavones</p> <p><b>Duration:</b> 12 wks</p>	<p><b>Background Diet:</b> Dietary intake was assessed by the Block 1998 revision of the Health Habits and History FFQ at baseline and again at 6 and 12 weeks. A trained dietary counselor counseled all participants on a low-fat diet and on incorporating the supplement into their diet by decreasing their protein intake to compensate for the extra protein in the supplement.</p>	<p><b>Statistical Analysis:</b> Data were analyzed according to the intention-to-treat principle, including all original participants in the groups to which they were randomly assigned. Baseline measures were used for missing outcome data for those who had dropped out at 6 or 12 weeks. The major approach to analysis was multiple linear regression modeling, predicting change in the outcomes and adjusting for age, race, changes in body weight, dietary fat, and kilocalorie energy expenditure.</p> <p>Authors also examined whether the effect of soy differed across various subgroups, including thresholds for baseline levels of LDL-C cholesterol (&lt;4.14 and ≥4.14 nmol/L), BMI (&lt;30 and ≥30), age (&lt;56 and ≥56 yrs), and racial groups (African American and white).</p> <p><b>Adverse Effects:</b> No adverse effects were noted. However, some women dropped out due to gastrointestinal side effects (n=7). There was no significant difference in drop-out rate between the two groups.</p>	<p>A daily consumption of 20g of soy protein containing 160 mg isoflavones in a beverage did not improve lipid profile in postmenopausal women with moderately elevated LDL-C.</p> <p>There were modest effects of soy protein on LDL particle number (1410.10 ± 341.14 nmol/L vs 1349/50 ± 283.64, placebo and soy, respectively) which may be clinically beneficial to postmenopausal women with moderately high cholesterol levels that do not qualify for medications.</p> <p>Using soy foods to replace foods high in animal protein that contain fat and cholesterol may help improve atherogenic lipid profiles and confer benefits to cardiovascular health in postmenopausal women.</p>

**Tableau 12a. Résumé des études d'intervention abordant le lien aliment-santé (exemple 1 : Allen et al. 2007 (cont)) /**  
**Table 12a. Summary of intervention studies addressing the food/health relationship (exemple 1: Allen et al. 2007 cont'd)**

<u>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</u>  (Author, Year)	<u>But de l'étude / Aim of Study</u>	<u>Méthodologie / Design</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R (Randomized)</li> <li>• NR (Non-Randomized)</li> <li>• C (Control group)</li> <li>• SB (Single-Blind)</li> <li>• DB (Double-Blind)</li> <li>• P (Parallel)</li> <li>• CO (Crossover)</li> </ul>	<u>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Country</li> <li>• Health Status</li> <li>• Setting (metabolic unit, free-living subjects)</li> <li>• Age range</li> <li>• Gender (M, F)</li> <li>• # recruited</li> <li>• # randomized</li> <li>• # in final sample</li> </ul>	<u>Exposition et durée / Exposure and Duration</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Food matrix</li> <li>• Food dose; method and frequency of consumption</li> <li>• Duration of intervention</li> <li>• Design and/or duration of stabilization period, washouts, follow-ups</li> </ul>	<u>Diète durant l'étude et outil d'évaluation / Background Diet &amp; Assessment Tool</u>	<u>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health</li> <li>• Adverse effects</li> </ul>	<u>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</u>																																																			
Allen, J.K., Becker, D.M., Kwiterovich, P.O., Lindenstruth, K.A., and Curtis, C., 2007.  <i>Cont'd</i>				<b>Stabilization period:</b> 4-wk placebo-controlled (casein-based) run-in <b>Washout period:</b> Not reported	<b>Assessment Tool:</b> Detailed dietary and physical activity data were collected via interview. Weight was measured on a standardized scale, and a first-voided morning sample of urine was collected to measure isoflavone metabolites to monitor compliance.	Mean (SD) of lipoprotein and lipid outcomes after 6 and 12 weeks of soy or milk protein supplementation (adapted from Table 2, Allen et. al., 2007) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Soy</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Total Cholesterol (mmol/L), mean (SD)</b></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>5.80 (0.68)</td> <td>5.71 (0.64)</td> </tr> <tr> <td>6 weeks</td> <td>5.73 (0.64)<sup>b</sup></td> <td>5.80 (0.66)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>5.75 (0.69)</td> <td>5.74 (0.72)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>LDL-C (mmol/L), mean (SD)</b></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>3.67 (0.57)</td> <td>3.60 (0.57)</td> </tr> <tr> <td>6 weeks</td> <td>3.56 (0.52)<sup>b</sup></td> <td>3.65 (0.58)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>3.55 (0.55)</td> <td>3.60 (0.61)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>HDL-C (mmol/L), mean (SD)</b></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>1.56 (0.37)</td> <td>1.52 (0.32)</td> </tr> <tr> <td>6 weeks</td> <td>1.61 (0.36)</td> <td>1.57 (0.31)</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>2.86 (1.13)</td> <td>2.87 (1.36)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>TG (mmol/L), mean (SD)</b></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>2.87 (1.17)</td> <td>2.92 (1.37)</td> </tr> <tr> <td>6 weeks</td> <td>2.79 (1.18)</td> <td>2.93 (1.54)</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>2.86 (1.13)</td> <td>2.87 (1.36)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>**Values with different supercripts are significantly different. Total cholesterol and LDL cholesterol decreased significantly compared to placebo at 6 weeks, although this effect was attenuated at 12 weeks. (Soy n=93, Control n=98).</b></p>		Soy	Control	<b>Total Cholesterol (mmol/L), mean (SD)</b>			Baseline	5.80 (0.68)	5.71 (0.64)	6 weeks	5.73 (0.64) <sup>b</sup>	5.80 (0.66) <sup>a</sup>	12 weeks	5.75 (0.69)	5.74 (0.72)	<b>LDL-C (mmol/L), mean (SD)</b>			Baseline	3.67 (0.57)	3.60 (0.57)	6 weeks	3.56 (0.52) <sup>b</sup>	3.65 (0.58) <sup>a</sup>	12 weeks	3.55 (0.55)	3.60 (0.61)	<b>HDL-C (mmol/L), mean (SD)</b>			Baseline	1.56 (0.37)	1.52 (0.32)	6 weeks	1.61 (0.36)	1.57 (0.31)	12 weeks	2.86 (1.13)	2.87 (1.36)	<b>TG (mmol/L), mean (SD)</b>			Baseline	2.87 (1.17)	2.92 (1.37)	6 weeks	2.79 (1.18)	2.93 (1.54)	12 weeks	2.86 (1.13)	2.87 (1.36)	The modest effects of soy protein on LDL cholesterol and LDL particle number may be beneficial for heart health in postmenopausal women who do not qualify for pharmacotherapy.
	Soy	Control																																																								
<b>Total Cholesterol (mmol/L), mean (SD)</b>																																																										
Baseline	5.80 (0.68)	5.71 (0.64)																																																								
6 weeks	5.73 (0.64) <sup>b</sup>	5.80 (0.66) <sup>a</sup>																																																								
12 weeks	5.75 (0.69)	5.74 (0.72)																																																								
<b>LDL-C (mmol/L), mean (SD)</b>																																																										
Baseline	3.67 (0.57)	3.60 (0.57)																																																								
6 weeks	3.56 (0.52) <sup>b</sup>	3.65 (0.58) <sup>a</sup>																																																								
12 weeks	3.55 (0.55)	3.60 (0.61)																																																								
<b>HDL-C (mmol/L), mean (SD)</b>																																																										
Baseline	1.56 (0.37)	1.52 (0.32)																																																								
6 weeks	1.61 (0.36)	1.57 (0.31)																																																								
12 weeks	2.86 (1.13)	2.87 (1.36)																																																								
<b>TG (mmol/L), mean (SD)</b>																																																										
Baseline	2.87 (1.17)	2.92 (1.37)																																																								
6 weeks	2.79 (1.18)	2.93 (1.54)																																																								
12 weeks	2.86 (1.13)	2.87 (1.36)																																																								

**Tableau 12a. Résumé des études d'intervention abordant le lien aliment-santé (exemple 2 : Ashton and Ball 2000) /**  
**Table 12a. Summary of intervention studies addressing the food/health relationship (example 2: Ashton and Ball 2000)**

<b>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</b>  (Author, Year)	<b>But de l'étude / Aim of Study</b>	<b>Méthodologie / Design</b>	<b>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</b>	<b>Exposition et durée / Exposure and Duration</b>	<b>Diète durant l'étude et outil d'évaluation / Background Diet &amp; Assessment Tool</b>	<b>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</b>	<b>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</b>															
<b>Ashton, E. and Ball, M. 2000.</b>  Quality: 9 <i>(See Quality Appraisal Tool)</i>	To investigate the effects of replacing lean meat with a soy product, tofu, on serum lipoprotein concentrations	R, C, CO	Australia  Healthy males  Free-living  Age range: 34–62 yrs  42 Males  45 recruited 45 randomized 42 in final sample  *Subjects omitted from analysis due to non-compliance.	<b>Food Matrix:</b> Tofu added to diet in replacement of meat  <b>Food Dose &amp; Exposure:</b> Study participants were randomly assigned to and crossed-over for the following treatment phases per day:  Treatment: 290 g of tofu (providing 35 g soy protein + 80 mg isoflavones) + 5 g butter + 5 g lard + 8 mL olive oil to adjust for dietary fat difference between meat and tofu.  Control: 150 g (raw weight) lean red meat with all visible fats removed + 15 g polyunsaturated margarine.  <b>Duration:</b> 4 wks per treatment phase <b>Stabilization Period:</b> none reported <b>Wash-out Period:</b> 2-wk wash-out between treatments	<b>Background Diet:</b> Diets were designed to be similar in energy, protein, fat, carbohydrate, alcohol and dietary fibre with only the source of protein changing from animal source to plant source. Subjects consumed similar vegetarian breakfasts, lunches and snacks on both diets.  Dietary counseling was provided weekly to help with dietary manipulation and to assess and improve compliance. All subjects were instructed to maintain their usual exercise patterns for the duration of the study.  <b>Assessment Tool:</b> Prior to commencing the dietary treatments, participants recorded their habitual dietary intake for 7 days including 2 weekend days (provided with scales and household measuring equipment).  During the last week of the treatment phase, participants completed a 7-day diet record using accurate scales (provided by researchers). All diets were coded and analyzed using computerized nutrition software.	<b>Statistical Analysis:</b> Wilcoxon signed rank test was used to compare serum TG between the two diets. A general linear model was used to investigate the overall effect of the two diets on lipoprotein levels.  Mean $\pm$ SE of lipoprotein and lipid outcomes after 1 month tofu or lean meat consumption (adapted from <b>Table 1</b> , Ashton et. al., 2000) <table border="1" data-bbox="1423 865 1841 1105"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline (mean <math>\pm</math> SE)</th> <th>Tofu (mean <math>\pm</math> SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TC (mmol/L)</td> <td>5.79 <math>\pm</math> 0.97<sup>a</sup></td> <td>5.42 <math>\pm</math> 1.02<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>LDL-C (mmol/L)</td> <td>3.68 <math>\pm</math> 0.86<sup>a</sup></td> <td>3.48 <math>\pm</math> 0.27<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>HDL-C (mmol/L)</td> <td>1.25 <math>\pm</math> 0.35</td> <td>1.24 <math>\pm</math> 0.27</td> </tr> <tr> <td>TGs (mmol/L)</td> <td>1.96 <math>\pm</math> 1.33<sup>a</sup></td> <td>1.62 <math>\pm</math> 0.99<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>Values with different letters within the same row are significantly different. TC, LDL and TGs were significantly different from baseline after tofu supplementation (p&lt;0.05). HDL increased from baseline after lean meat supplementation; however, no other parameters were affected. Each group had n=42.</p> <b>Adverse Effects:</b> None reported.		Baseline (mean $\pm$ SE)	Tofu (mean $\pm$ SE)	TC (mmol/L)	5.79 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	5.42 $\pm$ 1.02 <sup>b</sup>	LDL-C (mmol/L)	3.68 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>	3.48 $\pm$ 0.27 <sup>b</sup>	HDL-C (mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.35	1.24 $\pm$ 0.27	TGs (mmol/L)	1.96 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	1.62 $\pm$ 0.99 <sup>b</sup>	Results indicate that soy decreased TC and TG concentrations, but the mean LDL-C was only 2% lower on the tofu diet.  Hypercholesterolemic subjects did not show a greater response to the soy than those with normocholesterolemia.  This study revealed the mean HDL-C was 6% lower on the soy diet compared with the meat diet.  While the effects of replacing meat in the diet on cholesterol levels were small, in reality, substituting meat with tofu would also affect dietary fat and have additional effects on lipoprotein levels.
	Baseline (mean $\pm$ SE)	Tofu (mean $\pm$ SE)																				
TC (mmol/L)	5.79 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	5.42 $\pm$ 1.02 <sup>b</sup>																				
LDL-C (mmol/L)	3.68 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>	3.48 $\pm$ 0.27 <sup>b</sup>																				
HDL-C (mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.35	1.24 $\pm$ 0.27																				
TGs (mmol/L)	1.96 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	1.62 $\pm$ 0.99 <sup>b</sup>																				

**Tableau 12a. Résumé des études d'intervention abordant le lien aliment-santé (exemple 3 : Azadbakht et al. 2007) /**  
**Table 12a. Summary of intervention studies addressing the food/health relationship (example 3: Azadbakht et al. 2007)**

<p><b>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</b></p> <p>(Author, Year)</p>	<p><b>But de l'étude / Aim of Study</b></p>	<p><b>Méthodologie / Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R (Randomized)</li> <li>• NR (Non-Randomized)</li> <li>• C (Control group)</li> <li>• SB (Single-Blind)</li> <li>• DB (Double-Blind)</li> <li>• P (Parallel)</li> <li>• CO (Crossover)</li> </ul>	<p><b>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Country</li> <li>• Health Status</li> <li>• Setting (metabolic unit, free-living subjects)</li> <li>• Age range</li> <li>• Gender (M, F)</li> <li>• # recruited</li> <li>• # randomized</li> <li>• # in final sample</li> </ul>	<p><b>Exposition et durée / Exposure and Duration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Food matrix</li> <li>• Food dose; method and frequency of consumption</li> <li>• Duration of intervention</li> <li>• Design and/or duration of stabilization period, washouts, follow-ups</li> </ul>	<p><b>Diète durant l'étude et outil d'évaluation / Background Diet &amp; Assessment Tool</b></p>	<p><b>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health</li> <li>• Adverse effects</li> </ul>	<p><b>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</b></p>
<p><b>Azadbakht, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padyab, M., Hu, F.B. and Williet, W.C., 2007</b></p> <p>Quality: 10 (See Quality Appraisal Tool)</p>	<p>To determine the effects of soy consumption on components of the metabolic syndrome, plasma lipids, lipoproteins, insulin resistance and glycemic control in postmenopausal women with the metabolic syndrome</p>	<p>R, C, CO</p>	<p>Iran</p> <p>Postmenopausal women (metabolic syndrome according to the ATP III guidelines)</p> <p>Free-living</p> <p>Age: Not reported</p> <p>42 Females</p> <p>120 recruited 42 randomized 42 in final sample</p>	<p><b>Food Matrix:</b> Soynuts or soy protein added to a DASH diet in replacement of one serving of red meat.</p> <p><b>Food Dose &amp; Exposure:</b> Study participants were randomly assigned to a sequence of the following treatment phases per day:</p> <p>Control: one serving of red meat within context of a DASH diet</p> <p>DASH+Soynuts: identical to control but red meat replaced with 30 g soynuts (providing 11.3 g soy protein +102 mg isoflavones)</p> <p>DASH+Soy protein: identical to control but red meat replaced with 30 g soy protein powder (providing 15 g soy protein + 84 mg isoflavones)</p>	<p><b>Background Diet:</b> Patients asked not to change their diet or physical activity levels.</p> <p><b>Assessment Tool:</b> The participants were visited every 2 wks and were in touch with the study nutritionist daily by phone. For measuring food intake, 3-day diet records were used at baseline and during the intervention for each month. Every participant had to bring her 3-day diet and physical activity records every month when they were reviewed by the study staff; these records were used for checking diet compliance. Each food and beverage in the diet records was then coded according to the prescribed protocol and analyzed for content of energy and the other nutrients by using computerized nutrition software.</p>	<p><b>Statistical Analysis:</b> Three methods of analyses were used. First, the general linear models were used to compare the means of the metabolic variables at the end of the soynut, soy protein, and control phases. Then, Tukey's test was used as a post-hoc test for comparing the end of treatment values of each group with each other group. Groups were compared to each other using the percentage change in both repeated-measures analysis of variance and paired t test analyses. The mean percentage change differences was also determined, derived by calculating the differences in percentage change for each variable in pair-wise group comparisons. This parameter gives the most direct estimate of the difference in response in comparing groups. Interactions between soy intake and weight were not significant for any of the metabolic features. Period and treatment order effects were tested by using the appropriate general linear models. Pearson correlation coefficients were used to evaluate the relation between soy-derived phytoestrogens intake (calculated from self-reported soy intake in 3-day diet records) and plasma phytoestrogen concentrations. All results were considered significant if the two-tailed P value was &lt;0.05.</p>	<p>The findings suggest that short-term soynut or soy protein consumption may reduce lipid concentrations in postmenopausal women with the metabolic syndrome.</p> <p>In the present study, soynut intake had more beneficial effects on metabolic risk factors than did soy protein intake.</p>

**Tableau 12a. Résumé des études d'intervention abordant le lien aliment-santé (exemple 3: Azadbakht et al. 2007 (cont)) /**  
**Table 12a. Summary of intervention studies addressing the food/health relationship (example 3: Azadbakht et al. 2007 (cont'd))**

<b>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</b>  (Author, Year)	<b>But de l'étude / Aim of Study</b>	<b>Méthodologie/ Design</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R (Randomized)</li> <li>• NR (Non-Randomized)</li> <li>• C (Control group)</li> <li>• SB (Single-Blind)</li> <li>• DB (Double-Blind)</li> <li>• P (Parallel)</li> <li>• CO (Crossover)</li> </ul>	<b>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Country</li> <li>• Health Status</li> <li>• Setting (metabolic unit, free-living subjects)</li> <li>• Age range</li> <li>• Gender (M, F)</li> <li>• # recruited</li> <li>• # randomized</li> <li>• # in final sample</li> </ul>	<b>Exposition et durée / Exposure and Duration</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Food matrix</li> <li>• Food dose; method and frequency of consumption</li> <li>• Duration of intervention</li> <li>• Design and/or duration of stabilization period, washouts, follow-ups</li> </ul>	<b>Diète durant l'étude et outil d'évaluation / Background Diet &amp; Assessment Tool</b>	<b>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health</li> <li>• Adverse effects</li> </ul>	<b>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</b>																																																																												
Azadbakht, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padyab, M., Hu, F.B. and Williet, W.C.  <i>Cont'd</i>				<b>Duration:</b> 8 wks per treatment phase <b>Stabilization period:</b> 3-wk run-in on a usual diet prior to commencing the study  <b>Washout period:</b> 4-wk wash-out periods		Mean $\pm$ SE of lipoprotein, lipid and blood pressure outcomes after 8 wks of a DASH diet (control), DASH diet + soy protein or DASH diet + soynuts (adapted from Table 3, Azadbakht et. al., 2007) <table border="1" data-bbox="1283 740 1755 1214"> <thead> <tr> <th></th> <th>Soy Protein (mean <math>\pm</math> SE)</th> <th>Soynuts (mean <math>\pm</math> SE)</th> <th>Control (mean <math>\pm</math> SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>TC (mmol/L)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>6.18 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>6.15 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>6.15 <math>\pm</math> 0.26</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>5.61 <math>\pm</math> 0.01<sup>b</sup></td> <td>5.40 <math>\pm</math> 0.02<sup>c</sup></td> <td>5.90 <math>\pm</math> 0.02<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td><b>LDL (mmol/L)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>3.67 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>3.54 <math>\pm</math> 0.08</td> <td>3.70 <math>\pm</math> 0.02</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>3.28 <math>\pm</math> 0.06<sup>b</sup></td> <td>3.05 <math>\pm</math> 0.08<sup>c</sup></td> <td>3.47 <math>\pm</math> 0.09<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td><b>HDL (mmol/L)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>0.83 <math>\pm</math> 0.01</td> <td>0.83 <math>\pm</math> 0.01</td> <td>0.80 <math>\pm</math> 0.01</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>0.88 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>0.86 <math>\pm</math> 0.01</td> <td>0.86 <math>\pm</math> 0.02</td> </tr> <tr> <td><b>TG (mmol/L)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>2.48 <math>\pm</math> 0.01</td> <td>2.46 <math>\pm</math> 0.01</td> <td>2.47 <math>\pm</math> 0.01</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>2.37 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>2.39 <math>\pm</math> 0.02</td> <td>2.40 <math>\pm</math> 0.01</td> </tr> <tr> <td><b>SysBP (mmHg)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>136 <math>\pm</math> 0.7</td> <td>136 <math>\pm</math> 0.7</td> <td>136 <math>\pm</math> 0.7</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>132 <math>\pm</math> 0.7</td> <td>131 <math>\pm</math> 1.0</td> <td>131 <math>\pm</math> 1.2</td> </tr> <tr> <td><b>DiaBP (mmHg)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>87 <math>\pm</math> 0.2</td> <td>87 <math>\pm</math> 0.2</td> <td>87 <math>\pm</math> 0.1</td> </tr> <tr> <td>End of Trial</td> <td>85 <math>\pm</math> 0.5</td> <td>85 <math>\pm</math> 0.5</td> <td>84 <math>\pm</math> 0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Different letters within the same row indicate significant differences between values (P&lt;0.01). End of trial values for LDL and TC were significantly different across treatment groups. Each group had n=42.</p> <b>Adverse Effects:</b> 1 person complained of feeling bloated during the soy protein period.		Soy Protein (mean $\pm$ SE)	Soynuts (mean $\pm$ SE)	Control (mean $\pm$ SE)	<b>TC (mmol/L)</b>				Baseline	6.18 $\pm$ 0.02	6.15 $\pm$ 0.02	6.15 $\pm$ 0.26	End of Trial	5.61 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	5.40 $\pm$ 0.02 <sup>c</sup>	5.90 $\pm$ 0.02 <sup>d</sup>	<b>LDL (mmol/L)</b>				Baseline	3.67 $\pm$ 0.02	3.54 $\pm$ 0.08	3.70 $\pm$ 0.02	End of Trial	3.28 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	3.05 $\pm$ 0.08 <sup>c</sup>	3.47 $\pm$ 0.09 <sup>d</sup>	<b>HDL (mmol/L)</b>				Baseline	0.83 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01	End of Trial	0.88 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.01	0.86 $\pm$ 0.02	<b>TG (mmol/L)</b>				Baseline	2.48 $\pm$ 0.01	2.46 $\pm$ 0.01	2.47 $\pm$ 0.01	End of Trial	2.37 $\pm$ 0.02	2.39 $\pm$ 0.02	2.40 $\pm$ 0.01	<b>SysBP (mmHg)</b>				Baseline	136 $\pm$ 0.7	136 $\pm$ 0.7	136 $\pm$ 0.7	End of Trial	132 $\pm$ 0.7	131 $\pm$ 1.0	131 $\pm$ 1.2	<b>DiaBP (mmHg)</b>				Baseline	87 $\pm$ 0.2	87 $\pm$ 0.2	87 $\pm$ 0.1	End of Trial	85 $\pm$ 0.5	85 $\pm$ 0.5	84 $\pm$ 0.5	
	Soy Protein (mean $\pm$ SE)	Soynuts (mean $\pm$ SE)	Control (mean $\pm$ SE)																																																																																
<b>TC (mmol/L)</b>																																																																																			
Baseline	6.18 $\pm$ 0.02	6.15 $\pm$ 0.02	6.15 $\pm$ 0.26																																																																																
End of Trial	5.61 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	5.40 $\pm$ 0.02 <sup>c</sup>	5.90 $\pm$ 0.02 <sup>d</sup>																																																																																
<b>LDL (mmol/L)</b>																																																																																			
Baseline	3.67 $\pm$ 0.02	3.54 $\pm$ 0.08	3.70 $\pm$ 0.02																																																																																
End of Trial	3.28 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	3.05 $\pm$ 0.08 <sup>c</sup>	3.47 $\pm$ 0.09 <sup>d</sup>																																																																																
<b>HDL (mmol/L)</b>																																																																																			
Baseline	0.83 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01																																																																																
End of Trial	0.88 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.01	0.86 $\pm$ 0.02																																																																																
<b>TG (mmol/L)</b>																																																																																			
Baseline	2.48 $\pm$ 0.01	2.46 $\pm$ 0.01	2.47 $\pm$ 0.01																																																																																
End of Trial	2.37 $\pm$ 0.02	2.39 $\pm$ 0.02	2.40 $\pm$ 0.01																																																																																
<b>SysBP (mmHg)</b>																																																																																			
Baseline	136 $\pm$ 0.7	136 $\pm$ 0.7	136 $\pm$ 0.7																																																																																
End of Trial	132 $\pm$ 0.7	131 $\pm$ 1.0	131 $\pm$ 1.2																																																																																
<b>DiaBP (mmHg)</b>																																																																																			
Baseline	87 $\pm$ 0.2	87 $\pm$ 0.2	87 $\pm$ 0.1																																																																																
End of Trial	85 $\pm$ 0.5	85 $\pm$ 0.5	84 $\pm$ 0.5																																																																																

(...)

**Abbreviations:** avg (average); BMI (body mass index); BP (blood pressure); CVD (cardiovascular disease); FFQ (food frequency questionnaire); HDL-C (high density lipoprotein cholesterol); LDL-C (low density lipoprotein cholesterol); SPI (soy protein isolate); TC (total cholesterol); TG (triglycerides); yrs (years); VLDL-C (very low density lipoprotein cholesterol); wk (week)

**Tableau 12b. Résumé des études observationnelles abordant le lien aliment-santé (Zhang et al. 2003) /**  
**Table 12b. Summary of observational studies addressing the food/health relationship (Zhang et al. 2003)**

<u>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</u>  (Author, Year)	<u>But de l'étude / Aim of Study</u>	<u>Méthodologie / Design</u>	<u>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</u>	<u>Exposition et durée / Exposure and Duration</u>	<u>Outil d'évaluation de la diète / Diet Assessment Tool</u>	<u>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</u>	<u>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</u>
<p><b>Zhang, X., Shu, X-O., Gao, Y-T., Yang, G., Li, Q., Li, H., and Jin, F., 2003</b></p> <p>Quality: 10 (see <i>Quality Appraisal Tool</i>)</p>	<p>To examine the relationship between soy food intake and incidence of CHD among Chinese women aged 40–70 yrs at the baseline survey that was conducted from 1997 to 2000</p>	<p>PROS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PROS (Prospective cohort)</li> <li>• Nested case-control within a cohort</li> </ul>	<p>China (urban Shanghai)</p> <p>Healthy subjects (without previous diagnosis of CHD, stroke, or diabetes at baseline)</p> <p>Free-living</p> <p>Age range: 40-70 yrs; Avg. age = 51 yrs (at recruitment)</p> <p>Females</p> <p>64 915 subjects in final sample</p>	<p>Median daily intake of total soy protein was 7.36 g</p> <p>Mean follow-up of 2.5 years</p>	<p>At baseline, in-person interviews were performed at participants' homes by trained interviewers using a comprehensive quantitative FFQ.</p> <p>The FFQ included tofu, soy beverage, fried bean curd, bean curd cake, and other soy products (covering nearly all soy foods consumed in this region).</p> <p>Intake was quantified by determining how often, on average, subjects had consumed a specific food or food group, as well as determining the average intake of that food group in grams per unit of time.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health effect</li> </ul> <p><b>Statistical Analysis:</b></p> <p>The primary endpoint was incident of CHD, including nonfatal myocardial infarction and CHD death that occurred after baseline survey.</p> <p>Medical records were sought for all cases of self-reported myocardial infarction (MI) and reviewed by physicians who were unaware of the participant's exposure status.</p> <p>Deaths were ascertained through reports by the next of kin and linkage with the registry of vital statistics kept at the Shanghai Center for Disease Control and Prevention; underlying causes of death were established by reviewing medical records where possible.</p> <p>Person-years of follow-up for each participant were calculated from the date of the baseline interview to the date of the end point, death, or the follow-up survey, whichever came first.</p> <p>Quartiles were defined based on the distribution of total soy protein intake at baseline among the entire cohort, and the lowest quartile was treated as the reference group.</p> <p>Incidence rates were calculated by dividing the number of events by the person-years of follow-up in each category.</p> <p>Cox proportional hazards model was used to compute relative risks, rate ratios of each quartile vs. the reference quartile, and their 95% confidence interval for soy intake and CHD risk.</p>	<p>The major contributors to total soy protein intake were soy beverage, tofu and processed soy products other than tofu (collectively accounting for 81%).</p> <p>No association was found for soy intake and fatal CHD; this may have been due to a small number of outcomes.</p> <p>After a mean of 2.5 y (162 000 person-years) of follow-up, 62 incident cases of CHD (43 nonfatal MIs and 19 CHD deaths) were documented.</p> <p>Women in the highest quartile of soy protein intake had a 75% lower risk of total CHD and 86% lower risk of nonfatal MI than those in the lowest quartile, and this was independent of established CHD risk factors and other dietary factors.</p>

**Tableau 12b. Résumé des études observationnelles abordant le lien aliment-santé (Zhang et al. 2003 (cont)) /**  
**Table 12b. Summary of observational studies addressing the food/health relationship (Zhang et al. 2003 (cont'd))**

<b>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</b>  (Author, Year)	<b>But de l'étude / Aim of Study</b>	<b>Méthodologie / Design</b>	<b>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</b>	<b>Exposition et durée / Exposure and Duration</b>	<b>Outil d'évaluation de la diète / Diet Assessment Tool</b>	<b>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</b>	<b>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</b>
Zhang, X., Shu, X-O., Gao, Y-T., Yang, G., Li, Q., Li, H., and Jin, F., 2003  <i>Cont'd</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PROS (Prospective cohort)</li> <li>• Nested case-control within a cohort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Country</li> <li>• Health Status</li> <li>• Setting (metabolic unit, free-living subjects)</li> <li>• Age range</li> <li>• Gender (M, F)</li> <li>• # in final sample</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Food exposure</li> <li>• Duration of follow-up (for measurement of health effects)</li> </ul>	Nutrient intake was obtained by multiplying the determined amount of food consumed by the nutrient contents per gram of food obtained from the Chinese Food Composition Table; total soy food intake was measured by summing up the soy protein intake for all soy food items.  Study subjects were followed through biennial in-person interviews.  FFQ was evaluated for its reproducibility and validity in assessing usual dietary intake in a random sample of 200 participants, and demonstrated an accurate representation.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health effect</li> </ul> <p>Multivariate analysis adjusted for age, cigarette smoking, alcohol consumption, BMI (kg/m<sup>2</sup>), waist-to-hip ratio, regular exercise, menopausal status, history of hypertension, attended education level, family income, season of recruitment, as well as intake of total energy, fat, fibre, fruit and vegetables.</p> <p>Adjustment for use of postmenopausal hormones, vitamin E supplement, multivitamins and other dietary intakes (e.g. meat, poultry, fish, egg, rice, and tea) did not materially alter the results; therefore these variables were not included in the final model.</p> <p>All <i>P</i>-values were two-sided.</p> <p><b>Results:</b> Women with higher soy consumption were older, more likely to be postmenopausal, and have a history of hypertension, a higher BMI and waist-to-hip ratio relative to women with lower soy consumption.</p> <p>Higher soy consumption also correlated to increased levels of exercise, alcohol intake, and higher intakes of total energy, fat, fibre and vegetables relative to lower intakes of soy.</p> <p><b>Soy Protein Intake and CHD Risk:</b> Over 162 277 person-years of follow-up, 62 incident cases of CHD were documented, including 43 nonfatal MIs and 19 deaths from CHD.</p>	<p>Authors note that a major concern for this observational study is the potential error in dietary assessment; however, the fact that the FFQs were externally validated does help to strengthen this potential confounder.</p> <p>The short length of follow-up raised a concern that some subjects may have modified their diets because of early symptoms of undiagnosed CHD. A sensitivity analysis was conducted by excluding cases that occurred during the first 6 or 12 months of follow-up, and showed little change in the risk estimates.</p>

Tableau 12b. Résumé des études observationnelles abordant le lien aliment-santé (Zhang et al. 2003 (cont)) / Table 12b. Summary of observational studies addressing the food/health relationship (Zhang et al. 2003 (cont'd))							
<u>Référence et cote de qualité / Reference and Quality Rating</u>  (Author, Year)	<u>But de l'étude / Aim of Study</u>	<u>Méthodologie / Design</u>	<u>Caractéristiques de l'échantillon / Sample Characteristics</u>	<u>Exposition et durée / Exposure and Duration</u>	<u>Outil d'évaluation de la diète / Diet Assessment Tool</u>	<u>Résultats et statistiques / Results &amp; Statistics</u>	<u>Conclusions pertinentes des auteurs / Relevant Authors' Conclusions</u>
Zhang, X., Shu, X-O., Gao, Y-T., Yang, G., Li, Q., Li, H., and Jin, F., 2003  <i>Cont'd</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PROS (Prospective cohort)</li> <li>• Nested case-control within a cohort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Country</li> <li>• Health Status</li> <li>• Setting (metabolic unit, free-living subjects)</li> <li>• Age range</li> <li>• Gender (M, F)</li> <li>• # in final sample</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Food exposure</li> <li>• Duration of follow-up (for measurement of health effects)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in health effect</li> </ul> <p>The age- and energy-adjusted risk of total CHD decreased with increasing total soy protein intake (<i>P</i> for trend = 0.03).</p> <p>Compared with women in the lowest quartile of total soy protein intake, the RR of CHD derived from the fully adjusted model was 0.25 (95% CI, 0.10–0.63, <i>P</i> for trend = 0.003) for women in the highest quartile of intake.</p> <p>A strong inverse association was observed for nonfatal MI with a multivariate RR for the highest quartile being 0.14 (95% CI, 0.04–0.48; <i>P</i> for trend = 0.001).</p> <p>Please refer to <b>Table 2</b> (adopted directly from Zhang <i>et al.</i>, 2003), which reports relative risks of CHD by quartiles of soy protein intake.</p> <p><b>Soy Protein Intake and CHD Risk (other factors):</b> In further analyses stratified by hypertension, BMI, waist-to-hip ratio, exercise, menopausal status and intakes of fat, fibre, fruit and vegetables, the inverse association between soy protein intake and CHD risk was observed consistently across all strata. The magnitude of the stratum-specific relative risks comparing the extreme tertiles did not differ substantially for all of these factors, indicating that there was no significant effect modification.</p> <p>Please refer to <b>Table 3</b> (adopted directly from Zhang <i>et al.</i>, 2003), which reports relative risks of CHD by quartiles of soy protein intake stratified by selected factors.</p>	

**Abbreviations:** avg (average); BMI (body mass index); BP (blood pressure); CVD (cardiovascular disease); FFQ (food frequency questionnaire); HDL-C (high density lipoprotein cholesterol); LDL-C (low density lipoprotein cholesterol); RR (relative risk); SPI (soy protein isolate); TC (total cholesterol); TG (triglycerides); yrs (years); VLDL-C (very low density lipoprotein cholesterol)

**Tableau 12b. Résumé des études observationnelles abordant le lien aliment-santé (Zhang et al. 2003 (cont)) / Table 12b. Summary of observational studies addressing the food/health relationship (Zhang et al. 2003 (cont'd))**

**Résultats et Statistiques (cont) / Results and Statistics (cont'd)**

**Table 2 adopted directly from Zhang et al., 2003. (N=64 915).**

TABLE 2					
<i>Relative risks (RR) and 95% CI of coronary heart disease (CHD) by quartiles of total soy protein intake, the Shanghai Women's Health Study (1997–2002)</i>					
	Quartiles of total soy protein intake				P for trend
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Median intake, g/(1000kJ · d)	0.47	0.88	1.29	1.99	
Total CHD					
Person-years	41276	40699	40495	39807	
Events, n	19	17	16	10	
Age/energy adjusted RR	1.00	0.87 (0.45–1.68)	0.76 (0.39–1.51)	0.42 (0.19–0.94)	0.03
Multivariate RR model 1 <sup>1</sup>	1.00	0.84 (0.43–1.62)	0.73 (0.37–1.45)	0.37 (0.16–0.84)	0.02
Multivariate RR model 2 <sup>2</sup>	1.00	0.77 (0.39–1.49)	0.60 (0.30–1.22)	0.25 (0.10–0.63)	0.003
Nonfatal myocardial infarction					
Events, n	15	12	11	5	
Age/energy adjusted RR	1.00	0.78 (0.36–1.68)	0.68 (0.31–1.50)	0.28 (0.10–0.80)	0.02
Multivariate RR model 1 <sup>1</sup>	1.00	0.73 (0.34–1.57)	0.62 (0.28–1.38)	0.24 (0.08–0.69)	0.007
Multivariate RR model 2 <sup>2</sup>	1.00	0.65 (0.30–1.41)	0.49 (0.21–1.11)	0.14 (0.04–0.48)	0.001
CHD death					
Events, n	4	5	5	5	
Age/energy adjusted RR	1.00	1.21 (0.32–4.52)	1.11 (0.29–4.20)	0.91 (0.23–3.67)	0.80
Multivariate RR model 1 <sup>1</sup>	1.00	1.24 (0.33–4.66)	1.18 (0.31–4.52)	0.89 (0.22–3.63)	0.77
Multivariate RR model 2 <sup>2</sup>	1.00	1.19 (0.31–4.53)	1.09 (0.27–4.33)	0.73 (0.15–3.58)	0.61
Confirmed total CHD					
Person-years	41280	40701	40496	39808	
Events, n	10	12	13	5	
Multivariate RR model 2 <sup>2</sup>	1.00	0.99 (0.42–2.32)	0.86 (0.36–2.06)	0.20 (0.06–0.70)	0.009
Confirmed nonfatal myocardial infarction					
Events, n	10	10	9	4	
Multivariate RR model 2 <sup>2</sup>	1.00	0.81 (0.33–1.97)	0.59 (0.23–1.52)	0.16 (0.04–0.63)	0.006

<sup>1</sup> Model 1 adjusted for age (continuous), cigarette smoking (yes or no), BMI (quartile), waist-to-hip ratio (quartile), history of hypertension (yes or no), menopausal status (pre- or postmenopausal), regular exercise (yes or no), level of education (four categories), family income (four categories), alcohol consumption (yes or no), season of recruitment (four categories) and total energy intake (continuous).  
<sup>2</sup> Model 2 additionally adjusted for intakes of fat, fiber, fruit and vegetables (all treated as continuous variables).

**Table 3 adopted directly from Zhang et al., 2003. (N=64 915).**

TABLE 3				
<i>Multivariate relative risks (RR) of coronary heart disease by tertiles of total soy protein intake, stratified by selected factors, the Shanghai Women's Health Study (1997–2002)<sup>1</sup></i>				
Variable	Tertiles of total soy protein intake			P for trend
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	
Hypertension				
Yes	1.00	1.45 (0.66–3.18)	0.20 (0.06–0.71)	0.006
No	1.00	0.44 (0.16–1.19)	0.46 (0.16–1.35)	0.17
BMI, kg/m <sup>2</sup>				
<25	1.00	0.73 (0.35–1.56)	0.16 (0.05–0.54)	0.002
≥25	1.00	1.31 (0.52–3.33)	0.59 (0.18–1.91)	0.29
Waist-to-hip ratio				
<0.804 (median)	1.00	0.68 (0.22–2.13)	0.16 (0.03–1.03)	0.05
≥0.804	1.00	1.04 (0.53–2.05)	0.37 (0.15–0.92)	0.02
Menopausal status				
Premenopausal	1.00	1.16 (0.36–3.81)	0.23 (0.03–1.49)	0.11
Postmenopausal	1.00	0.84 (0.43–1.64)	0.31 (0.13–0.78)	0.01
Regular exercise				
Yes	1.00	1.00 (0.29–3.43)	0.18 (0.03–1.34)	0.08
No	1.00	0.88 (0.45–1.71)	0.34 (0.14–0.82)	0.01
Fiber, g/d				
<11	1.00	1.02 (0.51–2.04)	0.11 (0.01–0.85)	0.03
≥11	1.00	1.05 (0.33–3.37)	0.51 (0.16–1.65)	0.11
Fat <sup>2</sup>				
Low	1.00	1.02 (0.49–2.11)	0.32 (0.10–1.10)	0.08
High	1.00	0.79 (0.29–2.20)	0.28 (0.09–0.89)	0.02
Vegetables <sup>2</sup>				
Low	1.00	0.73 (0.34–1.58)	0.14 (0.03–0.72)	0.01
High	1.00	1.33 (0.51–3.51)	0.50 (0.17–1.50)	0.08
Fruit <sup>2</sup>				
Low	1.00	0.69 (0.32–1.47)	0.16 (0.05–0.54)	0.003
High	1.00	1.50 (0.56–4.03)	0.61 (0.19–1.97)	0.23

<sup>1</sup> Adjusted for age (continuous), cigarette smoking (yes or no), BMI (quartile), waist-to-hip ratio (quartile), history of hypertension (yes or no), menopausal status (pre- or postmenopausal), regular exercise (yes or no), level of education (four categories), family income (four categories), alcohol consumption (yes or no), season of recruitment (four categories), total energy intake, and intakes of fat, fiber, fruit and vegetables (all treated as continuous variables). When a variable was used for stratification, it was not included in the model.  
<sup>2</sup> Median value was used as the cut-off point.

### **5.1.7 ÉTAPE 7. ÉVALUER LA QUALITÉ DE L'ÉTUDE**

**Objectif : Différencier les études qui ont une validité interne élevée ou faible et le risque de partialité.**

Cette section comportera des renseignements pour chaque publication portant sur des études d'intervention (gabarit du tableau 13a) ou observationnelles (gabarit du tableau 13b) énumérée dans le tableau 10 (publications ayant satisfait aux critères d'inclusion à l'étape de sélection des textes complets). Une copie de l'évaluation de la qualité réalisée, jointe à une copie du texte complet de chaque publication, est requise et doit être présentée en annexe.

Le nombre d'examineurs ayant évalué la qualité devra être indiqué dans la description. On suggère d'évaluer également du mieux possible la qualité des « publications apportant des preuves à l'appui » (p. ex., des publications pouvant contenir des paramètres d'avant-garde ou différents de ceux évalués, des études animales ou des études *in vitro*). La cote de qualité subséquente de ces publications pourra alors être mentionnée dans l'exposé de faits.

Dans le présent document, le tableau 13a donne un exemple de renseignements pour 3 des 45 publications sur des études d'intervention contenues dans la première revue de la littérature, et le tableau 13b donne des renseignements concernant la publication de l'unique étude observationnelle.

Chaque publication a été évaluée séparément par des examinateurs. Les désaccords ont été résolus par le biais de discussions, et une note d'évaluation de la qualité a été attribuée par consensus à chaque publication. Comme le montrent les **tableaux 13a** et **13b** et le récapitule le **tableau supplémentaire S3**, sur les 46 publications (qui comprenaient 79 groupes expérimentaux dispersés dans 45 publications sur des études d'intervention et la publication sur une étude observationnelle), 43 publications sur des études d'intervention ont été classées dans la catégorie « Qualité supérieure », 2 publications sur des études d'intervention dans la catégorie « Qualité inférieure » et la publication sur l'étude observationnelle a été classée de « Qualité supérieure » d'après l'outil d'évaluation de la qualité.

**Tableau 13a. Outil d'évaluation de la qualité pour les études d'intervention**

Veillez assigner une cote de 1 pour chaque « Oui » et une cote de 0 pour chaque « Non/NI ».

Référence (auteur, année) : Allen, J.K., Becker, D.M., Kwiterovich, P.O., Linderstruth, K.A. et Curtis, C., 2007

Élément	Question	Cote	
		Oui	Non/NI
1. Critères d'inclusion ou d'exclusion	Les critères d'inclusion et/ou d'exclusion pour la participation à l'étude étaient-ils indiqués (p. ex., âge supérieur à 50 ans, pas d'antécédents de maladies du coeur)?	1	
2. Répartition des groupes <sup>1</sup>	La répartition des groupes de l'étude était-elle décrite comme aléatoire / au hasard?	1	
	La méthode de répartition au hasard était-elle indiquée?	1	
	La méthode de répartition au hasard était-elle appropriée? <sup>2</sup>	1	
	La répartition au hasard était-elle dissimulée? <sup>3</sup>	1	
3. À l'insu	L'intervention reçue a-t-elle été dissimulée aux sujets de l'étude?	1	
	L'intervention reçue par les sujets a-t-elle été dissimulée au personnel de recherche?	1	
4. Attrition	L'attrition a-t-elle été indiquée numériquement?	1	
	Les raisons des retraits et des abandons ont-elles été fournies? <sup>4</sup>	1	
5. Exposition/ Intervention	Le type d'aliment était-il décrit (p. ex., la composition, la matrice)?	1	
	La quantité d'aliment était-elle décrite (c.-à-d., la dose)?	1	
6. Effet sur la santé	La méthodologie utilisée pour mesurer l'effet sur la santé a-t-elle été indiquée?	1	
7. Analyse statistique	Une analyse statistique de l'effet sur la santé entre les groupes a-t-elle été réalisée (c.-à-d., le groupe témoin par rapport au groupe d'intervention)?	1	
	Une analyse en intention de traiter a-t-elle été réalisée? <sup>5</sup>	1	
8. Sources potentielles de biais	Les sources potentielles de biais du lien aliment-santé ont-elles été considérées? <sup>6</sup>	1	
<b>COTE TOTALE (maximum de 15)</b>		15	
<b>Qualité supérieure (Cote ≥ 8)</b>		X	
<b>Qualité inférieure (Cote ≤ 7)</b>			

**Abréviation :** NI, non indiqué

1 Les études sans un groupe témoin approprié auraient été exclues à l'étape 3.

2 Des exemples de répartition au hasard appropriée incluent des tables de nombres produits au hasard par ordinateur, tandis que la date de naissance et la répartition alternée représentent des exemples de méthodes de répartition inadéquates.

3 La dissimulation de la répartition au hasard est différente de la dissimulation de l'intervention (à l'insu). La dissimulation de la répartition au hasard est la méthode utilisée pour exécuter la séquence de répartition aléatoire des groupes, p. ex., des enveloppes numérotées contenant le groupe expérimental assigné. Cela protège la séquence de répartition aléatoire jusqu'à ce que la répartition des groupes ait lieu. La dissimulation de l'intervention protège la séquence après que les participants aient été répartis dans les différents groupes expérimentaux.

4 Si l'étude indique une attrition nulle (c.-à-d. aucun participant n'a été perdu de vue lors du suivi, a abandonné, ou a été exclu), alors la question concernant les raisons pour l'abandon est considérée « sans objet ». Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

5 Une analyse par protocole est appropriée et l'analyse par intention de traiter est sans objet s'il n'y a eu aucune attrition. Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

6 Sources de biais considérées : Sélection des sujets (critères d'inclusion : femmes ménopausées en bonne santé, d'origine afro-américaine ou de race blanche, âgées de moins de 79 ans ayant une concentration de LDL située entre 3,37 nmol/L et 4,92 nmol/L; critères d'exclusion : antécédents de diabète, de MCV, d'AVC, de cancer, d'hyperglycémie, d'hypertriglycéridémie, de consommation de contraceptifs oraux ou d'hormonothérapie); répartition au hasard (activité physique et régime mesurés et différence négligeable entre les deux).

<b>Tableau 13a. Outil d'évaluation de la qualité pour les études d'intervention</b>			
Veuillez assigner une cote de 1 pour chaque « Oui » et une cote de 0 pour chaque « Non/NI ».			
<b>Référence (auteur, année) :</b> Ashton, E., et Ball, M., 2000			
Élément	Question	Cote	
		Oui	Non/NI
<b>1.</b> Critères d'inclusion ou d'exclusion	Les critères d'inclusion et/ou d'exclusion pour la participation à l'étude étaient-ils indiqués (p. ex., âge supérieur à 50 ans, pas d'antécédents de maladies du coeur)?	1	
<b>2.</b> Répartition des groupes <sup>1</sup>	La répartition des groupes de l'étude était-elle décrite comme aléatoire / au hasard?	1	
	La méthode de répartition au hasard était-elle indiquée?		0
	La méthode de répartition au hasard était-elle appropriée? <sup>2</sup>		0
	La répartition au hasard était-elle dissimulée? <sup>3</sup>		0
<b>3.</b> À l'insu	L'intervention reçue a-t-elle été dissimulée aux sujets de l'étude?		0
	L'intervention reçue par les sujets a-t-elle été dissimulée au personnel de recherche?		0
<b>4.</b> Attrition	L'attrition a-t-elle été indiquée numériquement?	1	
	Les raisons des retraits et des abandons ont-elles été fournies? <sup>4</sup>	1	
<b>5.</b> Exposition/ Intervention	Le type d'aliment était-il décrit (p. ex., la composition, la matrice)?	1	
	La quantité d'aliment était-elle décrite (c.-à-d., la dose)?	1	
<b>6.</b> Effet sur la santé	La méthodologie utilisée pour mesurer l'effet sur la santé a-t-elle été indiquée?	1	
<b>7.</b> Analyse statistique	Une analyse statistique de l'effet sur la santé entre les groupes a-t-elle été réalisée (c.-à-d., le groupe témoin par rapport au groupe d'intervention)?	1	
	Une analyse en intention de traiter a-t-elle été réalisée? <sup>5</sup>		0
<b>8.</b> Sources potentielles de biais	Les sources potentielles de biais du lien aliment-santé ont-elles été considérées? <sup>6</sup>	1	
<b>COTE TOTALE (maximum de 15)</b>		9	
<b>Qualité supérieure (Cote ≥ 8)</b>		X	
<b>Qualité inférieure (Cote ≤ 7)</b>			

**Abréviation :** NI, non indiqué

1 Les études sans un groupe témoin approprié auraient été exclues à l'étape 3.

2 Des exemples de répartition au hasard appropriée incluent des tables de nombres produits au hasard par ordinateur, tandis que la date de naissance et la répartition alternée représentent des exemples de méthodes de répartition inadéquates.

3 La dissimulation de la répartition au hasard est différente de la dissimulation de l'intervention (à l'insu). La dissimulation de la répartition au hasard est la méthode utilisée pour exécuter la séquence de répartition aléatoire des groupes, p. ex., des enveloppes numérotées contenant le groupe expérimental assigné. Cela protège la séquence de répartition aléatoire jusqu'à ce que la répartition des groupes ait lieu. La dissimulation de l'intervention protège la séquence après que les participants aient été répartis dans les différents groupes expérimentaux.

4 Si l'étude indique une attrition nulle (c.-à-d. aucun participant n'a été perdu de vue lors du suivi, a abandonné, ou a été exclu), alors la question concernant les raisons pour l'abandon est considérée « sans objet ». Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

5 Une analyse par protocole est appropriée et l'analyse par intention de traiter est sans objet s'il n'y a eu aucune attrition. Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

6 Sources de biais considérées : Sélection des sujets (critères d'inclusion : pas de diagnostic antérieur de coronaropathie; critères d'exclusion : consommation de médicaments qui ont un effet sur les lipides sanguins ou la tension artérielle, IMC > 35, concentration de cholestérol total > 7,5 mmol/L, de triglycérides > 6,0 mmol/L).

<b>Tableau 13a. Outil d'évaluation de la qualité pour les études d'intervention</b>			
Veuillez assigner une cote de 1 pour chaque « Oui » et une cote de 0 pour chaque « Non/NI ».			
<b>Référence (auteur, année) :</b> Azadbakht, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padyab, M., Hu, F.B. et Willet, W.C., 2007			
Élément	Question	Cote	
		Oui	Non/NI
1. Critères d'inclusion ou d'exclusion	Les critères d'inclusion et/ou d'exclusion pour la participation à l'étude étaient-ils indiqués (p. ex., âge supérieur à 50 ans, pas d'antécédents de maladies du coeur)?	1	
2. Répartition des groupes <sup>1</sup>	La répartition des groupes de l'étude était-elle décrite comme aléatoire / au hasard?	1	
	La méthode de répartition au hasard était-elle indiquée?		0
	La méthode de répartition au hasard était-elle appropriée? <sup>2</sup>		0
	La répartition au hasard était-elle dissimulée? <sup>3</sup>		0
3. À l'insu	L'intervention reçue a-t-elle été dissimulée aux sujets de l'étude?		0
	L'intervention reçue par les sujets a-t-elle été dissimulée au personnel de recherche?		0
4. Attrition	L'attrition a-t-elle été indiquée numériquement?	1	
	Les raisons des retraits et des abandons ont-elles été fournies? <sup>4</sup>	1	
5. Exposition/ Intervention	Le type d'aliment était-il décrit (p. ex., la composition, la matrice)?	1	
	La quantité d'aliment était-elle décrite (c.-à-d., la dose)?	1	
6. Effet sur la santé	La méthodologie utilisée pour mesurer l'effet sur la santé a-t-elle été indiquée?	1	
7. Analyse statistique	Une analyse statistique de l'effet sur la santé entre les groupes a-t-elle été réalisée (c.-à-d., le groupe témoin par rapport au groupe d'intervention)?	1	
	Une analyse en intention de traiter a-t-elle été réalisée? <sup>5</sup>	1	
8. Sources potentielles de biais	Les sources potentielles de biais du lien aliment-santé ont-elles été considérées? <sup>6</sup>	1	
<b>COTE TOTALE (maximum de 15)</b>		10	
<b>Qualité supérieure (Cote ≥ 8)</b>		X	
<b>Qualité inférieure (Cote ≤ 7)</b>			

**Abréviation :** NI, non indiqué

1 Les études sans un groupe témoin approprié auraient été exclues à l'étape 3.

2 Des exemples de répartition au hasard appropriée incluent des tables de nombres produits au hasard par ordinateur, tandis que la date de naissance et la répartition alternée représentent des exemples de méthodes de répartition inadéquates.

3 La dissimulation de la répartition au hasard est différente de la dissimulation de l'intervention (à l'insu). La dissimulation de la répartition au hasard est la méthode utilisée pour exécuter la séquence de répartition aléatoire des groupes, p. ex., des enveloppes numérotées contenant le groupe expérimental assigné. Cela protège la séquence de répartition aléatoire jusqu'à ce que la répartition des groupes ait lieu. La dissimulation de l'intervention protège la séquence après que les participants aient été répartis dans les différents groupes expérimentaux.

4 Si l'étude indique une attrition nulle (c.-à-d. aucun participant n'a été perdu de vue lors du suivi, a abandonné, ou a été exclu), alors la question concernant les raisons pour l'abandon est considérée « sans objet ». Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

5 Une analyse par protocole est appropriée et l'analyse par intention de traiter est sans objet s'il n'y a eu aucune attrition. Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

6 Sources de biais considérées : Sélection des sujets (critères d'inclusion : femmes ménopausées dont les menstruations ont cessé depuis plus d'un an et concentration de FSH, de LH sérique, de testostérone et d'estradiol mesurée pour confirmer leur état; critères d'exclusion : causes secondaires d'hyperglycémie, œstrogénothérapie antérieure ou actuelle [durée de 6 mois], traitement par agents insuliniques ou hypoglycémisants oraux, hypothyroïdie non traitée, tabagisme, maladies rénales ou hépatiques et malignité mammaire ou cancer du sein).

<b>Tableau 13b. Outil d'évaluation de la qualité pour les études observationnelles prospectives</b>			
Veuillez assigner une cote de 1 pour chaque « Oui » et une cote de 0 pour chaque « Non/NI ».			
Référence (auteur, année) : Zhang, X., Shu, X-O., Gao, Y-T., Yang, G., Li, Q., Li, H., et Jin, F., 2003			
Élément	Question	Cote	
		Oui	Non/NI
1. Critères d'inclusion ou d'exclusion	Les critères d'inclusion et/ou d'exclusion pour la participation à l'étude étaient-ils indiqués (p. ex., âge supérieur à 50 ans, pas d'antécédents de maladies du coeur)?	1	
2. Attrition	L'attrition a-t-elle été indiquée numériquement? <sup>1</sup>	1	
	Les raisons des retraits et des abandons ont-elles été fournies?		0
3. Exposition	La méthodologie utilisée pour mesurer l'exposition a-t-elle été indiquée?	1	
	L'exposition a-t-elle été évaluée plus d'une fois?		0
4. Résultat sur la santé	La méthodologie utilisée pour mesurer le résultat sur la santé a-t-elle été indiquée?	1	
	Le résultat sur la santé a-t-il été vérifié (p. ex., par l'évaluation des dossiers médicaux, la confirmation par un professionnel de la santé)?	1	
5. À l'insu	Le statut d'exposition a-t-il été dissimulé aux évaluateurs des résultats?	1	
6. Comparabilité des valeurs initiales des groupes	Les valeurs initiales des sujets des différents taux d'exposition ont-elles été comparées?	1	
7. Analyse statistique	La signification statistique de la tendance a-t-elle été indiquée?	1	
8. Sources potentielles de biais	A-t-on tenu compte des principales sources de biais se rapportant aux données démographiques des sujets dans l'analyse statistique? <sup>2,3</sup>	1	
	A-t-on tenu compte des principales sources de biais se rapportant aux autres facteurs de risque de l'état de santé dans l'analyse statistique? <sup>4</sup>	1	
<b>COTE TOTALE (maximum de 12)</b>		10	
<b>Qualité supérieure (Cote ≥ 7)</b>		X	
<b>Qualité inférieure (Cote ≤ 6)</b>			

**Abréviation :** NI, non indiqué

1 Si l'étude indique une attrition nulle (c.-à-d. aucun participant n'a été perdu de vue lors du suivi, a abandonné, ou a été exclu), alors la question concernant les raisons pour l'abandon est considérée « sans objet ». Dans de telles circonstances, veuillez cocher « oui » afin de ne pas enlever un point injustement.

2 Sources de biais considérées (en general) : Critères d'inclusion : femmes en bonne santé sans diagnostic antérieur de coronaropathie, d'AVC ou de diabète au début de l'étude.

3 Sources de biais considérées (se rapportant aux données démographiques des sujets) : Les model d'analyse multivariable fut ajusté pour l'âge, le niveau d'éducation, le revenu familial et la saison de recrutement.

4 Sources de biais considérées (se rapportant aux autres facteurs de risque de l'état de santé) : le tabagisme, la consommation d'alcool, le rapport taille hanches, le niveau d'exercice régulier, le statut ménopausique, les antécédents d'hypertension et l'apport énergétique total, l'apport en matières grasses, en fibres, en fruits et en légumes.

Le tableau supplémentaire S3 est un tableau facultatif créé par NDI en vue de présenter un récapitulatif des cotes de qualité. Bien que ce tableau ne soit pas exigé par les Lignes directrices de SC, il constitue un outil efficace pour résumer les résultats de l'évaluation de la qualité.

<b>Tableau supplémentaire S3. Récapitulation des cotes de qualité (facultatif)</b>	
<b>Publications d'études d'intervention</b>	
<b>Référence</b>	<b>Cote</b>
<b>Qualité supérieure (n = 43)</b>	
Allen <i>et al.</i> , 2007	15/15
Crouse <i>et al.</i> , 1999	14/15
Kreijkamp-Kaspers <i>et al.</i> , 2005	14/15
Basaria <i>et al.</i> , 2009	13/15
Gardner <i>et al.</i> , 2007	13/15
Teede <i>et al.</i> , 2001	13/15
Cuevas <i>et al.</i> , 2003	12/15
Dent <i>et al.</i> , 2001	12/15
Evans <i>et al.</i> , 2007	12/15
Baum <i>et al.</i> , 1998	11/15
Blum <i>et al.</i> , 2003	11/15
Dalais <i>et al.</i> , 2003	11/15
.....	
<b>(...)</b>	
<b>Qualité inférieure (n = 2)</b>	
Shorey <i>et al.</i> , 1981	7/15
Giovannetti <i>et al.</i> , 1986	7/15
<b>Publication d'étude observationnelle</b>	
<b>Référence</b>	<b>Score</b>
<b>Qualité supérieure (n = 1)</b>	
Zhang <i>et al.</i> , 2003	10/12

### **5.1.8 ÉTAPE 8. METTRE EN TABLEAU LES RÉSULTATS DES ÉTUDES PAR TYPE DE RÉSULTAT SUR LA SANTÉ**

**Objectif : Montrer l'effet de l'exposition à l'aliment, par type de résultat sur la santé, d'une manière uniforme pour toutes les études et résumer les éléments importants des études.**

Cette section devrait inclure des renseignements sur chaque biomarqueur (gabarit du tableau 14a) ou paramètre de la maladie (gabarit du tableau 14b) d'intérêt. Toutes les publications dans lesquelles on a mesuré le biomarqueur ou le paramètre de la maladie doivent être intégrées dans chaque tableau pertinent.

Santé Canada a mis à la disposition des requérants une feuille de calcul électronique Excel intitulée « Calculs de l'ampleur de l'effet » pour les aider à remplir leur demande d'approbation ([www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php)). Les calculs de l'ampleur de l'effet dont les publications sur des études d'intervention font état doivent être joints en annexe lorsqu'on soumet une demande d'approbation.

Dans le présent document, le tableau 14a fournit un exemple de renseignements sur un biomarqueur, et le tableau 14b fournit un exemple à l'égard d'un paramètre de maladie.

Se reporter aux **tableaux 14a** et **14b** pour consulter les résultats des études en fonction de chaque effet sur la santé.

Se reporter à l'**annexe 4** pour consulter la feuille de calcul électronique Excel<sup>MC</sup> utilisée pour faciliter les calculs de l'ampleur de l'effet observé dans les publications sur des études d'intervention.

À noter que l'annexe 4 tirée du rapport complet sur la revue systématique de la littérature n'est pas comprise dans le présent rapport.

**Tableau 14a. Résumé des résultats des études d'intervention par type de résultat sur la santé /  
Table 14a. Summary of study findings from intervention studies for total cholesterol**

Référence et cote de qualité / Reference and Quality Score	Méthodologie / Design	Taille de l'échantillon / Sample Size	Résultat pour lequel l'étude a été développée <sup>1</sup> / Outcome for which study was powered <sup>1</sup>	Durée de l'étude / Duration of Exposure to soy	Matrice de l'aliment / Food matrix	Exposition (apport quotidien de la substance bioactive) / Food (Bioactive Intake per Day)		Ampleur de l'effet <sup>2</sup> / Magnitude of Effect <sup>2</sup>			EOT or CFB	Valeur P <sup>6</sup> / p-value <sup>6</sup>
						Soy Protein	Isoflavones	Nombre <sup>3,4</sup> / Number <sup>3,4</sup>	Pourcentage <sup>3,5,*</sup> / Percent <sup>3,5,*</sup>	Unités / Units		
Allen <i>et al.</i> , 2007 Quality: 15/15	R, C, DB, P	191	NR	12 weeks	Beverage (protein powder)	20 g/day	96 mg aglycones	<b>0.01</b>	<b>0.17%</b>	mmol/L	EOT	NS (P=0.21)
Azadbakht <i>et al.</i> , 2007 Quality: 10/15	R, C, CO	42	NR	8 weeks	SPI	15 g/day	84 mg/day	<b>-0.23</b>	<b>-5.20%</b>	mmol/L	EOT	P<0.05
Bakhit <i>et al.</i> , 1994 Quality: 10/15	R, C, SB, CO	21 (all)	NR	4 weeks	SPI muffins / beverage	25 g/day	NR	<b>0.21</b>	<b>3.67%</b>	mmol/L	CFB	NS
		11 (hyper-C)						<b>-0.24</b>	<b>-3.87%</b>			NS
Basaria <i>et al.</i> , 2009 Quality: 13/15	R, C, DB, P	84	NR	12 weeks	Soy Protein Powder	20 g/day	96 mg/day aglycones	<b>-0.23</b>	<b>-4.09%</b>	mmol/L	EOT	NS (P=0.3210)
Baum <i>et al.</i> , 1998 Quality: 11/15	R, C, DB, P	45	NR	24 weeks	SPI	40 g/day	56 mg/day aglycones	<b>0.10</b>	<b>1.64%</b>	mmol/L	EOT	NS
		43					90 mg/day aglycones	<b>0.05</b>	<b>0.82%</b>			NS
Blum <i>et al.</i> , 2003 Quality: 11/15	R, C, DB, CO	24	NR	6 weeks	Soy Protein Powder	25 g/day	85 mg/day	<b>0.05</b>	<b>0.81%</b>	mmol/L	EOT	NS (P=0.97)
Borodin <i>et al.</i> , 2009 Quality: 10/15	R, DB, CO	28	NR	2 mos	SPI in a cookie	30 g/day	NR	<b>-0.43</b>	<b>-5.94%</b>	mmol/L	CFB	P<0.01 (within group analysis)

(...) **Abbreviations:** NR: Endpoint not measured and/or not numerically reported; N/A: not applicable; R: randomized; NR: non-randomized; C: controlled; CO: crossover; SB: single blind; DB: double blind; P: parallel; CFB: change from baseline; EOT: end of treatment; NS: not significant

1 Si l'étude n'a pas indiqué un résultat pour lequel elle a été développée, déclarer S.O. (N/A).

2 La feuille Excel utilisée pour dériver ces calculs est comprise dans l'annexe 4.

3 Les valeurs calculées sont en caractères gras et italiques.

4 Pour les études avec un groupe témoin et comparatif, l'effet est rapporté en tant que : (Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales) groupe de traitement – (Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales) groupe témoin. Pour les études avec un groupe témoin et comparatif qui n'indiquent pas les valeurs initiales, l'effet est rapporté en tant que : Moyenne fin du traitement groupe de traitement – Moyenne fin du traitement groupe témoin. Pour les études sans groupe témoin et comparatif, l'effet est rapporté en tant que : Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales.

5 Pour les études avec un groupe témoin et comparatif, l'effet est rapporté en tant que : ((Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales)\*100% groupe de traitement – ((Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales)/Moyenne valeurs initiales)\*100% groupe témoin. Pour les études avec un groupe témoin et comparatif qui n'indiquent pas les valeurs initiales, l'effet est rapporté en tant que : ((Moyenne fin du traitement groupe de traitement – Moyenne fin du traitement groupe témoin)/ Moyenne fin du traitement groupe témoin)\*100%. Pour les études sans groupe témoin et comparatif, l'effet est rapporté en tant que : (Moyenne fin du traitement – Moyenne valeurs initiales)/Moyenne valeurs initiales\*100%.

6 Valeurs p entre les groupes. Si les valeurs p entre les groupes ne sont pas indiquées dans l'étude, les valeurs au sein des groupes sont indiquées et ces valeurs s'appliquent aux analyses au sein des groupes.

Tableau 14b. Résumé des résultats des études observationnelles prospectives par type de résultat sur la santé / Table 14b. Summary of study findings from prospective observational studies for risk of confirmed coronary heart disease									
Référence et cote de qualité / Reference and Quality Score	Méthodologie / Design  (Prospective cohort or Nested case-control)	Population de l'étude et taille finale de l'échantillon / Study Population and Final Sample Size	Centile / Quartile	Exposition (apport alimentaire - taux dans la circulation) / Exposure (Dietary Intake - Circulating Levels)	Incidence de la maladie ou de l'état santé / Incidence of Health Outcome	Rapports de risque rajustés pour les multivariées entre les différents centiles / Multi-variate Adjusted Risk Ratios Between Different Centiles			
						Quotient de danger / Hazards Ratio	Risque relative / Relative Risk	IC à 95% / 95% CI	Tendance P / P trend
<b>Zhang et al., 2003</b>  Quality: 10/12	Prospective cohort	<b>75 000</b> Chinese postmenopausal women, aged 40 to 70 years in the study population  <b>64 915</b> Chinese postmenopausal women (mean age of 60 years at recruitment) in final sample size	1st quartile of soy protein intake	<4.50 g/day	10	N/A	1.0		0.009
			2nd quartile of soy protein intake	4.50–7.35 g/day	12	N/A	0.99	0.42–2.32	
			3rd quartile of soy protein intake	7.36–11.18 g/day	13	N/A	0.86	0.36–2.06	
			4th quartile of soy protein intake	≥ 11.19 g/day	5	N/A	0.20	0.06–0.7	

Abbreviations: N/A: not applicable; NR: not reported

## **5.1.9 ÉTAPE 9. ÉVALUER LA CAUSALITÉ**

### **5.1.9 ÉTAPE 9A. ÉVALUER LA CONCORDANCE**

***Objectif : Évaluer la concordance des résultats dans toutes les études, par type de résultat sur la santé en ce qui a trait à la direction de l'effet de l'aliment sur le résultat sur la santé en tenant compte de la qualité de l'étude.***

Cette étape vise à déterminer si la plupart des publications montrent un même effet des aliments sur la santé (qu'il soit positif, négatif ou autre) ou si les résultats sont contradictoires (effet complètement différent ou aucun effet). Il est important d'expliquer de façon plausible une cote de concordance modérée ou faible dans l'exposé de faits de la présente section, ainsi que de formuler des commentaires sur la preuve relative à la méthodologie employée (p. ex., si les études observationnelles tendent à faire ressortir un effet, à la différence de celles des études d'intervention).

Cette section devrait présenter un tableau 15 par biomarqueur (gabarit du tableau 15a) ou paramètre de la maladie (gabarit du tableau 15b) d'intérêt. Chaque groupe expérimental ayant permis de mesurer le biomarqueur ou le paramètre de la maladie doit faire partie du tableau pertinent.

Dans le présent document, le tableau 15a-1 donne un exemple d'un biomarqueur et le tableau 15b-1 donne un exemple d'un paramètre de la maladie.

La présente analyse systématique a porté sur 46 publications au total, se composant de 45 publications sur des études d'intervention (79 groupes expérimentaux) et d'une publication sur une étude observationnelle, et permettait de déterminer les effets de la protéine de soja sur des biomarqueurs des MCV. Vous trouverez dans les **tableaux 15a-1 à 15a-6** et dans les **tableaux 15b-1 à 15b-3** une analyse des cotes de la concordance.

<b>Tableau 15a-1. Cote de la concordance selon la direction de l'effet pour les études d'intervention, en considérant la qualité de l'étude</b>							
<b>Résultat sur la santé : Cholestérol total</b>							
<b>A. Nombre total d'études incluses : 76 études (dans 43 publications)</b>							
<b>Signification statistique (SS)</b>							
<b>B1. Nbre d'études avec un effet d'exposition SS</b> ( $p < 0,05$ ) : <b>18</b>				<b>B2. Nbre d'études avec un effet d'exposition non SS</b> ( $p > 0,05$ ) : <b>57</b>			
<b>Direction de l'effet<sup>1</sup></b>							
<b>C1. Nbre d'études de B1 avec un effet d'exposition favorable et SS :</b>		<b>C2. Nbre d'études de B1 avec un effet d'exposition défavorable et SS :</b>		<b>C3. Nbre d'études de B2 avec un effet d'exposition favorable et non SS :</b>		<b>C4. Nbre d'études de B2 montrant un effet d'exposition défavorable et non SS ou aucun effet d'exposition perceptible :</b>	
<b>18</b>		<b>0</b>		<b>32</b>		<b>26</b>	
<b>Qualité de l'étude</b>							
<b>D1. Nbre d'études de qualité supérieure de C1 :</b>	<b>D2. Nbre d'études de qualité inférieure de C1 :</b>	<b>D3. Nbre d'études de qualité supérieure de C2 :</b>	<b>D4. Nbre d'études de qualité inférieure de C2 :</b>	<b>D5. Nbre d'études de qualité supérieure de C3 :</b>	<b>D6. Nbre d'études de qualité inférieure de C3 :</b>	<b>D7. Nbre d'études de qualité supérieure de C4 :</b>	<b>D8. Nbre d'études de qualité inférieure de C4 :</b>
<b>17</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>1</b>
<b>Cote de concordance pour une direction de l'effet favorable</b>							
$(C1 + C3) / A1 \times 100 \%$ $(18 + 32) / 76 \times 100 \%$ <b>= 65.79 %</b>				Élevée ( $\geq 75 \%$ ) Modérée (60 – 74 %) <b>X</b> Faible ( $< 60 \%$ )			
<b>Cote de concordance pour une direction de l'effet favorable dans les études de qualité supérieure</b>							
$(D1 + D5) / (D1 + D3 + D5 + D7) \times 100 \%$ $(17+31)/(17+0+31+25) \times 100 \%$ <b>= 66.76 %</b>				Élevée ( $\geq 75 \%$ ) Modérée (60 – 74 %) <b>X</b> Faible ( $< 60 \%$ )			

<sup>1</sup> La direction de l'effet évalue si l'effet sur la santé évolue dans une direction favorable (c.-à-d., bénéfique) avec l'exposition à l'aliment ou dans une direction défavorable (non bénéfique), sans égard à la signification statistique; concernant le cholestérol total, une baisse était interprétée comme un effet favorable tandis qu'une hausse, comme un effet défavorable.

Bien que, dans le document Lignes directrices de SC, on n'exige pas d'inclure une liste détaillée des études comprises dans chaque section du tableau, il est utile de préciser quels groupes expérimentaux ont été classés dans quelle section du tableau 15a, car cela permet un suivi des groupes expérimentaux dans les calculs de la concordance de l'effet. Voir le Supplément du tableau 15a-1 où est présenté un exemple de tableau de travail qui récapitule ces renseignements.

**Supplément au tableau 15a-1 :****Tableau de travail sur les groupes expérimentaux classés selon la qualité de l'étude, la signification statistique et l'effet utilisé pour le calcul de la concordance de l'effet en ce qui concerne le cholestérol total****D1: Groupes expérimentaux d'études de qualité supérieure avec un effet d'exposition favorable et SS**

Ashton & Ball, 2000 (Tofu)	Potter <i>et al.</i> , 1993 (Soy flour)
Azadbakht <i>et al.</i> , 2007 (SPI)	Shidfar <i>et al.</i> , 2009 (Roasted soybeans)
Azadbakht <i>et al.</i> , 2007 (Soy nuts)	Teixeira <i>et al.</i> , 2000 (20 g soy protein)
Borodin <i>et al.</i> , 2009 (SPI in a cookie)	Teixeira <i>et al.</i> , 2000 (30 g soy protein)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (High LDL, 25 g soy protein + 37 mg isoflavones)	Teixeira <i>et al.</i> , 2000 (50 g soy protein)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (High LDL, 25 g soy protein + 62 mg isoflavones)	Thorp <i>et al.</i> , 2008 (24 g soy protein)
Greany <i>et al.</i> , 2004 (Normocholesterolemic)	Vigna <i>et al.</i> , 2009
Lichtenstein <i>et al.</i> , 2002 (LDL $\geq 4.14$ )	Wang <i>et al.</i> , 2004
Potter <i>et al.</i> , 1993 (SPI)	

**D2 : Groupes expérimentaux d'études de qualité inférieure avec un effet d'exposition favorable et SS**Shorey *et al.*, 1981**D3 : Groupes expérimentaux d'études de qualité supérieure avec un effet d'exposition défavorable et SS**

None

**D4: Groupes expérimentaux d'études de qualité inférieure avec un effet d'exposition défavorable et SS**

None

**D5: Groupes expérimentaux d'études de qualité supérieure avec un effet d'exposition favorable et non-SS**

Bakhit <i>et al.</i> , 1993 (Hypercholesterolemics)	Meinertz <i>et al.</i> , 1990 (High cholesterol diet)
Basaria <i>et al.</i> , 2009	Potter <i>et al.</i> , 1998 (50 g soy protein + 56 mg aglycones)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (High LDL, 25 g soy protein + 3 mg Isoflavones)	Potter <i>et al.</i> , 1998 (50 g soy protein + 90 mg aglycones)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (High LDL, 25 g soy protein + 27 mg Isoflavones)	Shige <i>et al.</i> , 1998
Cuevas <i>et al.</i> , 2003	Steinberg <i>et al.</i> , 2003 (25 g soy protein + 1.82 mg isoflavones)
Dalais <i>et al.</i> , 2003	Steinberg <i>et al.</i> , 2003 (25 g soy protein + 107.67 mg isoflavones)
Dent <i>et al.</i> , 2001 (40 g soy protein + 4.4 mg isoflavones)	Teede <i>et al.</i> , 2001
Dent <i>et al.</i> , 2001 (40 g soy protein + 80.4 mg isoflavones)	Teixeira <i>et al.</i> , 2000 (40 g soy protein)
Greany <i>et al.</i> , 2004 (Hypercholesterolemics)	Thorp <i>et al.</i> , 2008 (12 g soy protein)
Higashi <i>et al.</i> , 2000	Van Raaij <i>et al.</i> , 1982 (53 g SPI)
Ma <i>et al.</i> , 2005	Van Raaij <i>et al.</i> , 1982 (55 g SPC)
Matthan <i>et al.</i> , 2007 (Soybeans)	Wong <i>et al.</i> , 1998 (Normocholesterolemics)
Matthan <i>et al.</i> , 2007 (Soy flour)	Wong <i>et al.</i> , 1998 (Hypercholesterolemics)
Matthan <i>et al.</i> , 2007 (Soy beverage)	Welty <i>et al.</i> , 2007 (Normotensives)
McVeigh <i>et al.</i> , 2006 (32 g soy protein + 1.64 mg isoflavones)	Welty <i>et al.</i> , 2007 (Hypertensives)
McVeigh <i>et al.</i> , 2006 (32 g soy protein + 61.7 mg isoflavones)	

**D6: Groupes expérimentaux d'études de qualité inférieure avec un effet d'exposition favorable et non-SS**Giovannetti *et al.*, 1986 (71 g soy protein + 38% fat)**D7: Groupes expérimentaux d'études de qualité supérieure avec un effet d'exposition défavorable et non-SS ou aucun effet d'exposition perceptible**

Allen <i>et al.</i> , 2007	Kurowska <i>et al.</i> , 1997
Bakhit <i>et al.</i> , 1994 (Normocholesterolemics)	Lichtenstein <i>et al.</i> , 2002 (Normocholesterolemics)
Baum <i>et al.</i> , 1998 (40 g soy protein + 56 mg aglycones)	Meinertz <i>et al.</i> , 2002 (133 g soy protein + 14.6 mg aglycones)
Baum <i>et al.</i> , 1998 (40 g soy protein + 90 mg aglycones)	Meinertz <i>et al.</i> , 2002 (133 g soy protein + 317.9 mg aglycones)
Blum <i>et al.</i> , 2003	Meinertz <i>et al.</i> , 1990 (Low cholesterol diet)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (Low LDL + 3 mg aglycones)	Nilausen & Meinertz, 1998
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (Low LDL + 27 mg aglycones)	Santo <i>et al.</i> , 2008 (26 g soy protein + 56.2 mg aglycones)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (Low LDL + 37 mg aglycones)	Santo <i>et al.</i> , 2008 (26 g soy protein + 0.7 mg aglycones)
Crouse <i>et al.</i> , 1999 (Low LDL + 62 mg aglycones)	Van Raaij <i>et al.</i> , 1981 (SPI + casein)
Evans <i>et al.</i> , 2007	Van Raaij <i>et al.</i> , 1981 (soy protein only)
Gardner <i>et al.</i> , 2001 (42 g soy protein + 80 mg aglycones)	West <i>et al.</i> , 2005 (men)
Gardner <i>et al.</i> , 2001 (42 g soy protein + 3 mg aglycones)	West <i>et al.</i> , 2005 (women no HRT)
Gooderham <i>et al.</i> , 1996	

**D8: Groupes expérimentaux d'études de qualité inférieure avec un effet d'exposition défavorable et non-SS ou aucun effet d'exposition perceptible**Giovannetti *et al.*, 1986 (71 g soy protein + 23% fat)

SS: signification statistique

## INTERPRÉTATION

### ***Cholestérol total***

Le **tableau 15a-1** révèle que la proportion de groupes expérimentaux montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol total, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est MODÉRÉE (65,8 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion de groupes expérimentaux associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol total, sans égard à la signification statistique, demeure MODÉRÉE (66,8 %). Les résultats de 76 groupes expérimentaux désignés (dans 43 publications) indiquent donc un effet positif modéré de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol total.

Le présent document contient un exemple de tableau portant sur un biomarqueur (tableau 15a-1), car il illustre adéquatement les données requises dans un tableau de ce genre. Les tableaux 15a-2 à 15a-6 ont été omis pour limiter la taille du rapport; néanmoins, la description qui les accompagne est fournie.

### ***Cholestérol-LDL***

On peut constater dans le **tableau 15a-2** que la proportion de groupes expérimentaux montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-LDL, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est ÉLEVÉE (78,1 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion de groupes expérimentaux associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-LDL, sans égard à la signification statistique, demeure ÉLEVÉE (77,4 %). Les résultats de 64 groupes expérimentaux désignés (dans 37 publications) indiquent donc un effet positif très constant de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-LDL.

### ***Cholestérol-HDL***

Le **tableau 15a-3** permet d'observer que la proportion de groupes expérimentaux montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-HDL, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est MODÉRÉE (64,0 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion de groupes expérimentaux associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-HDL, sans égard à la signification statistique, demeure MODÉRÉE (65,3 %). Les résultats de 75 groupes expérimentaux désignés (dans 45 publications) indiquent donc un effet positif modéré de la consommation de soja sur la concentration de cholestérol-HDL.

### ***Triglycérides***

Le **tableau 15a-4** révèle que la proportion de groupes expérimentaux montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de triglycérides, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est FAIBLE (59,7 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion de groupes expérimentaux associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la concentration de triglycérides, sans égard à la signification statistique, est MODÉRÉE (62,3 %). Les résultats de 72 groupes expérimentaux désignés (dans 40 publications) indiquent donc un effet modérément constant de la consommation de soja sur la concentration de triglycérides.

**Tension artérielle systolique**

Le **tableau 15a-5** met en évidence que la proportion de groupes expérimentaux montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la tension artérielle systolique, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est FAIBLE (42,9 %). Étant donné que toutes les publications de cette catégorie ont obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion de groupes expérimentaux associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la tension artérielle systolique, sans égard à la signification statistique, demeure FAIBLE (42,9 %). Les résultats de 14 groupes expérimentaux désignés (dans 9 publications) indiquent donc un effet peu constant de la consommation de soja sur la tension artérielle systolique.

**Tension artérielle diastolique**

Le **tableau 15a-6** démontre que la proportion d'études montrant un effet favorable de la consommation de soja sur la tension artérielle diastolique, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est FAIBLE (42,9 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, la proportion d'études associée à un effet favorable de la consommation de soja sur la tension artérielle diastolique, sans égard à la signification statistique, demeure FAIBLE (42,9 %). Les résultats de 14 études désignées (dans 9 publications) indiquent donc une faible cote de concordance de l'effet de la consommation de soja sur la tension artérielle diastolique.

<b>Tableau 15b. Cote de concordance selon la direction de l'effet pour les études observationnelles prospectives, en considérant la qualité de l'étude</b>					
<b>Résultat sur la santé : Risque de coronaropathie</b>					
<b>A. Nombre total d'études incluses: 1<sup>1</sup></b>					
<b>Direction de l'effet</b>					
<b>B1.</b> Nbre d'études avec un effet d'exposition SS ( $p < 0,05$ ) : <b>1</b>		<b>B2.</b> Nbre d'études avec un effet d'exposition non SS ( $p > 0,05$ ) : <b>0</b>		<b>B3.</b> Nbre d'études ne démontrant pas d'effet : <b>0</b>	
<b>Qualité de l'étude :</b>					
<b>C1.</b> Nbre d'études de qualité supérieure de B1 : <b>1</b>	<b>C2.</b> Nbre d'études de qualité inférieure de B1 : <b>0</b>	<b>C3.</b> Nbre d'études de qualité supérieure de B2 : <b>0</b>	<b>C4.</b> Nbre d'études de qualité inférieure de B2 : <b>0</b>	<b>C5.</b> Nbre d'études de qualité supérieure de B3 : <b>0</b>	<b>C6.</b> Nbre d'études de qualité inférieure de B3 : <b>0</b>
<b>Cote de concordance pour une direction de l'effet favorable (réduction du risque)</b>		<b>Cote de concordance pour une direction de l'effet défavorable</b>		<b>Cote de concordance pour l'absence d'effet</b>	
<b>B1 x 100 % =</b> <b>A</b> <b>(1 / 1) x 100 % = 100 %</b>	Élevée ( $\geq 75$ %) <input checked="" type="checkbox"/> Modérée (60 % – 74 %) <input type="checkbox"/> Faible (< 60 %) <input type="checkbox"/>	<b>B2 x 100 % =</b> <b>A</b> <b>(0 / 1) x 100 % = 0 %</b>	Élevée ( $\geq 75$ %) <input type="checkbox"/> Modérée (60 % – 74 %) <input type="checkbox"/> Faible (< 60 %) <input checked="" type="checkbox"/>	<b>B3 x 100 % =</b> <b>A</b> <b>(0 / 1) x 100 % = 0 %</b>	Élevée ( $\geq 75$ %) <input type="checkbox"/> Modérée (60 % – 74 %) <input type="checkbox"/> Faible (< 60 %) <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Cote de concordance pour une direction de l'effet favorable dans des études de qualité supérieure</b>					
<b>C1 / (C1 + C3 + C5) x 100 % =</b> <b>1 / (1 + 0 + 0) x 100 % = 100 %</b>			Élevée ( $\geq 75$ %) <input checked="" type="checkbox"/> Modérée (60 % – 74 %) <input type="checkbox"/> Faible (< 60 %) <input type="checkbox"/>		

<sup>1</sup>Zhang et al., 2003

Le présent document contient un exemple de tableau portant sur un paramètre d'une maladie (tableau 15b-1), car il illustre adéquatement les données requises dans un tableau de ce genre. Les tableaux 15b-2 et 15b-3 ont été omis pour limiter la taille du rapport; néanmoins, la description qui les accompagne est fournie.

### ***Risque de coronaropathie***

Le **tableau 15b-1** révèle que la proportion d'études observationnelles montrant une diminution du risque de coronaropathie après une consommation de protéines de soja, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est ÉLEVÉE (100 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, sans égard à la signification statistique, la proportion d'études associée à un effet favorable sur le risque de coronaropathie demeure inchangée (100 %). Dans l'ensemble, les résultats de la cote de concordance d'une étude désignée indiquent que l'effet de la consommation de protéines de soja sur le risque de coronaropathie peut être de façon constante bénéfique. Toutefois, si l'on tient compte du fait que seule la cote de concordance d'une étude observationnelle a été évaluée, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

### ***Risque d'infarctus du myocarde***

Le **tableau 15b-2** met en évidence que la proportion d'études observationnelles montrant une diminution du risque d'infarctus du myocarde après consommation de protéines de soja, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est ÉLEVÉE (100 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, sans égard à la signification statistique, la proportion d'études indiquant un effet favorable sur le risque d'infarctus du myocarde demeure inchangée (100 %). Dans l'ensemble, les résultats de la cote de concordance d'une étude désignée indiquent que l'effet de la consommation de protéines de soja sur le risque d'infarctus du myocarde peut être de façon constante bénéfique. Toutefois, si l'on tient compte du fait que seule la cote de concordance d'une étude observationnelle a été évaluée, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

### ***Risque de décès causé par une coronaropathie***

Le **tableau 15b-3** montre que la proportion d'études observationnelles montrant une diminution du risque de décès d'une coronaropathie après consommation de protéines de soja, sans égard à la signification statistique et à la qualité de l'étude, est FAIBLE (0 %). Lorsqu'on examine seulement les publications ayant obtenu des cotes de qualité supérieure, sans égard à la signification statistique, la proportion d'études indiquant un effet favorable sur le risque de décès par coronaropathie demeure inchangée (0 %). Dans l'ensemble, les résultats de la cote de concordance d'une étude désignée indiquent que la consommation de protéines de soja n'a aucun effet sur le risque de décès par coronaropathie. Toutefois, si l'on tient compte du fait que seule une étude observationnelle a été évaluée dans la cote de concordance, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

## **SUGGESTIONS D'EXPLICATIONS PLAUSIBLES POUR UNE CONCORDANCE MODÉRÉE OU FAIBLE**

### ***Transformation de la protéine de soja***

Lorsque la protéine de soja est dégradée et digérée dans l'intestin, les peptides résultants sont absorbés dans la circulation porte. Environ 20 % à 55 % de la majorité des préparations classiques de protéines de soja sont des fractions peptidiques, hydrosolubles et bioactives. Ces peptides sont censés abaisser la concentration de lipides dans le foie et dans les tissus périphériques. Les recherches *in vitro* et cliniques ont toutes deux prouvé que la principale fraction peptidique des quatre fractions connues, la globuline 7S, peut améliorer l'activité des récepteurs des LDL dans les cellules hépatiques. Les dernières techniques de transformation du soja ont donné une protéine de soja isolée qui conserve jusqu'à 95 %

de son hydrosolubilité, ce qui augmente les bienfaits cardiovasculaires qui lui sont associés, contrairement aux préparations classiques de protéines de soja (Hoie *et al.*, 2007).

Bien que de nombreuses études aient démontré que l'apport (de protéines) de soja est lié à une baisse très bénéfique de la concentration sérique de cholestérol total et de cholestérol-LDL, les mécanismes à l'origine de ces bienfaits cardiovasculaires, lorsque procurés par un apport de soja, ne sont pas encore pleinement compris. La variabilité dans les préparations de protéines de soja en ce qui a trait à la présence ou à la quantité d'isoflavones, de phospholipides et de fibres de cotylédon, en plus des différences de structure des protéines et de séquence des acides aminés, pourrait constituer une source de biais possible expliquant les différences observées entre les paramètres cardiovasculaires. Tous ces facteurs sont directement liés au procédé de transformation utilisé pour isoler la protéine de soja (Dewell *et al.*, 2006; Hoie *et al.*, 2005). On a noté une grande variation des paramètres liés aux MCV causée par des protéines de soja isolées par extraction dans l'alcool au cours de la transformation (Dewell *et al.*, 2006). Cette technique est connue pour diminuer sensiblement la concentration d'isoflavones ainsi que d'autres constituants du soja pouvant être hypocholestérolémiants, comme les saponines et l'acide phytique. En outre, l'extraction dans l'alcool est indiquée pour dégrader les protéines et les peptides actifs, ce qui peut modifier les effets de la protéine de soja sur le métabolisme du cholestérol (Dewell *et al.*, 2006; Zhan et Ho, 2005).

Meinertz *et al.* (2002) ont comparé les effets de la protéine de soja extraite à l'aide d'un procédé à l'alcool (ne contenant pas d'isoflavones) aux effets de la protéine de soja intacte (contenant des isoflavones) chez des femmes présentant une concentration normale de lipides et ils n'ont observé aucune différence significative entre les effets des deux types de protéines. Dans le même ordre d'idées, van Raaij *et al.* (1982) n'ont signalé aucune différence notable entre les effets de l'isolat de protéines de soja hautement purifié et les effets du concentré de protéines de soja moins raffiné sur le cholestérol total ou le C-HDL chez des adultes en santé, même si une perte de poids pourrait avoir compliqué l'interprétation des effets. À l'inverse, Matthan *et al.* (2007) ont indiqué que la graine de soja et la farine de soja n'avaient aucun effet significatif sur le C-LDL, tandis que les boissons au soja provoquaient une diminution de 4,4 % de la concentration de C-LDL. Les boissons au soja ont également provoqué une augmentation significative de la concentration de C-HDL chez les sujets comparativement aux graines de soja et à la farine de soja. Les différences observées pourraient s'expliquer par le fait que ces trois traitements ont eu recours à un procédé de transformation du soja différent. Kurowska *et al.* (1997) n'ont relevé aucun effet significatif sur le cholestérol total après quatre semaines de consommation de boissons au soja (contenant 31 g de protéines de soja), alors qu'Ashton et Ball (2000) ont remarqué que la consommation de tofu (contenant 35 g de protéines de soja) pendant quatre semaines réduisait considérablement le cholestérol total. Teede *et al.* (2001) ont administré de l'isolat de protéines de soja en poudre obtenu grâce à un procédé qui consiste à décortiquer et à déshuiler les graines de soja, puis à mélanger le résidu ainsi obtenu pendant 45 minutes. Ce traitement a fait chuter de façon significative la tension artérielle systolique et diastolique ainsi que la concentration de triglycérides, mais n'a eu aucun effet notable sur le C-LDL, le C-HDL ou le cholestérol total. Le procédé de transformation du soja ou la forme alimentaire pourrait avoir influencé les résultats de ces études et ainsi avoir rendu les données difficiles à comparer avec précision.

Étant donné que bon nombre des autres études d'intervention visées par la présente analyse n'ont fourni aucun détail sur la transformation, il se pourrait qu'elles aient eu recours à différentes techniques de production de protéines de soja isolées ou d'aliments à base de soja entier. Certains ont mentionné que les méthodes d'isolement (comme la filtration ou la précipitation), les étapes de lavage (p. ex., le type et la qualité de solvants), la chaleur, le traitement enzymatique et le séchage ont tous une incidence sur la composition d'un produit du soja (Klein *et al.*, 2010). Cette variabilité potentielle pourrait avoir contribué à l'obtention de cotes de concordance faibles ou modérées. De plus, la

transformation et la production de produits à base de soja ont évolué avec le temps, ce qui peut rendre difficile la comparaison des isolats et des concentrés de protéines de soja utilisés dans les études antérieures à ceux utilisés dans les travaux de recherche plus récents (Klein *et al.*, 2010). Comme l'ampleur des changements observés dans les paramètres lipidiques peut varier selon la structure globale et les propriétés physicochimiques de la protéine de soja choisie pour l'intervention alimentaire, les futures études devraient tenir compte des techniques de transformation et de leurs implications structurelles connexes. Ce genre d'analyse permettra de tirer des conclusions plus pertinentes quant au mécanisme de réduction des lipides associé à la consommation de protéines de soja.

### **Présence ou absence d'isoflavones**

Bien que certaines expériences menées sur des animaux aient appuyé le fait que les propriétés hypolipidémiantes de la protéine de soja pourraient être principalement liées à la présence ou à l'absence d'isoflavones, ce postulat repose sur des opinions contradictoires (Zhan et Ho, 2005). Comme nous l'avons mentionné précédemment, les techniques de transformation ont une grande influence sur la présence d'isoflavones dans la protéine de soja.

En 2005, une méta-analyse de 23 essais cliniques comparatifs aléatoires publiés entre 1995 et 2002 a révélé que les interventions fondées sur la consommation de protéines de soja contenant des isoflavones intactes ont été associées à d'importantes baisses de la concentration sérique de cholestérol total, de C-LDL et de triglycérides, ainsi qu'à des hausses significatives de la concentration de C-HDL. Ces changements étaient liés au sexe des sujets et à leur concentration initiale de lipides sériques. Les chercheurs ont observé des diminutions plus importantes chez les hommes que chez les femmes, ainsi que chez les sujets qui avaient au départ une concentration élevée de lipides sériques par rapport à ceux dont la concentration initiale était relativement saine (Zhan et Ho, 2005). Environ 53 % des études visées par la présente analyse portaient sur des traitements à base de protéines de soja ou de concentrés de soja contenant des isoflavones. Les autres études (environ 47 %) soit n'ont pas indiqué de teneur en isoflavones, soit portaient sur un traitement à base de protéines de soja ou de concentrés de soja renfermant une teneur minimale en isoflavones. Certains chercheurs ont attribué directement aux isoflavones les changements positifs survenus dans les profils cardiovasculaires après la consommation de soja. Même si la présente revue de la littérature a permis de relever des éléments de preuve étayant cette hypothèse, les études visées par la présente analyse n'appuient pas entièrement l'idée selon laquelle les changements cardiovasculaires survenant après une intervention alimentaire à base de protéines de soja dépendent de la présence ou de l'absence d'isoflavones. Cette divergence en ce qui concerne les concentrations d'isoflavones pourrait expliquer en partie les incohérences entre les diverses preuves étudiées, en particulier si l'on tient compte du fait que les doses d'isoflavones allaient de quantités négligeables à plus de 300 mg/jour.

Outre le manque de concordance imputable à la présence ou à l'absence d'isoflavones dans une intervention à base de protéines de soja, la structure des isomères d'isoflavones et les facteurs externes affectant la biodisponibilité des isoflavones constituent aussi une source de biais possible.

**La revue systématique de la littérature a produit d'autres renseignements détaillés sur les isoflavones (isomères d'isoflavones, biodisponibilité des isoflavones, production d'équol, microbiote intestinal et polymorphismes génétiques), qui ont été omis afin de limiter la taille du rapport. Le texte fourni ici démontre adéquatement le genre d'exposé à inclure dans le cas d'une telle revue de la littérature.**

### **Régime de base**

Il a été démontré que la supplémentation alimentaire en fibres et en autres constituants alimentaires est un moyen plus efficace de contrôler la concentration de cholestérol que la réduction de l'apport en cholestérol alimentaire lui-même (Hoie *et al.*, 2007). Tandis que les diverses preuves étudiées dans le cadre de la présente revue systématique de la littérature scientifique appuient cette conclusion, il importe de souligner que les interventions n'ont pas toutes surveillé adéquatement la présence de ces autres constituants alimentaires dans le régime de base des sujets. Afin de s'assurer que les effets observés sont attribuables à la protéine de soja en particulier, les responsables des études d'intervention devraient exercer le plus haut niveau de contrôle possible en ce qui concerne les autres éléments nutritifs consommés par les sujets et s'assurer qu'ils sont consommés dans des proportions semblables dans les groupes expérimentaux et les groupes témoins. Parmi les 79 études analysées dans le cadre du présent exercice, seules 58 ont surveillé le régime de base des sujets et vérifié qu'ils consommaient tous des quantités similaires de macronutriments. Certains ont mentionné que les méthodes d'isolement (comme la filtration ou la précipitation), les étapes de lavage (p. ex., le type et la qualité de solvants), la chaleur, le traitement enzymatique et le séchage ont tous une incidence sur la composition d'un produit du soja (Klein *et al.*, 2010). Cette variabilité potentielle pourrait avoir contribué à l'obtention de cotes de concordance faibles ou modérées. Certains éléments nutritifs peuvent affecter indépendamment les lipides sanguins, et il faut par conséquent s'assurer qu'ils sont consommés de manière uniforme entre les groupes expérimentaux et les groupes témoins afin d'évaluer avec précision les effets de la protéine de soja. Les éléments nutritifs en question comprennent les fibres (quantité et type), les acides gras polyinsaturés, les graisses saturées et le cholestérol (FDA, 2009). En tenant compte de ces éléments nutritifs, les futurs travaux de recherche explorant ce lien potentiel entre les aliments et la santé pourraient tenter d'attribuer de façon plus sûre les changements dans la concentration de lipoprotéines à la protéine de soja et à ses constituants.

L'apport alimentaire en macronutriments peut influencer sur le profil microbien de l'appareil digestif et, par conséquent, sur la capacité d'une personne de produire de l'équol. Il y a de plus en plus de raisons de penser que les populations microbiennes, en particulier celles du gros intestin, réagissent aux modifications du régime alimentaire. Par exemple, le type et la quantité de glucides généralement ingérés altèrent le pH de la lumière intestinale, ce qui peut influencer le métabolisme bactérien dans le gros intestin (Flint *et al.*, 2007). La quantité de soja consommée de façon régulière peut aussi affecter le métabolisme du soja. On a observé que les personnes qui ont pour habitude de consommer régulièrement des aliments dérivés du soja (comme les habitants des pays asiatiques ou les personnes qui suivent un régime végétarien) ont une capacité accrue de produire de l'équol (Setchell et Cole, 2006). Le taux de personnes qui produisent de l'équol observé dans les populations végétariennes atteint 59 %, taux similaire à celui observé chez les Japonais adultes qui consomment du soja. Ce taux est bien supérieur à celui observé chez les adultes non végétariens (25 %), ce qui donne à penser que les constituants alimentaires autres que le soja influent sur la synthèse bactérienne de l'équol (Setchell et Cole, 2006). Par exemple, il a été suggéré que la consommation régulière de matières grasses peut diminuer la capacité de la flore microbienne intestinale de synthétiser l'équol (Rowland *et al.*, 2000). D'autres études portant sur l'influence des habitudes alimentaires à long terme sur le métabolisme des isoflavones de soja ont révélé que la consommation de lipides provenant de sources animales augmente la capacité de produire de l'équol (Gardana *et al.*, 2009; Hedlund *et al.*, 2005; Wiseman *et al.*, 2004). Alors que la plupart des études s'accordent sur le lien entre un apport accru en soja et une augmentation de la capacité de produire de l'équol, une étude a révélé que cette capacité est jusqu'à 4,7 fois supérieure chez les personnes qui consomment aussi régulièrement de la viande (Hedlund *et al.*, 2005). Il a également été suggéré que le lien entre la production d'équol et la consommation régulière de soja est seulement attribuable à une augmentation de l'activité de  $\beta$ -glucosidase (Wiseman *et al.*, 2004).

Enfin, les études visées par la présente analyse ayant été menées dans divers pays (c'est-à-dire les États-Unis, l'Australie, l'Iran, Israël, la Russie, le Chili, le Canada, le Japon, les Pays-Bas, l'Italie et le Danemark), il faut reconnaître que les régimes de base habituels pourraient avoir varié considérablement. Comme 29 études portaient sur des sujets qui consommaient des protéines de soja dans le cadre de leur régime habituel, cette variabilité pourrait avoir influé sur la consistance de l'effet bénéfique de la protéine de soja observé.

### ***Influence de l'exercice***

Il est important de souligner que peu d'interventions dans cette revue de la littérature ont tenu compte des habitudes des sujets en ce qui concerne l'exercice physique. On a tenté de tenir compte des habitudes des sujets en matière d'exercice dans deux études seulement, en faisant remplir aux participants un questionnaire sur l'activité physique. De nombreux chercheurs ont déjà souligné l'importance de l'activité physique dans la recherche sur les MCV, car l'exercice est connu pour avoir différents effets à long terme sur la lipémie postprandiale et les paramètres lipidiques (Graham, 2004; Leung *et al.*, 2008).

De plus, certaines études ont montré que les personnes qui s'adonnent régulièrement à l'activité physique et qui s'abstiennent de faire de l'exercice pendant deux jours avant de subir des tests alimentaires aigus (p. ex., des tests oraux de tolérance aux graisses) présentent à jeun une concentration plus élevée de cholestérol total et de C-HDL, de même que des variations nuisibles de la lipémie postprandiale (Graham, 2004). Ceci donne à penser que l'impact métabolique de l'exercice sur certains facteurs de risque de MCV peut être attribué à l'épisode d'exercice le plus récent plutôt qu'à un entraînement régulier (Graham, 2004). Quoi qu'il en soit, il a été démontré que l'exercice a un lien direct avec l'incidence de la prise de repas consécutifs sur les réserves lipidiques de l'appareil cardiovasculaire et, par conséquent, sur la santé cardiovasculaire en général.

D'autres chercheurs ont noté que l'activité physique régulière joue aussi un rôle majeur dans le maintien d'un profil cardiovasculaire favorable en ce qui concerne la concentration de lipoprotéines, en plus d'établir un lien avec l'âge (Lara *et al.*, 2010). Ce lien a été particulièrement observé chez les femmes ménopausées, qui constituaient une grande proportion de la population de sujets participant aux interventions analysées. Il existe une corrélation entre les troubles cardiovasculaires associés à l'âge et une diminution de la capacité de pratiquer des activités aérobiques chez les personnes en santé de même que chez les personnes souffrant d'une MCV (Parker *et al.*, 2010). Ce lien entre l'âge, le sexe et l'activité physique, en ce qui concerne le risque de MCV, fait ressortir la nécessité de prendre ces facteurs en compte dans les travaux de recherche futurs.

On a également observé une association positive entre l'exercice et les fonctions endothéliale et musculaire lisse de la paroi vasculaire, attribuable à la régulation des gènes associés au métabolisme oxydatif, aux cytokines inflammatoires, à l'apoptose ainsi qu'à la croissance et à la prolifération cellulaires (Leung *et al.*, 2008). L'entraînement d'endurance provoque le rejet de monoxyde d'azote et de prostacycline, qui diminuent la perméabilité vasculaire des lipoprotéines plasmatiques et réduisent l'agrégation plaquettaire (Whyte et Harold Laughlin, 2010). Le remodelage vasculaire est également influencé par les effets de l'activité physique qui favorise la formation de nouveaux réseaux capillaires (angiogenèse) et la formation d'artérioles collatérales, capables de compenser la perte de fonction des artères obstruées (artériogenèse) (Leung *et al.*, 2008). Tous les futurs travaux de recherche sur la santé cardiovasculaire devront donc tenir compte de l'intensité de l'exercice pratiqué en raison de son lien très étroit avec la santé vasculaire générale.

Une corrélation a également été établie entre la composition corporelle et les paramètres lipidiques des personnes tant actives physiquement que sédentaires. Par exemple, dans le cadre d'une étude transversale menée auprès de 113 hommes non-fumeurs, on a comparé le profil des facteurs de risque de MCV des sujets qui s'adonnaient régulièrement à l'activité physique au profil de ceux qui étaient sédentaires (O'Donovan *et al.*, 2005). Les responsables de cette étude se sont aussi intéressés à des sous-groupes afin d'observer particulièrement les sujets maigres qui faisaient de l'exercice et ceux qui étaient sédentaires. Les résultats ont révélé que les hommes maigres physiquement actifs présentaient une concentration de cholestérol total et de C-LDL inférieure à celle des hommes maigres sédentaires, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle l'exercice influence ces facteurs de risque. Des modèles de régression linéaire ont montré que le temps consacré à une activité vigoureuse était un facteur prédictif important de ces deux paramètres lipidiques. Même si cette étude a relevé que l'exercice n'avait qu'une influence minimale sur la concentration de C-HDL et de triglycérides, les concentrations observées dans les deux sous-groupes d'hommes maigres étaient meilleures par rapport aux concentrations observées chez leurs homologues plus lourds. Les futurs travaux de recherche devront donc tenir compte du tour de taille en plus des habitudes des sujets en matière d'activité physique afin de refléter plus exactement l'effet potentiel de la protéine de soja sur le risque de MCV.

### **État de santé de la population – hypercholestérolémie et normocholestérolémie**

En examinant les effets des interventions alimentaires visant à modifier favorablement le profil cholestérolémique et leurs répercussions connexes sur le risque de MCV, il est plus facile de quantifier les variations biochimiques chez les sujets ayant initialement une concentration élevée de cholestérol.

Une méta-analyse de 23 essais cliniques comparatifs aléatoires publiés entre 1995 et 2002 a révélé que les interventions fondées sur la consommation de protéines de soja contenant des isoflavones intactes ont été associées à d'importantes baisses de la concentration sérique de cholestérol total, de C-LDL et de triglycérides. Des hausses significatives de la concentration de C-HDL ont également été observées. Ces changements étaient directement liés à la concentration de lipides sériques au début de l'étude. Les chercheurs ont observé des diminutions plus importantes chez les hommes que chez les femmes, ainsi que chez les sujets qui avaient au départ une concentration élevée de lipides sériques par rapport à ceux dont la concentration initiale était relativement saine (Zhan et Ho, 2005).

Des études visant à analyser l'effet de l'intégration des protéines de soja non transformées au régime alimentaire de groupes de sujets normocholestérolémiques et hypercholestérolémiques ont permis de corroborer le fait que des diminutions plus importantes de la concentration de cholestérol sont observées chez les groupes qui avaient au départ une concentration de cholestérol élevée (Dewell *et al.*, 2006). L'étude menée par Greany *et al.* (2004) visait à examiner les effets de la protéine de soja sur la concentration de lipides chez des sujets qui étaient normocholestérolémiques ou hypercholestérolémiques. En répartissant les sujets selon leur concentration sérique de cholestérol total, on a pu constater chez ceux qui étaient hypercholestérolémiques une diminution significative de la concentration de cholestérol total, de C-LDL et de triglycérides, accompagnée d'une hausse de la concentration de C-HDL par rapport à la période témoin pendant laquelle les sujets consommaient des protéines laitières. Aucun effet significatif de la supplémentation en protéines de soja n'a été observé dans le groupe des sujets normocholestérolémiques. Ces résultats semblent suggérer que les effets hypocholestérolémiants de la protéine de soja sont limités aux personnes hypercholestérolémiques (Greany *et al.*, 2004).

Une deuxième étude portait sur les effets de l'augmentation des doses d'isoflavones avec 25 g de protéines de soja chez des sujets hypercholestérolémiques et des sujets normocholestérolémiques

(Crouse *et al.*, 1999). Après 9 semaines de traitement, seuls les sujets hypercholestérolémiques consommant 25 g de protéines de soja avec 37 mg ou 62 mg d'isoflavones aglycones ont vu leur concentration de cholestérol total et de C-LDL diminuer de façon importante par rapport au groupe témoin de sujets hypercholestérolémiques consommant de la caséine. Les sujets hypercholestérolémiques consommant 25 g de protéines de soja avec 62 mg d'isoflavones aglycones ont également constaté une baisse notable de leur concentration de triglycérides sériques, comparativement au groupe témoin de sujets hypercholestérolémiques consommant de la caséine.

Une autre étude sur les effets de la protéine de soja chez des sujets hypercholestérolémiques et des sujets normocholestérolémiques a permis d'observer des effets significatifs sur les lipides plasmatiques dans les deux populations (Wong *et al.*, 1998). On a administré aux sujets 50 g d'isolat de protéines de soja pendant 5 semaines et on a remarqué une diminution de la concentration de C-LDL et du rapport C-LDL/C-HDL dans les deux groupes. À l'inverse, Bahkit *et al.* (1994) ont constaté que l'absorption de 25 g d'isolat de protéines de soja pendant 4 semaines n'avait aucun effet significatif sur la concentration de cholestérol total, de C-HDL, de C-LDL ou de triglycérides, et ce, même en classant les résultats de façon à n'inclure que les sujets hypercholestérolémiques. La variation dans la dose et la durée pourrait peut-être aussi expliquer les différences entre les résultats des études susmentionnées.

### **Âge, sexe et ménopause**

De nombreuses recherches attestent que la concentration de lipides sériques a tendance à se déstabiliser avec l'âge; cependant, les mécanismes de la dyslipidémie liée à l'âge doivent encore être caractérisés. On a suggéré qu'elle pourrait être liée à des changements hormonaux, à un déclin de la clairance fractionnée des LDL, à une diminution de l'activité de l'enzyme limitant le taux de biosynthèse des acides biliaires (cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase [C7 $\alpha$ OH]) ainsi qu'à une réduction associée de la capacité d'éliminer le cholestérol (Trapani *et al.*, 2010).

Les changements liés à l'âge qui s'opèrent dans les paramètres lipidiques et le risque associé de MCV diffèrent entre les hommes et les femmes. Avec l'âge, les femmes subissent une plus grande altération de leurs fonctions cardiaques et autonomes au repos que les hommes (Parker *et al.*, 2010). Par ailleurs, une méta-analyse réalisée en 2005 et portant sur les interventions fondées sur la consommation de protéines de soja contenant des isoflavones intactes a révélé que les hommes enregistrent de meilleurs résultats que les femmes pour ce qui est de la diminution de la concentration sérique de cholestérol total, de C-LDL et de triglycérides ainsi que de l'augmentation de la concentration de C-HDL (Zhan et Ho, 2005).

Trois publications se sont intéressées aux effets (de la protéine) du soja et ont présenté des observations sur les effets liés au sexe (Meinertz *et al.*, 2002; Teede *et al.*, 2001; West *et al.*, 2005). Diverses réactions métaboliques à la protéine de soja étaient similaires chez les hommes et les femmes. Un groupe de sujets âgés de 20 à 84 ans, composé d'hommes ainsi que de femmes préménopausées et ménopausées, a participé aux études visées par la présente analyse. Des 45 publications analysées, 17 portaient sur l'effet de la protéine de soja chez les femmes ménopausées, une publication portait sur son effet chez les jeunes femmes préménopausées et une, sur son effet chez les femmes en période de périménopause, 12 publications se concentraient sur les hommes seulement alors que 14 autres portaient sur l'effet de la protéine chez une population mixte composée d'hommes et de femmes. La variation dans l'âge, le sexe et l'état ménopausé des nombreux sujets pris en compte dans la présente revue systématique de la littérature scientifique pourrait expliquer le degré de concordance faible ou modéré des résultats obtenus. Ces facteurs, de même que leurs répercussions connexes sur la concentration de lipoprotéines et le risque de MCV, devraient toujours être pris en compte dans les futurs travaux de recherche sur les bienfaits potentiels des modifications alimentaires liées au soja.

### **Conclusions**

Lorsqu'ils sont pris dans leur ensemble, beaucoup de facteurs entrent assurément en jeu dans la relation potentielle entre la consommation de soja et la concentration de cholestérol. En conséquence, un grand nombre de sources de biais pourraient avoir contribué ou non au manque de concordance constaté dans la documentation étudiée ici. Bien qu'une étude menée en 2006 sur la supplémentation en protéines de soja et en isoflavones dans le contrôle du cholestérol plasmatique supporte les conclusions générales de l'examen systématique actuel, les résultats des essais cliniques chez les humains ont été en grande partie divergents et ils soulèvent des inquiétudes substantielles quant à la pertinence clinique du lien suggéré entre la consommation de soja et les MCV (Dewell *et al.*, 2006).

### **DISCUSSION DE LA PREUVE EN RELATION AVEC LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE**

Tandis que les bienfaits de la consommation de soja semblent varier selon l'effet sur la santé dont il est question, l'unique étude observationnelle examinée dans le cadre du présent exercice a mis en évidence un lien bénéfique constant entre la consommation de protéines de soja et le risque relatif de coronaropathie et d'infarctus du myocarde non mortel (voir le **tableau 15b-1** et le **tableau 15b-2**). Les chercheurs ont conclu que la consommation de produits à base de soja (renfermant des protéines de soja) était nettement et inversement liée au risque de coronaropathie chez les femmes chinoises (Zhang *et al.*, 2003).

Ce qui distingue principalement les études épidémiologiques des études cliniques est que les études fondées sur la population examinent l'apport en soja provenant de produits à base de soja entier tandis que la recherche clinique repose habituellement sur l'administration de constituants isolés (Klein *et al.*, 2010). De plus, cette étude observationnelle (peut-être en raison de sa conception prospective à long terme et du fait que l'échantillon comportait des femmes chinoises) pourrait avoir mis en évidence un effet positif constant sur la santé et les MCV, ce que n'ont pas fait les études d'intervention (menées auprès de femmes en Europe, en Russie, en Australie, en Amérique du Sud, au Japon, en Amérique du Nord et au Moyen-Orient et d'une durée plus courte). Les différences relatives au régime alimentaire et au mode de vie (p. ex., tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'activité) entre les diverses cultures peuvent expliquer en grande partie les écarts notables dans le degré de concordance des résultats des études observationnelles et des études d'intervention. Des travaux de recherche doivent encore être réalisés dans le cadre d'une étude observationnelle de cohorte prospective bien conçue afin de déterminer si la consommation de soja est inversement liée au risque de coronaropathie ou d'infarctus du myocarde non mortel chez les femmes occidentales.

### 5.1.9 ÉTAPE 9B. ÉVALUER LA FORCE DE L'ASSOCIATION

**Objectif :** Évaluer la force de l'association entre l'aliment et le résultat sur la santé en considérant la proportion des études qui ont montré une signification statistique à  $p < 0,05$  parmi toutes les études incluses.

La présente revue systématique visait à analyser un total de 46 publications, dont 45 portaient sur des études d'intervention (79 groupes expérimentaux) et une, sur une étude observationnelle, dans le but de déterminer les effets de la protéine de soja sur les biomarqueurs des MCV. Les calculs ci-dessous ont été effectués d'après les valeurs obtenues dans les **tableaux 15a-1 à 15a-6** et dans les **tableaux 15b-1 à 15b-3**, qui évaluaient la concordance des résultats des études d'intervention et des études observationnelles selon l'effet, compte tenu de la qualité de l'étude.

#### **Cholestérol total**

Une baisse statistiquement significative de la concentration de cholestérol total a été observée après la consommation de soja dans 18 des 76 groupes expérimentaux (23,7 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 76 groupes expérimentaux recensés (dans 43 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et le cholestérol total est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-1**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé qu'un effet favorable statistiquement significatif sur le cholestérol total a été observé dans 23,3 % de ces groupes.

#### **Cholestérol-LDL**

Une baisse statistiquement significative de la concentration de C-LDL a été observée après la consommation de soja dans 20 des 64 groupes expérimentaux (31,3 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 64 groupes expérimentaux recensés (dans 37 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et le C-LDL est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-2**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé qu'un effet favorable statistiquement significatif sur le C-LDL a été observé dans seulement 32,3 % de ces groupes.

#### **Cholestérol-HDL**

Une hausse statistiquement significative de la concentration de C-HDL a été observée après la consommation de soja dans 13 des 75 groupes expérimentaux (17,3 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 75 groupes expérimentaux recensés (dans 45 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et le C-HDL est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-3**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé que la

consommation de soja a eu un effet favorable statistiquement significatif sur le C-HDL dans 16,7 % de ces groupes.

### ***Triglycérides***

Une baisse statistiquement significative de la concentration de triglycérides a été observée après la consommation de soja dans 11 des 72 groupes expérimentaux (15,3 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 72 groupes expérimentaux recensés (dans 40 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et les triglycérides est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-4**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé qu'un effet favorable statistiquement significatif sur les triglycérides a été observé dans 15,9 % de ces groupes.

### ***Tension artérielle systolique***

Une baisse statistiquement significative de la tension artérielle systolique a été observée après la consommation de soja dans 3 des 14 groupes expérimentaux (21,4 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 14 groupes expérimentaux recensés (dans 9 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et la tension artérielle systolique est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-5**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé qu'un effet favorable statistiquement significatif sur la tension artérielle systolique a été observé dans 21,4 % de ces groupes.

### ***Tension artérielle diastolique***

Une baisse statistiquement significative de la tension artérielle diastolique a été observée après la consommation de soja dans 3 des 14 groupes expérimentaux (21,4 %) (D1+D2/A). Ainsi, les résultats des 14 groupes expérimentaux recensés (dans 9 publications) indiquent que la force de l'association entre la consommation de soja et la tension artérielle diastolique est FAIBLE.

En tenant compte des études de qualité supérieure présentées dans le tableau des cotes de concordance (**tableau 15a-6**), une équation a été réalisée ( $D1/(D1+D3+D5+D7)$ ) pour déterminer si un effet favorable statistiquement significatif a été observé dans l'ensemble ou la majorité des groupes expérimentaux ayant participé aux études de qualité supérieure. L'équation a révélé qu'un effet favorable statistiquement significatif sur la tension artérielle diastolique a été observé dans 21,4 % de ces groupes.

### ***Risque de coronaropathie***

Si l'on ne tient pas compte de la qualité des études, le **tableau 15b-1** montre que, parmi les études qui avaient une signification statistique (B1/A), une proportion ÉLEVÉE d'études (100 %) ont permis d'observer une diminution importante du risque de coronaropathie après la consommation de protéines de soja.

Si l'on examine seulement les études ayant obtenu une cote de qualité supérieure ( $C1/(C1+C3+C5)$ ), on constate que la même proportion d'études (100 %) a révélé de façon statistiquement significative un effet favorable sur le risque de coronaropathie. Le calcul de la cote de concordance de l'une des études recensées indique que la force de l'association entre la consommation de protéines de soja et la réduction du risque de coronaropathie est ÉLEVÉE. Toutefois, si l'on tient compte du fait qu'une seule étude observationnelle a été examinée dans le cadre de la présente analyse, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

#### ***Risque d'infarctus du myocarde***

Si l'on ne tient pas compte de la qualité des études, le **tableau 15b-2** montre que, parmi les études qui avaient une signification statistique (B1/A), une proportion ÉLEVÉE d'études (100 %) ont permis d'observer une diminution importante du risque d'infarctus du myocarde après la consommation de protéines de soja.

Si l'on examine seulement les études ayant obtenu une cote de qualité supérieure ( $C1/(C1+C3+C5)$ ), on constate que la même proportion d'études (100 %) a révélé de façon statistiquement significative un effet favorable sur le risque d'infarctus du myocarde. Le calcul de la cote de concordance de l'une des études recensées indique que la force de l'association entre la consommation de protéines de soja et la réduction du risque d'infarctus du myocarde est ÉLEVÉE. Toutefois, si l'on tient compte du fait qu'une seule étude observationnelle a été examinée dans le cadre de la présente analyse, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

#### ***Risque de décès d'une coronaropathie***

Si l'on ne tient pas compte de la qualité des études, le **tableau 15b-3** montre que, parmi les études qui avaient une signification statistique (B1/A), une FAIBLE proportion d'études (0 %) ont permis d'observer une diminution importante du risque de décès d'une coronaropathie après la consommation de protéines de soja.

Si l'on examine seulement les études ayant obtenu une cote de qualité supérieure ( $C1/(C1+C3+C5)$ ), on constate que la même proportion d'études (0 %) a révélé de façon statistiquement significative un effet favorable sur le risque de décès d'une coronaropathie. Le calcul de la cote de concordance de l'une des études recensées indique que la force de l'association entre la consommation de protéines de soja et la réduction du risque de décès d'une coronaropathie est FAIBLE. Toutefois, si l'on tient compte du fait qu'une seule étude observationnelle a été examinée dans le cadre de la présente analyse, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

### **DISCUSSION DES FACTEURS QUI POURRAIENT AVOIR CONTRIBUÉ AU FAIT QUE LE SEUIL DE SIGNIFICATION STATISTIQUE N'A PAS ÉTÉ ATTEINT**

Les caractéristiques méthodologiques des études cliniques, telles que **la taille de l'échantillon, la dose et la durée du traitement, la forme alimentaire et l'état de santé de la population**, peuvent avoir influé sur la variabilité de la force de l'association entre la protéine de soja et les résultats sur la santé décrits dans les **tableaux 15a-1 à 15a-6**. Les études dont la conception varie, comme les études visées par le présent exercice, peuvent influencer de diverses manières les biomarqueurs des MCV et compliquer l'établissement de comparaisons globales.

### **Taille de l'échantillon et calcul de la puissance**

La taille des échantillons utilisés dans les 45 publications d'études d'intervention s'échelonnait de 10 à 191 sujets. Il importe de souligner que sur les 45 publications et les 79 groupes expérimentaux visés, seule une minorité de chercheurs ont déclaré avoir effectué une analyse de puissance appropriée pour justifier le nombre de sujets sondés. Les études recensées dans trois publications étaient assez puissantes pour déterminer des résultats statistiquement significatifs pour le cholestérol total (Crouse *et al.*, 1999, Shidfar *et al.*, 2009; van Raaij *et al.*, 1981); les études recensées dans deux publications étaient assez puissantes pour déterminer des résultats statistiquement significatifs pour le C-LDL (Crouse *et al.*, 1999; Gardner *et al.*, 2001); et l'étude recensée dans une publication était assez puissante pour permettre de déterminer les paramètres de la dilatation médiée par le flux (Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2005).

Shidfar *et al.* (2009) ont déterminé que 21 sujets par groupe étaient nécessaires pour détecter une réduction de 10 % de la concentration de cholestérol total entre les groupes, avec un coefficient de confiance de 90 % et une signification bilatérale de 0,05. Van Raaij *et al.* (1981) ont quant à eux calculé que 24 sujets par groupe étaient nécessaires pour repérer une variation de 0,25 mmol/L dans la concentration de cholestérol total, à une puissance de 0,80 et une signification bilatérale de 0,05. Comme une variation absolue peut représenter une réduction différente du risque en fonction de la concentration sérique de cholestérol total, la réduction de 10 % par rapport au test de puissance de base donnant 21 sujets a été utilisée pour déterminer si d'autres études étaient assez puissantes pour permettre de détecter une réduction de la concentration de cholestérol total. Selon ce point de référence, au moins 21 sujets dans un plan croisé ou 42 sujets (21 par groupe) dans un plan en parallèle ont rendu une étude assez puissante pour permettre de distinguer les variations dans la concentration de cholestérol total. Par conséquent, parmi les études de qualité supérieure ayant révélé un effet favorable sur le cholestérol total sans égard à la signification statistique, 14 groupes expérimentaux sur 48 (36 %) n'étaient pas assez puissants pour permettre de repérer une variation statistiquement significative de la concentration de cholestérol total. Dans 11 de ces 14 groupes expérimentaux, aucune réduction statistiquement significative de la concentration de cholestérol total n'a été observée. Il est possible que le manque de puissance de ces études ait contribué au fait qu'elles n'ont pas produit de résultats statistiquement significatifs.

Parmi les 79 groupes expérimentaux (dans 45 publications), 10 (dans deux publications) ont déclaré avoir effectué un calcul de la puissance par rapport à la baisse de la concentration de C-LDL (Crouse *et al.*, 1999, et Gardner *et al.*, 2001). Crouse *et al.* (1999) ont déterminé qu'il fallait recruter 30 participants par groupe afin d'évaluer 25 sujets (dans l'hypothèse d'abandons) pour déceler une variation relative de 6 % de la concentration de C-LDL entre les groupes, avec un coefficient de confiance de 95 % et une signification bilatérale de 0,05. Gardner *et al.* (2001) ont déterminé qu'un échantillon de 30 sujets par groupe était nécessaire pour détecter une variation de 10 % de la concentration de C-LDL à une puissance de 0,8 et un niveau de signification de 0,05.

Gardner *et al.* (2001) et Crouse *et al.* (1999) ont déterminé qu'un échantillon de 25 sujets serait nécessaire dans chaque groupe expérimental. Ce nombre a servi à déterminer si les 64 autres études qui portaient sur le C-LDL étaient suffisamment puissantes pour permettre d'évaluer les variations de la concentration de C-LDL. Selon ce point de référence, au moins 25 sujets dans un plan croisé ou 50 dans un plan en parallèle ont rendu l'étude assez puissante pour permettre de déceler les variations dans la concentration de C-LDL. Par conséquent, parmi les études de qualité supérieure ayant permis d'observer un effet favorable sur le C-LDL, sans égard à la signification statistique, 23 groupes expérimentaux sur 50 (46 %) n'étaient pas assez puissants pour permettre d'observer une variation statistiquement

significative de la concentration de C-LDL. Il est possible que le manque de puissance de ces études ait contribué au fait qu'elles n'ont pas produit de résultats statistiquement significatifs.

Enfin, on ne sait pas si les études examinées portaient sur un échantillon suffisant pour permettre de dégager des variations statistiquement significatives de la concentration de C-LDL et de triglycérides ainsi que de la tension artérielle diastolique ou systolique, car aucune des études n'a rapporté avoir calculé la taille de l'échantillon d'après ces biomarqueurs spécifiques. Les futures études devront de même intégrer des exigences statistiques relatives à la taille de l'échantillon afin de confirmer la force de l'association entre la consommation de soja alimentaire et la diminution du risque de MCV.

### ***Durée***

La durée des études d'intervention incluses dans cette revue de la littérature varie de 3 à 24 semaines. Une durée de traitement minimale de 3 semaines a été choisie comme critère d'inclusion. Ce critère a été fixé d'après les recommandations de la FDA des États-Unis, qui a évalué à 3 semaines la durée minimale requise pour évaluer l'effet d'une intervention sur la concentration de C-LDL (FDA, 2009).

Dans une méta-analyse publiée par Zhan et Ho (2005), l'examen de 23 essais cliniques comparatifs aléatoires basés sur l'administration de protéines de soja contenant des isoflavones a révélé que les baisses les plus importantes de la concentration de cholestérol total, de C-LDL et de triglycérides chez les sujets se sont produites dans une courte période suivant le début de l'intervention. À l'inverse, cette étude a fait ressortir que, dans les mêmes 23 essais, l'effet le plus important pour ce qui est de l'augmentation de la concentration de C-HDL associée à la consommation de protéines de soja contenant des isoflavones est survenu seulement après 12 semaines d'intervention (Zhan et Ho, 2005).

### ***Dose de traitement***

L'administration de doses variables aux participants dans le cadre expérimental peut aussi avoir influencé les cotes de concordance. La dose totale de protéines de soja utilisée dans les études cliniques examinées s'échelonnait de 11,3 g/jour à 154 g/jour, et la quantité d'isoflavones consommée variait de montants négligeables à plus de 300 mg/jour. Alors que l'on a évoqué dans le présent document un lien entre la dose administrée et la réaction produite, il ne fait aucun doute que les études futures devront examiner ce lien plus attentivement afin de permettre la formulation de recommandations claires quant à la consommation de soja et à la diminution du risque de MCV.

### ***Forme alimentaire***

La forme alimentaire sous laquelle la protéine de soja a été administrée est une autre variable importante à prendre en compte lorsqu'on évalue les incohérences relevées dans la littérature clinique. Par exemple, on a incorporé de l'isolat de protéines de soja ou du concentré de protéines de soja à des boissons et à divers produits alimentaires courants comme des biscuits, des muffins, des succédanés de viande et des soupes. Environ 15 % des études examinées dans le cadre de la présente revue s'intéressaient aux effets du tofu, des noix de soja, des graines de soja grillées, des boissons au soja et de la farine de soja sur divers biomarqueurs des MCV. Il est difficile d'obtenir des résultats clairs et uniformes concernant la relation entre la consommation de soja et la diminution du risque de MCV en raison des différences dans les propriétés physicochimiques et les profils nutritionnels des divers produits à base de soja examinés dans le cadre de la présente analyse.

### **État de santé de la population**

Il est possible que le fait d'avoir regroupé des études portant sur l'effet de la consommation de soja sur les biomarqueurs des MCV chez des sujets normocholestérolémiques et chez des sujets hypercholestérolémiques ait dilué les résultats indiqués aux **tableaux 15a-1 à 15a-6**. Par exemple, même si seulement 9 des 23 groupes expérimentaux (39,1 %) ayant servi à examiner l'effet de la consommation de soja chez des sujets hypercholestérolémiques ont permis d'observer une amélioration significative de la concentration initiale de C-LDL par rapport au groupe témoin, la force de la relation entre la consommation de soja et le C-LDL a augmenté de près de 12 %. Six des publications ont spécifiquement étudié l'effet de la protéine de soja sur la concentration de C-LDL chez des personnes hypercholestérolémiques comparativement à son effet chez des personnes normocholestérolémiques (Bakhit *et al.*, 1994; Crouse *et al.*, 1999; Greany *et al.*, 2004; Lichtenstein *et al.*, 2002; Wong *et al.*, 1998; Welty *et al.*, 2007). Les études menées par Bakhit *et al.* ainsi que par Wong *et al.* n'ont révélé aucun effet notable de la concentration initiale de cholestérol, tandis que les quatre autres études ont produit des résultats significatifs ou favorables chez les sujets hypercholestérolémiques seulement. Étant donné le petit nombre d'essais cliniques qui portaient particulièrement sur cet effet (par rapport au nombre d'essais cliniques auxquels participaient à la fois des sujets normocholestérolémiques et des sujets hypercholestérolémiques), il est difficile de discuter des effets de la concentration initiale de cholestérol sur le lien entre la consommation de protéines de soja et la concentration de C-LDL. Plusieurs méta-analyses (qui ont eu recours à une analyse statistique bien plus rigoureuse que celle utilisée dans le cadre de la présente revue) ont révélé que les effets de la protéine de soja sur la diminution de la concentration sérique de C-LDL sont fortement liés à la concentration initiale de cholestérol (Anderson *et al.*, 1995; Messina *et al.*, 2009; Sirtori *et al.*, 2007; Zhan et Ho, 2005).

Le présent document fournit un exemple de la façon d'exposer les conclusions d'une revue systématique de la littérature selon les exigences des sections 2, 3 et 4, et les neuf premières étapes de la section 5 (jusqu'à l'étape 9b) des Lignes directrices de SC ([www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/subm-prep-soum-fra.php)). Il illustre en outre le processus à suivre et ne fait aucune allégation quant à l'état de la science.

Pour être complète, une demande d'approbation concernant une allégation santé doit inclure toutes les autres sections des Lignes directrices de SC, y compris les étapes 9c à 13 de la section 5, fournir la liste complète des références citées dans la demande d'approbation et indiquer les lacunes dans les renseignements ou la recherche et les combler, le cas échéant.