

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de biologie



MEMOIRE

Présenté par
BELHADJ AMEL _ NAIMI RACHA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie, Option: Physiologie cellulaire et Physiopathologie

Thème

**Évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez des femmes enceintes
de la wilaya de Tlemcen : Approche in silico des interactions avec ER α et TR α .**

Soutenu le / /2025, devant le jury composé de:

Présidente	CHARIF Naima	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen
Examinatrice	BENDAOUD Asma	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen
Promotrice	BENSALAH Meryem	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2024-2025

Remerciements

Nous souhaitons exprimer notre profonde reconnaissance à « **Dr BENSALAH Meryem** », notre encadreur, pour l'encadrement rigoureux, le suivi constant et les orientations scientifiques qu'elle nous a apportés tout au long de la préparation de ce mémoire. Sa compétence, sa disponibilité et son engagement ont grandement contribué à la bonne conduite de ce travail.

Nous adressons également nos remerciements anticipés aux membres du jury, « **Dr CHARIF Naima** » et « **Dr BENDAOU D Asma** », pour l'attention qu'ils porteront à notre travail, ainsi que pour leurs observations et suggestions futures, que nous considérons comme une opportunité précieuse d'enrichissement académique.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble de l'équipe de l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant de Tlemcen pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur encadrement professionnel tout au long de notre stage. Leur précieuse collaboration a grandement contribué à la réalisation de ce mémoire, tant sur le plan scientifique qu'humain.

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ce travail, nous exprimons notre plus sincère reconnaissance.

Dédicace

C'est avec une grande fierté et une profonde gratitude que Je dédie ce mémoire à toutes les personnes qui ont été à mes côtés tout au long de ce parcours,

À mes parents, **Naimi Ahmed** et **Boudahri Karima**, pour leur amour inébranlable, leur soutien constant et les valeurs qu'ils m'ont transmises, sans lesquelles je n'aurais jamais pu arriver jusqu'ici.

À **Bensalah Meryem**, mon encadrante, pour son professionnalisme, sa rigueur et sa disponibilité, qui ont été des atouts précieux tout au long de ce projet.

À mes sœurs, mon frère à ma binôme, **Belhadj Amel**, pour leur amitié précieuse, leur présence et leur soutien indéfectible dans les moments difficiles.

À ma grande mère et ma cousine, pour ses encouragements.

Ce travail vous est dédié, car sans vous, il n'aurait pas été possible.

Dédicace

Je dédie cet ouvrage à mes parents **Benyahia Assia** et **Belhadj Abdellatif**,
Qui m'ont soutenue et encouragée durant mes années d'études, qu'ils trouvent
ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes sœurs et mon frère **Amine**, pour leur encouragement et leur présence
rassurante.

A ma binôme **Naimi Racha**, avec qui j'ai partagé les longues heures de travail,
les remises en question, les fous rires et les petites victoires. Ce mémoire est
aussi le fruit de notre persévérance commune.

Et enfin, à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce
travail.

Merci à vous du fond du cœur .

Résumé

Ce travail vise à évaluer l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) chez les femmes enceintes de la Wilaya de Tlemcen et à analyser leurs effets moléculaires sur les récepteurs hormonaux. Une enquête menée auprès de 63 femmes a révélé que la majorité des participantes, bien que percevant les PE comme une menace, manquaient de connaissances précises et adoptaient des pratiques à risque, comme l'utilisation de produits cosmétiques contenant des phtalates et des parabènes, ou la consommation d'aliments conditionnés. Les résultats du docking moléculaire ont montré que des PE comme le PFOS, le PFOA et le BPA présentaient une forte affinité avec les récepteurs des œstrogènes (ER α) et des hormones thyroïdiennes (TR α), perturbant ainsi les systèmes hormonaux. Les prédictions de toxicité ont confirmé des risques potentiels, notamment une néphrotoxicité, une carcinogénicité et une perturbation endocrinienne. Cette étude souligne l'urgence de sensibiliser les femmes enceintes aux risques des PE et de promouvoir des pratiques plus sûres pour protéger la santé materno-fœtale.

Mots-clés :

Perturbateurs endocriniens, femmes enceintes, docking moléculaire, toxicité, récepteurs œstrogènes, récepteurs thyroïdiens.

Abstract

This study aimed to assess exposure to endocrine disruptors (EDCs) among pregnant women in Tlemcen and analyze their molecular effects on hormonal receptors. A survey of 63 women revealed that while most participants perceived EDCs as a threat, they lacked precise knowledge and engaged in risky practices, such as using cosmetics containing phthalates and parabens or consuming packaged foods. Molecular docking results demonstrated that EDCs like PFOS, PFOA, and BPA exhibited strong binding affinity to estrogen (ER α) and thyroid hormone (TR α) receptors, disrupting hormonal systems. Toxicity predictions confirmed potential risks, including nephrotoxicity, carcinogenicity, and endocrine disruption. The findings highlight the urgent need to raise awareness among pregnant women about EDC risks and promote safer practices to safeguard maternal and fetal health.

Keywords:

Endocrine disruptors, pregnant women, molecular docking, toxicity, estrogen receptors, thyroid receptors.

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التعرض للمُعطلات الهرمونية (EDCs) لدى النساء الحوامل في تلمسان وتحليل تأثيراتها الجزيئية على المستقبلات الهرمونية. كشف استبيان شمل 63 امرأة أن معظم المشاركات، رغم إدراكهن لخطر هذه المواد، يفتقرن إلى المعرفة الدقيقة ويمارسن عادات خطيرة مثل استخدام مستحضرات تجميل تحتوي على الفثالات والبارابين أو استهلاك أغذية معبأة. أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن مواد مثل PFOS و PFOA و BPA لديها تقارب قوي مع مستقبلات الإستروجين ($ER\alpha$) والهرمونات الدرقية ($TR\alpha$)، مما يعطل الأنظمة الهرمونية. وتؤكد توقعات السمية مخاطر محتملة مثل السمية الكلوية والتسرطن واضطراب الغدد الصماء. تُبرز هذه النتائج الحاجة الملحة لزيادة التوعية بمخاطر المُعطلات الهرمونية بين النساء الحوامل وتعزيز الممارسات الآمنة لحماية صحة الأم والجنين

الكلمات المفتاحية:

المعطلات الهرمونية، النساء الحوامل، الالتحام الجزيئي، السمية، مستقبلات الإستروجين، المستقبلات الدرقية

Liste des abréviations :

ALA : Alanine	PE : Perturbateur endocrinien
ARG : Arginine	PFAS : Substances perfluorées/perfluoroalkylées
BBB : La barrière hémato-encéphalique	PFC : Composés perfluorés
BP : Butyle parabène	PFOA : Acide perfluorooctanique
BPA : Bisphénol A	PFOS : Sulfonate de perfluorooctane
BPF : Bisphénol F	PHE : Phénylalanine
BPS : Bisphénol S	POP : Polluants organiques persistants
DBP : Phtalate de dibutyle	PP : Propylparabène
DDT : trichloro-2,2_bis (4-chlorophenyl) ethane1, 1,1	PPARγ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse
DEHP : Bis (2-éthylehexyle) phtalate	PSP : Produits de soins corporels
DES : Diéthylstilbestrol	RBVI : Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics
ERα : Récepteurs ostrogéniques alpha	RFB : Les retardateurs de flamme bromés
ES : Estradiol	TDAH : Les troubles de l'attention avec hyperactivité
GLU : Glutamine	TRα : Récepteur thyroïdien alpha
GLY : Glycine	TSA : Les troubles du spectre autistique
HTA : Hyper tensions artérielle	UCSF : l'Université de Californie à San Francisco
IH5 : {3,5-DICHLORO-4-[4- HYDROXY-3-(PROPAN-2-YL) PHENOXY] PHENYL} ACETIC ACID	ΔG : L'énergie libre de liaison
LEU : Leucine	
MET : Méthionine	
MMHP : Methylpentyl 2'-éthylehexyle phtalate	
MP : Méthylparabène	
NASH : Stéatose hépatique non alcoolique	
NCBI : National Center for Biotechnology Information	
PCB : Polychlorinated Biphenyls	
PDB : Protein Data Bank	
PBDE : Polybrominated Diphenyl Ethers	

Liste des tableaux

Tableau 1:Liste des perturbateurs endocriniens étudiés.	26
Tableau 2:Structures cristallographiques de récepteurs nucléaires et leurs ligands.....	28
Tableau 3:Résultats du questionnaire.....	38
Tableau 4:Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes ($ER\alpha$) - PDB ID : 1G50	46
Tableau 5:Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes ($TR\alpha$) - PDB ID : 1NAV	47
Tableau 6:Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes ($ER\alpha$) - PDB ID : 1G50	48
Tableau 7:Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes ($TR\alpha$) - PDB ID : 1NAV	51
Tableau 8:Résultats de prédiction de toxicité des perturbateurs endocriniens avec ProTox-III.....	53

Liste des figures

Figure 1: Schéma des glandes du système endocrinien (Khan Academy, 2021).	6
Figure 2 :Classification des perturbateurs endocriniens synthétiques (Pugeat, 2021).....	9
Figure 3: Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.....	10
Figure 4:Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens.....	10
Figure 5 :Effet de blocage des perturbateurs endocriniens.....	11
Figure 6: Période des 1000 jours (Endocrine Disruptor Info Guide for Doctors, 2021).....	15
Figure 7:Docking moléculaire (Férey et al., 2009).....	20
Figure 8:Principe général de docking moléculaire(Férey et al., 2009).....	21
Figure 9:Interface de recherche et fiche descriptive de la protéine 1NAV sur PDB	30
Figure 10:Interface de recherche chimique sur PubChem (NCBI/NIH).	31
Figure 11:Interface logicielle UCSF Chimera avec barre de menus	32
Figure 12:Interface utilisateur de PyRx montrant les fonctionnalités de docking moléculaire.	33
Figure 13:Interface d'analyse des interactions récepteur-ligand dans BIOVIA Discovery Studio Visualizer.....	34
Figure 14:Capture d'écran de l'outil ProtoX-III illustrant la prédiction in silico de la toxicité.	35

TABLE DES MATIERES

Remerciement	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Synthèse bibliographique	3
1 Le système endocrinien	4
1.1 Composition et glandes endocrines	5
2 Les perturbateurs endocriniens	7
2.1 Définition d'un perturbateur endocrinien	8
2.2 Principaux perturbateurs endocriniens (PE)	8
2.2.1 PE d'origine naturelle	8
2.2.2 PE d'origine synthétique	8
2.3 Mécanismes d'action	9
2.4 Voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens	11
2.4.1 Voie orale	11
2.4.2 Voie cutanée	11
2.4.3 Voie respiratoire	12
2.4.4 Voie transplacentaire et lactation	12
2.5 Effets des perturbateurs endocriniens.....	12
2.5.1 Effet à faibles doses.....	12
2.5.2 Effets paradoxaux.....	12
2.5.3 Effet cocktail	12
2.5.4 Effet fenêtre	12
2.5.5 Effets transgénérationnels	13
2.5.6 Bioaccumulation et biomagnification.....	13
3 Perturbateurs endocriniens et grossesse	14
3.1 Sensibilité accrue pendant la grossesse	15
3.2 Fenêtres critiques d'exposition.....	15
3.3 Conséquences sur la grossesse	16
3.3.1 Complications obstétricales.....	16
3.3.2 Impacts sur le développement fœtal	17
3.3.3 Mécanismes épigénétiques et transgénérationnels	18
4 Docking Moléculaire	19
4.1 Définition du Docking Moléculaire.....	20
4.2 Principe du Docking Moléculaire.....	20
4.2.1 Étape d'amarrage (Docking)	20

4.2.2	Étape d'évaluation (Scoring).....	21
4.3	Composants clés du Docking	22
4.3.1	Le Ligand	22
4.3.2	Le Récepteur.....	22
4.4	Méthodes et outils de Docking.....	22
4.5	Applications du Docking Moléculaire.....	22
Matériel et méthodes		24
1	Recrutement des participantes :.....	25
2	Collecte des données :	25
3	Docking moléculaire	26
3.1	Sélection des ligands	26
3.2	Choix des récepteurs	28
3.2.1	ER α (Récepteur des œstrogènes alpha)	28
3.2.2	TR α (Récepteur des hormones thyroïdiennesalpha)	28
3.3	Logiciels et serveurs utilisés.....	29
3.3.1	Protein Data Bank (PDB)	29
3.3.2	PubChem	30
3.3.3	UCSF Chimera	31
3.3.4	AutoDockVina.....	32
3.3.5	BIOVIA Discovery Studio Visualizer	33
4	Prédiction de toxicité avec ProTox-III	34
Résultats		36
1	Résultats du questionnaire	37
2	Résultats du docking moléculaire :.....	45
2.1	Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes (ER α) - PDB ID : 1G50	45
2.2	Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR α) - PDB ID : 1NAV	46
2.3	Analyse des interactions moléculairesdes perturbateurs endocriniensavec lerécepteur des œstrogènes (ER α) - PDB ID : 1G50	47
3	Résultats de prédiction de toxicité avec ProTox-III	52
Discussion		56
Conclusion.....		61
Références bibliographiques.....		63
ANNEXES.....		75

Introduction

Les perturbateurs endocriniens (PE) constituent une classe de substances chimiques capables d'interférer avec le système endocrinien, altérant ainsi la régulation hormonale chez l'être humain et les espèces animales (OMS, 2012). Ces composés, largement répandus dans l'environnement en raison de leur utilisation industrielle et domestique, suscitent des inquiétudes croissantes en santé publique, en particulier chez les populations vulnérables comme les femmes enceintes et les fœtus en développement (Zoeller et al., 2012). Leur mécanisme d'action repose principalement sur leur capacité à mimer, bloquer ou modifier la synthèse, le transport, le métabolisme ou l'élimination des hormones naturelles, entraînant des perturbations potentiellement irréversibles des fonctions physiologiques (Bergman et al., 2013).

L'exposition aux PE survient par diverses voies, notamment l'ingestion d'aliments contaminés, l'inhalation de poussières domestiques ou le contact cutané avec des produits de consommation courante (Gore et al., 2015). Pendant la grossesse, cette exposition revêt une importance particulière car les PE peuvent traverser la barrière placentaire, exposant directement le fœtus à leurs effets délétères (Kabir et al., 2015). Les conséquences potentielles incluent des anomalies du développement neurocomportemental, des troubles de la croissance fœtale, une augmentation du risque de prématurité, ainsi que des effets à long terme sur la santé reproductive et métabolique de l'enfant (OMS, 2012).

Le système endocrinien, par sa complexité et sa sensibilité aux perturbations chimiques, représente une cible privilégiée pour ces substances (Zoeller et al., 2012). Parmi les récepteurs hormonaux les plus sensibles, ceux impliqués dans la signalisation des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes jouent un rôle crucial pendant la grossesse (Bergman et al., 2013). Ils régulent des processus essentiels tels que l'implantation embryonnaire, la différenciation cellulaire, le développement des organes fœtaux et l'homéostasie métabolique maternelle (Gore et al., 2015). Toute interférence avec ces systèmes de signalisation peut donc avoir des répercussions profondes sur l'issue de la grossesse et la santé des générations futures (Kabir et al., 2015).

Dans ce contexte, la wilaya de Tlemcen, comme de nombreuses régions à travers le monde, fait face à un défi de santé publique lié à l'exposition environnementale aux PE. Bien que la présence de ces substances dans l'environnement soit bien documentée à l'échelle internationale, les données spécifiques concernant l'exposition des populations locales et ses impacts potentiels restent insuffisantes (OMS, 2012). Cette lacune dans les connaissances soulève des questions cruciales : quelle est l'ampleur réelle de l'exposition aux PE chez les femmes enceintes de cette région ? Quelles sont les principales sources d'exposition dans leur

environnement quotidien ? Et surtout, quelles pourraient être les conséquences moléculaires de cette exposition sur les systèmes hormonaux essentiels au bon déroulement de la grossesse ?

L'objectif de cette étude est double :

- **Évaluer l'exposition aux PE chez les femmes enceintes de Tlemcen** à travers une enquête détaillée recueillant leurs habitudes de vie, alimentaires et d'utilisation de produits susceptibles de contenir des PE.
- **Analyser in silico les interactions moléculaires** entre les PE les plus fréquemment rencontrés et les récepteurs ER α et TR α , afin de prédire leur potentiel perturbateur endocrinien et leurs implications pour la santé materno-fœtale.

Cette approche combinée, à la fois épidémiologique et computationnelle, permettra non seulement de dresser un état des lieux de l'exposition aux PE dans cette population, mais aussi de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à leurs effets néfastes. Les résultats pourront servir de base à des campagnes de sensibilisation et à des recommandations visant à réduire l'exposition aux PE chez les femmes enceintes, contribuant ainsi à une meilleure santé publique.

Synthèse bibliographique

1 Le système endocrinien

Le système endocrinien (SE) constitue un réseau complexe de glandes qui produisent et libèrent des hormones, des messagers chimiques essentiels à la régulation des fonctions physiologiques de l'organisme. Ces hormones sont sécrétées directement dans la circulation sanguine ou lymphatique pour agir sur des organes et tissus cibles, parfois de manière locale (Gorelick et Habenicht, 2020). Les hormones se caractérisent par leur spécificité : elles ne se lient qu'aux cellules dotées des récepteurs appropriés, induisant ainsi des réponses cellulaires variées (Stárka et Dušková, 2020).

1.1 Composition et glandes endocrines

Le système endocrinien est composé de glandes endocrines (figure 1), dépourvues de canaux excréteurs, contrairement aux glandes exocrines qui libèrent leurs sécrétions dans des cavités (Zeller, 2017). Parmi les principales glandes endocrines figurent :

La thyroïde : Située à l'avant du cou, elle régule le métabolisme basal via la thyroxine et la triiodothyronine (Kelly et al., 2013 ; Miyauchi et Ito, 2019).

Les parathyroïdes : Au nombre de quatre généralement, elles contrôlent le métabolisme du calcium et du phosphate grâce à la parathormone (PTH) (Staecker et al., 2004).

Le thymus : Localisé dans le thorax, il joue un rôle clé dans l'immunité en stimulant la production d'anticorps (Sanchez-Blanco et al., 2018).

Les surrénales : Divisées en corticosurrénale (régulation des minéraux et du glucose) et médullosurrénale (sécrétion d'adrénaline), elles aident l'organisme à répondre au stress (Shin et al., 2020).

Le pancréas : Glande mixte produisant l'insuline et le glucagon pour réguler la glycémie (Hamilton et Chishti, 2013).

L'hypothalamus et l'hypophyse : Ces structures cérébrales coordonnent les fonctions endocriniennes via des hormones comme la vasopressine ou l'ocytocine (Eclancher et Karli, 1971 ; Dhaliwal et Aloia, 2017).

Les gonades : Les ovaires (œstrogènes, progestérone) et les testicules (testostérone) assurent les fonctions reproductrices (Lixin et al., 2011 ; Yang, 2020).

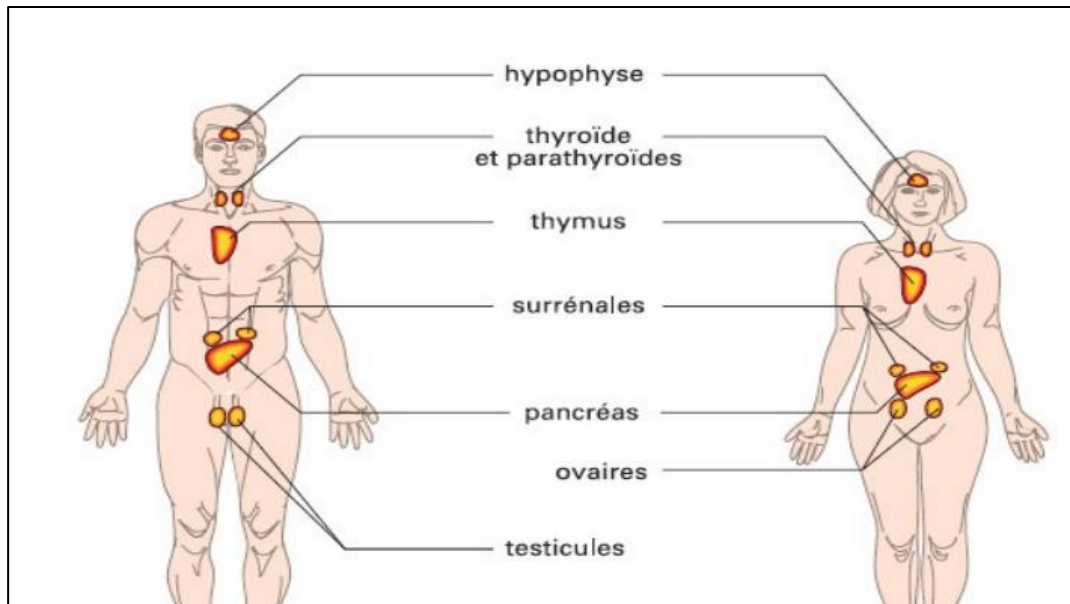


Figure 1. Schéma des glandes du système endocrinien (Khan Academy, 2021).

2 Les perturbateurs endocriniens

2.1 Définition d'un perturbateur endocrinien

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, induisant des effets néfastes sur l'organisme, ses descendants ou des populations entières. La définition la plus largement acceptée est celle proposée par l'OMS en 2002, qui distingue deux catégories :

- **Catégorie 2a** : Perturbateurs endocriniens suspectés (preuves limitées).
- **Catégorie 2b** : Substances avec des indications de propriétés perturbatrices (preuves émergentes).

Ces substances peuvent être d'origine naturelle (phyto-œstrogènes du soja, hormones animales) ou synthétique (pesticides, plastifiants). Leur impact potentiel sur la santé humaine et environnementale en fait un enjeu majeur de santé publique (Anses, 2014 ; Inserm-Afsset, 2008).

2.2 Principaux perturbateurs endocriniens (PE)

Les perturbateurs endocriniens englobent une large gamme de substances naturelles et synthétiques. Leurs effets varient selon leur structure chimique et leur mécanisme d'action.

2.2.1 PE d'origine naturelle

- **Phyto-œstrogènes** : Présents dans le soja et certains légumes, ils peuvent mimer l'action des œstrogènes humains. Une étude a montré qu'une consommation élevée de soja pendant la grossesse pourrait perturber le développement du système reproducteur fœtal (Barbier, 2011).
- **Hormones animales** : Présentes dans les produits d'origine animale, ces hormones naturelles pourraient influencer le système endocrinien humain (WWF, 2011).

2.2.2 PE d'origine synthétique

- **Bisphénols (BPA, BPS, BPF)** : Utilisés dans les plastiques et les résines époxy, ils interfèrent avec les récepteurs hormonaux. Le BPA est associé à des troubles métaboliques et reproductifs (Vafeiadi et al., 2017).
- **Phtalates** : Présents dans les cosmétiques et les emballages alimentaires, ils perturbent la production d'hormones sexuelles mâles (Gaudriault et al., 2018).
- **Pesticides organochlorés (DDT, chlordécone)** : Persistants dans l'environnement, ils sont liés à des troubles neurodéveloppementaux et reproductifs (Korrick et al., 2001).

- **PCB et PBDE** : Ces polluants industriels s'accumulent dans la chaîne alimentaire et perturbent la fonction thyroïdienne (Yan et al., 2022).
- **Composés perfluorés (PFC)** : Utilisés dans les revêtements antiadhésifs, ils sont associés à un faible poids de naissance (Chen Zee et al., 2013).

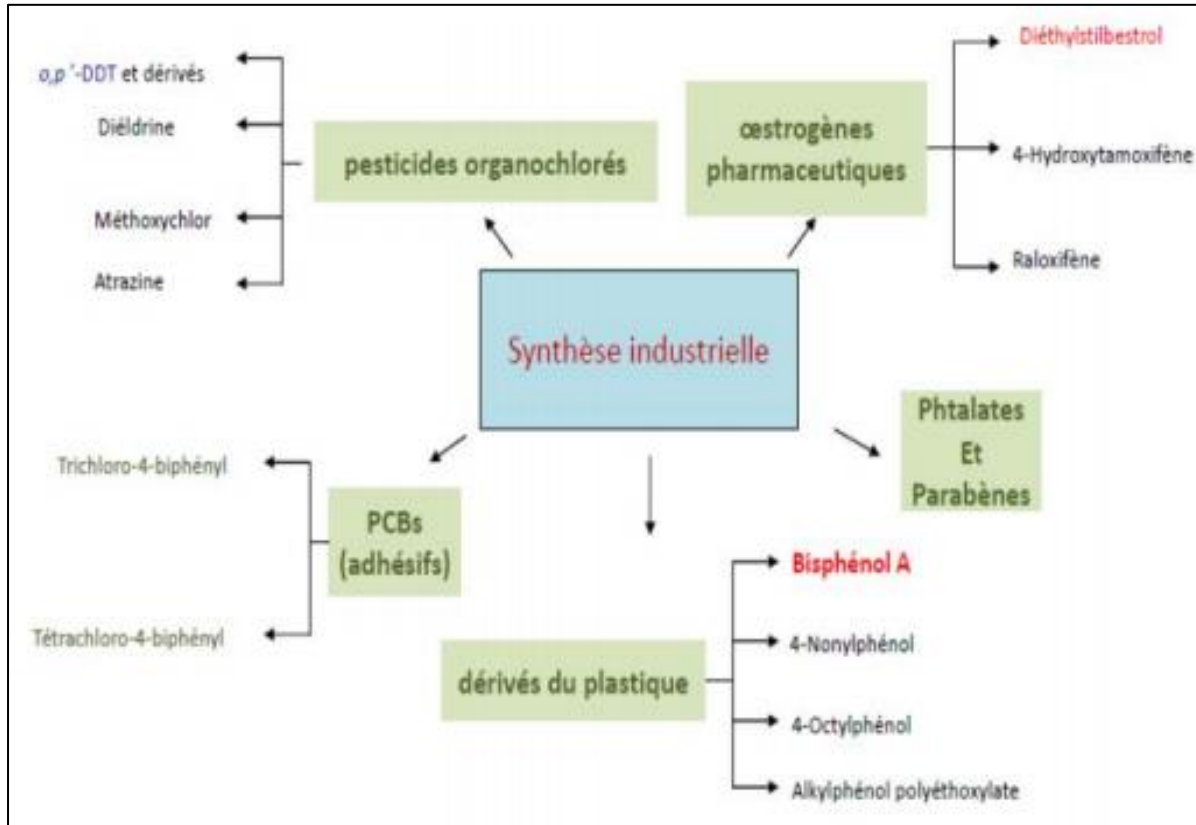


Figure 2. Classification des perturbateurs endocriniens synthétiques (Pugeat, 2021).

2.3 Mécanismes d’action

Les PE agissent via trois principaux modes d’action (Zee.E.C, 2012) :

- **Action agoniste** : La substance mime l’hormone naturelle en se liant à son récepteur, déclenchant une réponse cellulaire inappropriée (Figure 3).

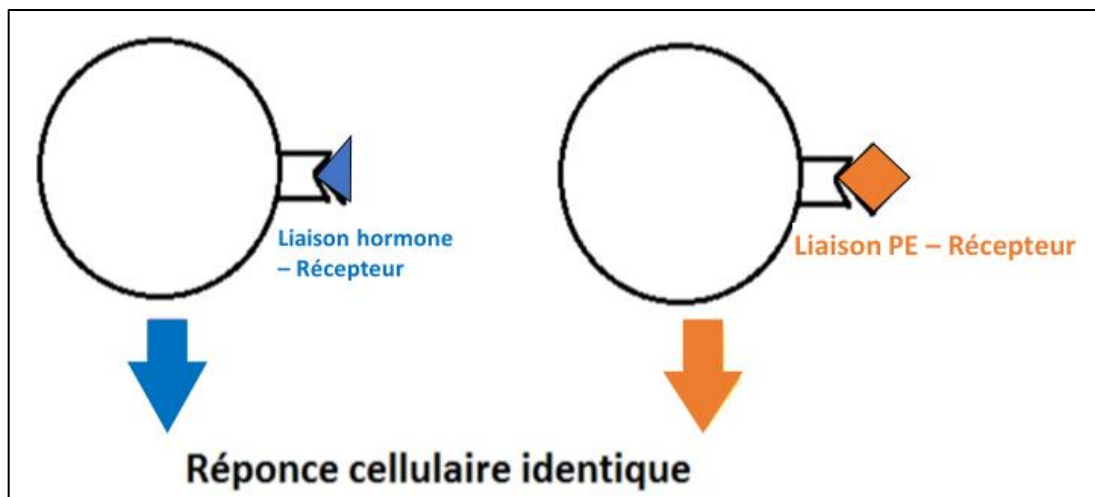


Figure 3. Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.

- **Action antagoniste** : Le PE bloque le récepteur hormonal, empêchant la liaison de l'hormone naturelle et inhibant sa fonction (Figure 4).

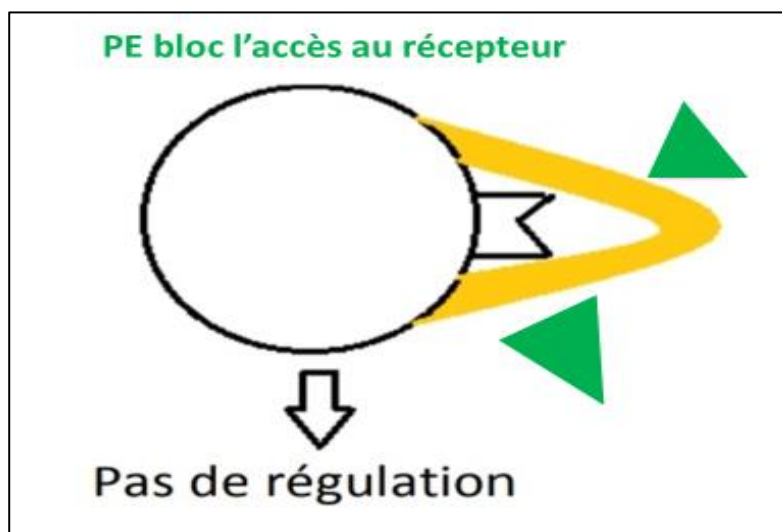


Figure 4. Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens.

- **Perturbation de la synthèse ou du métabolisme** : Altération de la production, de la dégradation ou du transport des hormones, réduisant leur biodisponibilité (Figure 5).

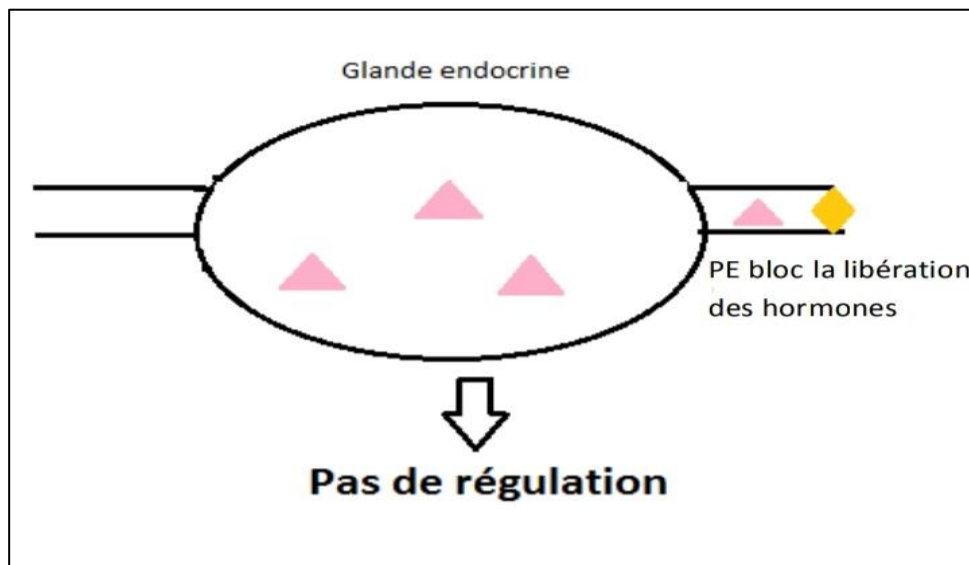


Figure 5. Effet de blocage des perturbateurs endocriniens.

Ces mécanismes peuvent cibler divers axes hormonaux (thyroïdien, reproducteur, métabolique), avec des effets variables selon la période d'exposition (WWF, 2011).

2.4 Voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens

L'exposition aux PE peut survenir par différentes voies, souvent simultanément, augmentant ainsi les risques pour la santé.

2.4.1 Voie orale

- **Alimentation** : Principale source d'exposition, via les résidus de pesticides sur les fruits et légumes ou les contaminants dans les produits animaux. Le DDT et la chlordécone, bien qu'interdits, persistent dans les sols et contaminent les aliments (Kadhel et al., 2014).

- **Eau potable** : Les PE peuvent contaminer les ressources en eau via les rejets industriels ou agricoles.

- **Médicaments** : Certains traitements, comme l'amiodarone, contiennent des substances perturbatrices (Anses, 2014).

2.4.2 Voie cutanée

- **Cosmétiques** : Les parabènes, triclosan et résorcinols présents dans les produits de soin pénètrent la peau et perturbent le système hormonal (URPS ml PACCA, 2018).

- **Produits ménagers** : Les détergents et désinfectants contiennent souvent des PE comme les alkylphénols.

2.4.3 Voie respiratoire

- **Air intérieur** : Les poussières domestiques peuvent contenir des PBDE issus des meubles traités ou des phtalates volatilisés à partir des plastiques.

- **Pollution atmosphérique** : Les pesticides pulvérisés et les émissions industrielles exposent particulièrement les travailleurs agricoles (Santé Publique France, 2021).

2.4.4 Voie transplacentaire et lactation

- **Exposition fœtale** : Les PE traversent le placenta et affectent directement le développement embryonnaire. Le bisphénol A et les phtalates ont été détectés dans le sang de cordon ombilical (Demeneix et Slama, 2019).

- **Lait maternel** : Bien que l'allaitement reste bénéfique, des PE comme les PCB peuvent y être présents, exposant le nourrisson (Brucker-Davis et Hiéronymus, 2010).

2.5 Effets des perturbateurs endocriniens

2.5.1 Effet à faibles doses

Les PE peuvent induire des effets biologiques à des concentrations extrêmement faibles (picomolaires à nanomolaires), bien en dessous des seuils toxiques traditionnels. Par exemple

- Le bisphénol A (BPA) et les phtalates perturbent le métabolisme glucido-lipidique à des doses comparables à celles mesurées chez l'humain, favorisant obésité et résistance à l'insuline (Conseil supérieur de la santé, 2013).
- Les phyto-œstrogènes du soja, même non bioaccumulables, peuvent altérer le développement reproductif fœtal lors d'expositions critiques (Barbier, 2011).

2.5.2 Effets paradoxaux

Certains PE présentent des relations dose-réponse non monotones : leurs effets ne sont pas proportionnels à la dose. Par exemple, de faibles doses de BPA peuvent stimuler la prolifération cellulaire, tandis que des doses élevées l'inhibent (URPS ml PACCA, 2018).

2.5.3 Effet cocktail

L'exposition simultanée à plusieurs PE potentialise leurs toxicités. Une étude sur des testicules fœtaux humains a montré qu'un mélange de 8 substances (dont BPA, chlordécone) réduisait davantage la testostérone qu'une exposition isolée (Gaudriault et al., 2018).

2.5.4 Effet fenêtre

Les périodes critiques (grossesse, puberté) rendent l'organisme plus vulnérable aux PE. Par exemple, l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) a entraîné des malformations génitales et des cancers des décennies plus tard (Inserm, 2008).

2.5.5 Effets transgénérationnels

Les PE peuvent induire des modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, altérations des histones) transmises sur plusieurs générations. Des études animales montrent que l'exposition aux phtalates ou aux pesticides affecte la fertilité et le métabolisme des descendants (Junien et al., 2016).

2.5.6 Bioaccumulation et biomagnification

Certains PE (DDT, PCB) s'accumulent dans les tissus graisseux et persistent dans l'environnement, augmentant leur concentration le long de la chaîne alimentaire. Le lait maternel peut ainsi contenir des résidus de polluants (Brucker-Davis et Hiéronimus, 2010).

3 Perturbateurs endocriniens et grossesse

3.1 Sensibilité accrue pendant la grossesse

La grossesse constitue une période de vulnérabilité accrue aux perturbateurs endocriniens (PE) en raison des modifications hormonales et des phases critiques du développement fœtal. Selon Pillière et Bouslama (2016), les PE ne sont pas toxiques en soi, mais leur mode d'action peut induire des effets néfastes selon le moment d'exposition.

- **Période périnatale** : Le développement fœto-embryonnaire et les premières années de vie sont les plus sensibles aux PE (Demeneix et Slama, 2019).
- **Premier trimestre** : L'ANSES alerte sur les risques liés à l'exposition, même à faible dose, durant cette phase, avec des effets potentiellement exacerbés jusqu'à 1000 fois (Prescrire, 2011).

3.2 Fenêtres critiques d'exposition

L'impact des PE varie selon le stade de développement :

- **Fœtus** : L'étude Esteban révèle une imprégnation plus élevée en PE chez les enfants que chez les adultes, notamment chez les nourrissons (Santé Publique France, 2021).
- **1000 premiers jours** (figure 6) : Du 4^{ème} mois de grossesse aux 2 ans de l'enfant, cette phase est cruciale pour le développement cérébral et métabolique. Une exposition aux PE durant cette période peut influencer la santé future (Barker, 2013).

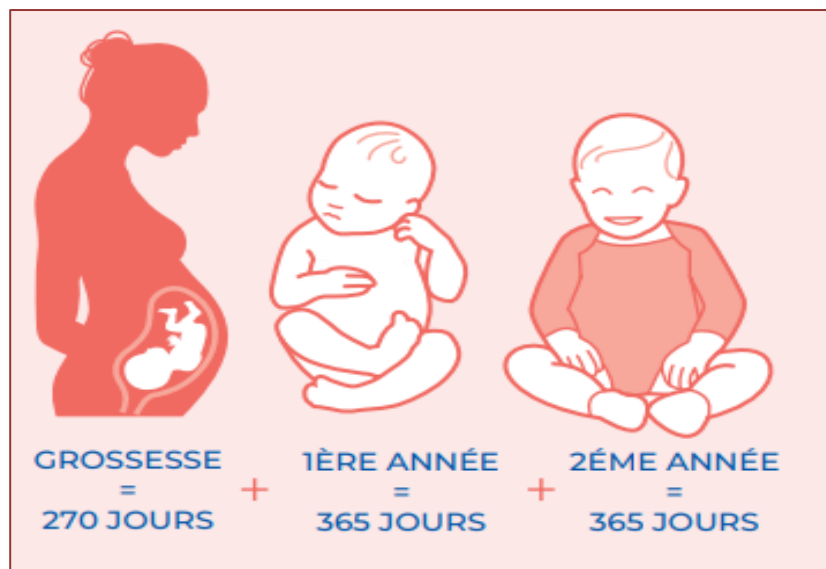


Figure 6. Période des 1000 jours (Endocrine Disruptor Info Guide for Doctors, 2021).

3.3 Conséquences sur la grossesse

Les perturbateurs endocriniens représentent une menace sérieuse pour la santé maternelle et fœtale, avec des effets pouvant persister sur plusieurs générations.

3.3.1 Complications obstétricales

Prématurité

L'exposition aux perturbateurs endocriniens durant la grossesse montre une association significative avec les accouchements prématurés. Les pesticides organochlorés, comme le chlordécone, ont démontré une réduction de la durée de gestation d'environ trois jours lorsque les concentrations sanguines maternelles dépassent 0,52 µg/L. Cette exposition augmente également de manière notable le risque d'accouchement avant terme. Bien que les études sur les phtalates soient encore limitées, certaines données suggèrent qu'ils pourraient également contribuer à une durée de grossesse raccourcie. Cependant, les résultats varient selon les méthodologies employées et nécessitent des investigations plus poussées pour établir des conclusions définitives (Kadhel et al., 2014 ; Green et al., 2021).

Fausses couches

Les avortements spontanés, survenant avant la vingtième semaine de grossesse, représentent une complication fréquente, touchant environ 15% des grossesses. Les perturbateurs endocriniens environnementaux, comme le DDT, interfèrent avec les processus biologiques essentiels à l'implantation embryonnaire et au développement précoce. Des études ont mis en évidence que des concentrations sériques de DDT supérieures à 15 µg/L sont associées à un risque accru de fausse couche. Ces substances perturbent les mécanismes de signalisation hormonale et altèrent la communication entre le blastocyste et l'endomètre, compromettant ainsi la viabilité de la grossesse (Korrick et al., 2001 ; Krieg et al., 2016).

Diabète gestationnel

Le lien entre l'exposition aux polluants organiques persistants (POP) et le développement du diabète gestationnel est bien établi. Ces substances, dont les PCB et les pesticides organochlorés, perturbent la fonction des cellules β pancréatiques, entraînant une résistance à l'insuline et une inflammation du tissu adipeux. Ces perturbations métaboliques peuvent provoquer une hyperglycémie maternelle, avec des conséquences à court et long terme pour le fœtus, comme une macrosomie ou un risque accru de pathologies cardiovasculaires ultérieures. Les PBDE, BPA et PFAS sont également impliqués dans l'augmentation du risque de diabète gestationnel (Vafeiadi et al., 2017 ; Yan et al., 2022).

Prééclampsie

La prééclampsie, caractérisée par une hypertension gravidique et une protéinurie, pourrait être favorisée par l'exposition à certains PE. Les composés perfluorés (PFC) et les phtalates semblent interférer avec le remodelage des artères spiralées utérines, essentiel à une placentation normale. Ces substances induisent également un stress oxydatif, contribuant au développement de cette pathologie. Bien que les données sur le bisphénol A restent contradictoires, l'exposition au cadmium est clairement associée à un risque accru de prééclampsie (Wu et al., 2023 ; Béranger, 2017).

Faible poids de naissance

Plusieurs études ont établi un lien entre l'exposition maternelle aux PE et un faible poids de naissance. Le bisphénol A (BPA), les retardateurs de flamme bromés (RFB) et les composés perfluorés (PFC) semblent particulièrement impliqués dans ce phénomène. Les nouveau-nés de sexe masculin seraient plus sensibles aux effets du BPA, tandis que les filles seraient plus affectées par les PFC. Ces observations suggèrent des mécanismes d'action potentiellement différents selon le sexe du fœtus, mettant en lumière la complexité des interactions entre les PE et le développement fœtal (Chen Zee et al., 2013).

3.3.2 Impacts sur le développement fœtal

Système nerveux

L'exposition prénatale aux PE peut avoir des conséquences profondes sur le neurodéveloppement. Les troubles du spectre autistique (TSA) et les troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ont été associés à une perturbation des neurones dopaminergiques par ces substances. De plus, les substituts du BPA, comme le bisphénol S (BPS) et F (BPF), ont été liés à des retards psychomoteurs chez les jeunes enfants. Les PCB, quant à eux, semblent affecter les capacités cognitives, avec une baisse notable du QI observée chez les enfants exposés in utero (Rivollier, 2019 ; Jiang et al., 2020 ; Collet et al., 2021).

Métabolisme

Les effets des PE sur le métabolisme fœtal sont multiples. Ils perturbent la différenciation des adipocytes et altèrent la régulation des hormones de la satiété, comme la leptine et la ghréline, augmentant ainsi le risque d'obésité infantile. Par ailleurs, ces substances peuvent endommager les cellules pancréatiques, conduisant à une résistance à l'insuline et à un risque accru de diabète de type II ultérieur. Le bisphénol A a également été impliqué dans le développement de stéatose hépatique non alcoolique (NASH), une condition caractérisée par

une accumulation de graisse dans le foie pouvant évoluer vers des complications plus graves (El-Sayed Shafei et al., 2018 ; Street et al., 2018 ; Dallio et al., 2019).

Système endocrinien et reproducteur

Les PE interfèrent avec l'équilibre des hormones thyroïdiennes, crucial pour le développement cérébral fœtal. Une exposition prénatale au BPA peut ainsi provoquer des hypo- ou hyperthyroïdies aux conséquences durables. Sur le plan reproducteur, ces substances sont associées à des troubles tels que l'endométriose, la puberté précoce ou l'infertilité, via des modifications épigénétiques affectant les cellules germinales (Mastorakos, 2007 ; Basak et al., 2020).

3.3.3 Mécanismes épigénétiques et transgénérationnels

Les perturbateurs endocriniens peuvent induire des modifications épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, qui persistent bien au-delà de la période d'exposition. Ces altérations peuvent être transmises aux générations suivantes, expliquant l'apparition de pathologies chez des individus non directement exposés. Des recherches récentes suggèrent que l'acide folique pourrait partiellement contrecarrer ces effets en agissant comme donneur de groupes méthyle, offrant ainsi une piste potentielle pour atténuer l'impact des PE (Heindel et al., 2009 ; Sturm et al., 2023).

4 Docking Moléculaire

4.1 Définition du docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode informatique prédictive utilisée pour déterminer l'orientation optimale d'une molécule (ligand) par rapport à une autre (récepteur) afin de former un complexe stable. Cette technique est largement employée en conception de médicaments pour identifier des candidats thérapeutiques et réduire les coûts associés aux essais expérimentaux (Martz, 2014).

Deux approches principales sont utilisées :

- **Approche géométrique** : Basée sur la complémentarité des surfaces entre le ligand et le récepteur.
- **Approche énergétique** : Fondée sur le calcul des interactions moléculaires (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, etc.).

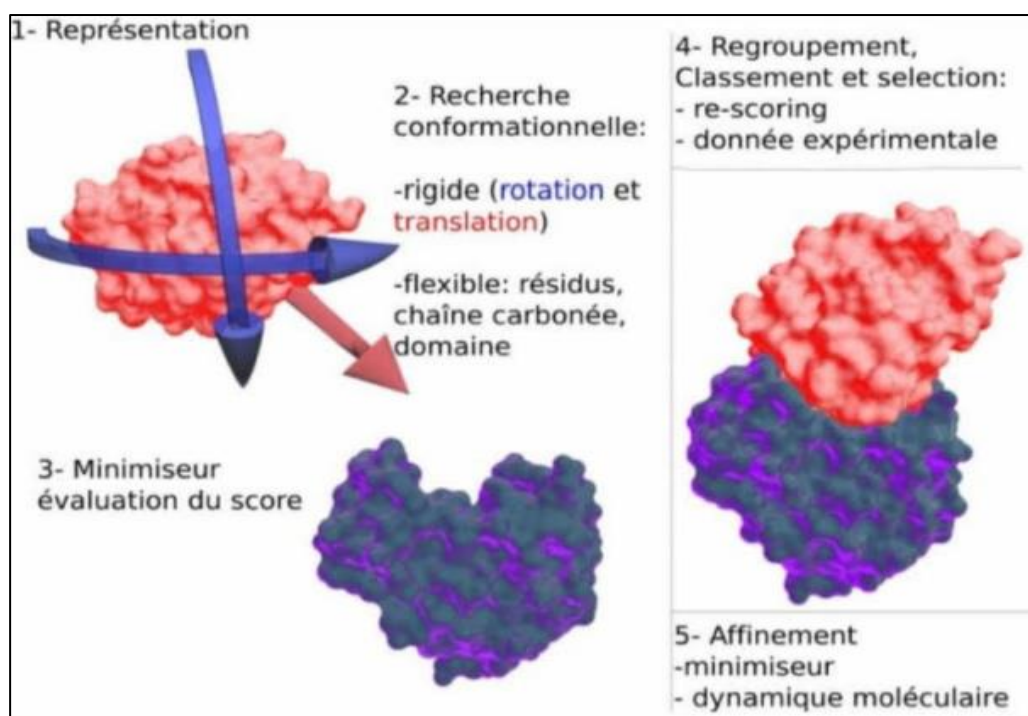


Figure 7. Docking moléculaire (Férey et al., 2009).

4.2 Principe du docking moléculaire

Le processus de docking implique deux étapes claires :

4.2.1 Étape d'amarrage (Docking)

Cette phase consiste à positionner le ligand dans le site actif du récepteur en explorant différentes conformations, orientations et rotations possibles. L'objectif est de générer des "poses" (configurations spatiales) plausibles. Bien que cette étape puisse être réalisée

manuellement, des algorithmes automatisés (comme AutoDock, Glide) sont privilégiés pour leur rapidité et précision (Laouar, 2015).

4.2.2 Étape d'évaluation (Scoring)

Chaque pose générée est évaluée à l'aide d'une fonction de scoring, qui calcule l'énergie libre de liaison (ΔG) pour prédire l'affinité du ligand au récepteur. Les contributions énergétiques incluent :

- Interactions hydrophobes
- Liaisons hydrogène
- Forces de Van der Waals
- Énergie électrostatique

Les poses les plus stables (énergie la plus faible) sont retenues pour des analyses ultérieures (Dekkiche&Benaiche, 2018).

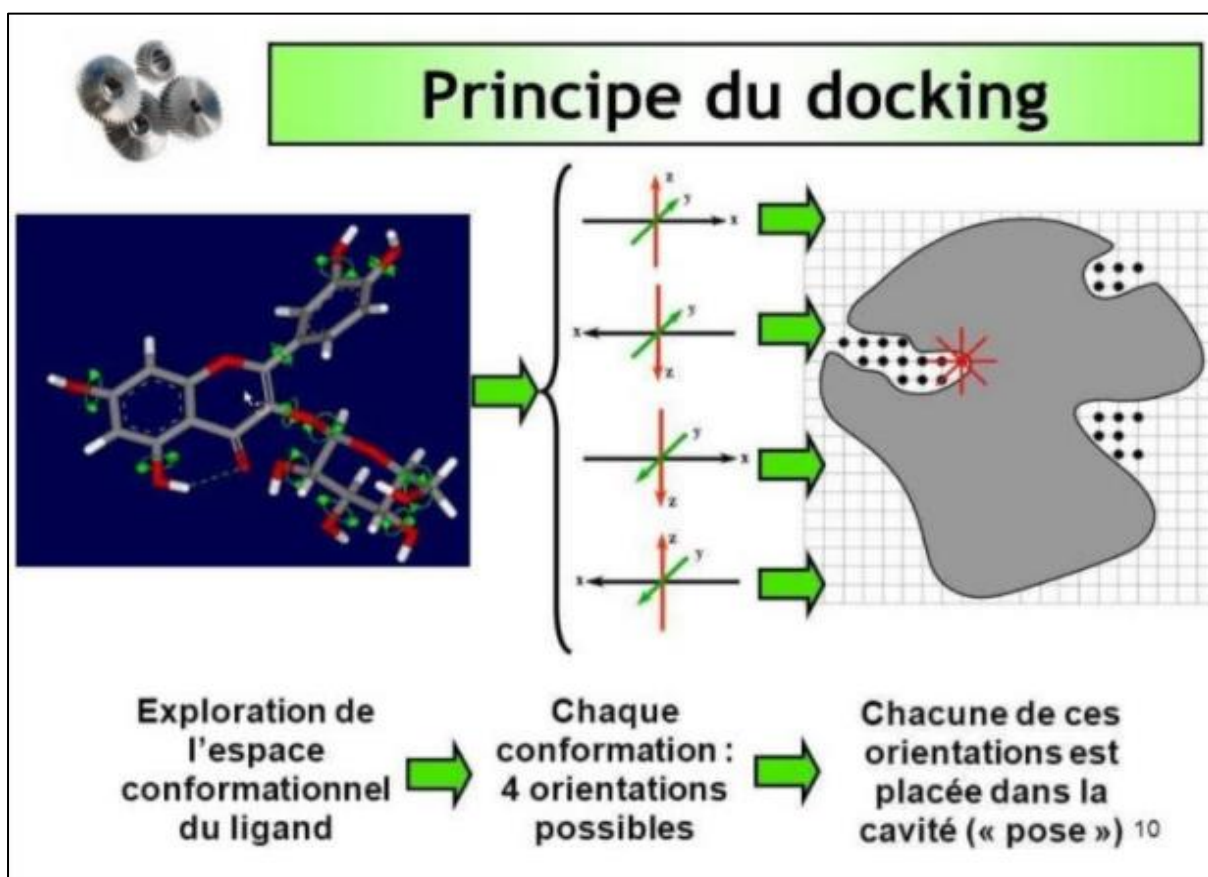


Figure 8. Principe général de docking moléculaire (Férey et al., 2009)

4.3 Composants clés du docking

4.3.1 Le Ligand

Un ligand est une molécule (organique, minérale, ou ionique) capable de se lier à un récepteur via des interactions spécifiques. Exemples :

- **Ligands simples** : Molécules de petite taille (ex : médicaments).
- **Ligands complexes** : Macromolécules (ex : peptides).

Les ligands forment des complexes stables avec des récepteurs par des liaisons de coordination ou covalentes (Hajimichael, 2023).

4.3.2 Le Récepteur

Les récepteurs sont généralement des protéines (enzymes, canaux ioniques) ou des acides nucléiques (ADN/ARN). Ils se classent en deux catégories :

- **Récepteurs membranaires** : Fixés à la membrane cellulaire (ex : récepteurs GPCR).
- **Récepteurs intracellulaires** : Localisés dans le cytoplasme ou le noyau (ex : récepteurs hormonaux) [Mokrani, 2012 ; Said, 2016].

4.4 Méthodes et outils de Docking

Le docking moléculaire s'appuie sur divers algorithmes et logiciels spécialisés pour prédire les interactions entre ligands et récepteurs. Parmi les outils les plus utilisés, on trouve :

AutoDock Vina, réputé pour sa rapidité et sa précision grâce à son algorithme d'optimisation stochastique.

Glide, développé par Schrödinger, se distingue par sa capacité à gérer à la fois le docking rigide et flexible, offrant ainsi une grande flexibilité dans les simulations.

GOLD, quant à lui, emploie des algorithmes génétiques pour explorer systématiquement les conformations possibles, ce qui en fait un choix privilégié pour les études complexes.

Pour valider les résultats du docking, deux approches principales sont employées. La première consiste à comparer les prédictions avec des données expérimentales, comme celles obtenues par cristallographie aux rayons X, afin de vérifier la fiabilité des modèles. La seconde approche fait appel à des simulations de dynamique moléculaire, qui permettent d'évaluer la stabilité des complexes protéine-ligand sur des échelles de temps plus longues. Ces méthodes complémentaires assurent la robustesse des conclusions tirées des études de docking.

4.5 Applications du docking moléculaire

Le docking moléculaire est un outil indispensable dans la découverte de nouveaux médicaments, permettant d'identifier rapidement des molécules candidates capables de se lier

à des cibles thérapeutiques. Par exemple, il a été largement utilisé lors de la pandémie de COVID-19 pour cribler virtuellement des milliers de composés contre les protéines du SARS-CoV-2, accélérant ainsi le développement de traitements potentiels (Smith et al., 2021; Jones et al., 2020). Une étude récente a démontré comment le docking a permis d'identifier des inhibiteurs prometteurs de la protéase principale du virus (Zhang et al., 2022).

Cette technique est également cruciale pour l'étude des interactions protéine-protéine, aidant à comprendre les mécanismes moléculaires de maladies complexes comme le cancer ou les maladies neurodégénératives. En modélisant ces interactions, les chercheurs peuvent identifier des sites clés pour l'intervention thérapeutique (Brown et Miller, 2019). Des travaux récents ont ainsi révélé des interactions critiques dans la voie de signalisation RAS, ouvrant de nouvelles perspectives pour le traitement des cancers (Johnson et al., 2023).

Enfin, le docking permet l'optimisation rationnelle de ligands, où la structure des molécules est modifiée pour améliorer leur affinité, leur spécificité ou leurs propriétés pharmacocinétiques. Cette approche a conduit au développement de médicaments plus efficaces avec moins d'effets secondaires, comme certains inhibiteurs de kinases utilisés en oncologie (Wilson et Davis, 2022). Une étude de cas sur l'imatinib a montré comment le docking a contribué à optimiser cette molécule pour le traitement des leucémies (Thompson et al., 2021).

Grâce à sa polyvalence, le docking moléculaire continue de révolutionner la recherche biomédicale en réduisant les coûts et le temps nécessaires au développement de nouvelles thérapies (Anderson, 2023). Son application s'étend désormais à des domaines émergents comme la conception de thérapies ciblant l'épigénome (Garcia-Lopez et Martinez, 2023).

Matériel et méthodes

1 Recrutement des participantes :

Le recrutement des participantes a été effectué au sein du l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant Tlemcen, en Algérie. La période de recrutement s'est étendue du 4 février 2025 au 2 mars 2025. Les femmes enceintes ont été approchées pendant leur consultation prénatale ou lors de leur admission pour accouchement.

Avant leur inclusion dans l'étude, un consentement éclairé (présenté en Annexe 1) a été obtenu de chaque participante.

2 Collecte des données :

La collecte des données a été réalisée à l'aide d'un questionnaire structuré, également présenté en Annexe 1. Ce questionnaire a été conçu pour recueillir des informations détaillées sur plusieurs aspects de la vie des participantes, notamment :

- Les habitudes de vie ;
- L'alimentation : types d'aliments consommés, fréquence de consommation, habitudes alimentaires spécifiques (par exemple, consommation d'aliments en conserve ou emballés dans du plastique).
- L'utilisation de produits cosmétiques ;
- Les expositions environnementales potentielles : proximité avec des sources de pollution (usines, zones agricoles, etc.), utilisation de pesticides à domicile, exposition à des produits ménagers contenant des perturbateurs endocriniens.

En plus de ces informations, le questionnaire visait également à évaluer le niveau de connaissance des participantes concernant les perturbateurs endocriniens (PE) et leurs effets potentiels sur la santé, en particulier pendant la grossesse.

Le questionnaire a été administré de manière strictement anonyme pour garantir la confidentialité des données et encourager les participantes à répondre avec sincérité.

Une fois le questionnaire rempli, deux brochures d'information (présentées en Annexe 2) ont été remise à chaque participante. Ces brochures avaient pour objectif de sensibiliser les femmes enceintes aux risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et de leur fournir des conseils pratiques pour réduire cette exposition au quotidien.

3 Docking moléculaire

3.1 Sélection des ligands

Les ligands étudiés (phtalates, bisphénol A, parabènes, PFAS) [Tableau 1] ont été choisis sur la base de leurs fréquences d'exposition rapportées dans le questionnaire administré aux femmes enceintes, reflétant ainsi des préoccupations locales en santé environnementale.

Les phtalates sont largement utilisés comme plastifiants dans les produits en PVC (emballages alimentaires, jouets, produits cosmétiques), ce qui les rend omniprésents dans l'environnement quotidien. Les femmes enceintes y sont exposées via les produits cosmétiques, les aliments emballés, et même les poussières domestiques.

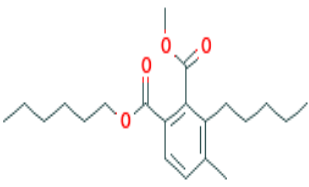
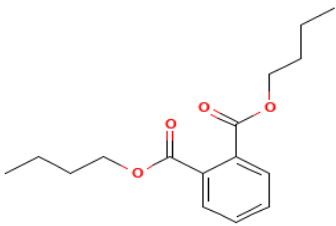
Le bisphénol A est présent dans les contenants alimentaires (plastiques polycarbonates, revêtements de boîtes de conserve), les reçus thermiques, et les dispositifs médicaux. Il traverse facilement la barrière placentaire, exposant directement le fœtus.

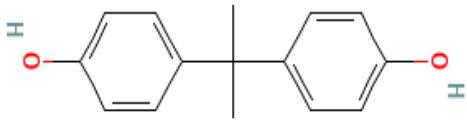
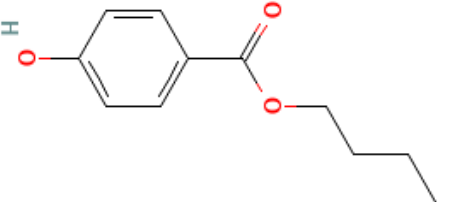
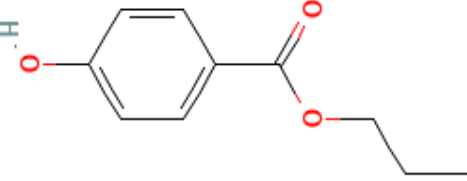
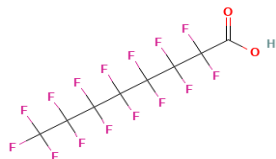
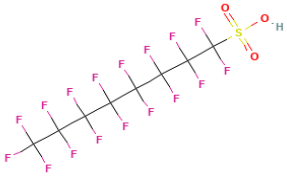
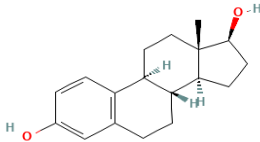
Parabènes, Conservateurs présents dans les cosmétiques (crèmes, gels douche), les produits d'hygiène, et certains médicaments. Les femmes enceintes les absorbent via la peau, avec un risque accru d'accumulation dans les tissus.

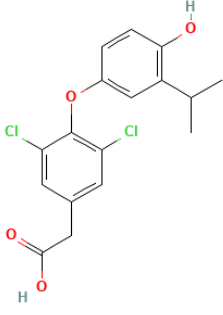
Les PFAS sont des polluants organiques persistants bioaccumulables, détectés dans l'eau, les poissons, les aliments, et les produits ménagers.

Les ligands naturels (Estradiol, IH5) servent de contrôles positifs.

Tableau 1. Liste des perturbateurs endocriniens étudiés.

Ligand	Abréviation	Pubchem CID	Structure 2D
Phthalates			
Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate	MMHP	134612818	
Dibutylphthalate	DBP	3026	

Bisphénol A	BPA	6623	
Parabènes			
Butyl Parabène	BP	7184	
Propyl Parabène	PP	7175	
Composés perfluorés (PFAS)			
Acide perfluorooctanoïque	PFOA	9554	
Sulfonate de perfluorooctane	PFOS	74483	
Les ligands naturels			
Estradiol	Es	5757	

<p>{3,5-DICHLORO-4-[4-HYDROXY-3-(PROPAN-2-YL)PHENOXY]PHENYL}ACETIC ACID</p>	<p>IH5</p>	<p>9863447</p>	
---	------------	----------------	---

3.2 Choix des récepteurs

Les récepteurs ER α (Récepteur des œstrogènes alpha, PDB ID : 1G50) et TR α (Récepteur des hormones thyroïdiennes alpha, PDB ID : 1NAV) [Tableau 2] ont été sélectionnés en raison de leur rôle crucial dans la régulation hormonale pendant la grossesse et leur impact sur la santé materno-fœtale.

3.2.1 ER α (Récepteur des œstrogènes alpha) :

-Les œstrogènes sont essentiels au maintien de la grossesse, à la différenciation cellulaire placentaire et au développement des organes reproducteurs fœtaux.

-Une perturbation de la signalisation œstrogénique peut entraîner des complications telles qu'un retard de croissance intra-utérin, une prééclampsie ou des anomalies du développement neuroendocrinien chez le fœtus.

-ER α est également impliqué dans la régulation du métabolisme maternel et la vascularisation placentaire.



3.2.2 TR α (Récepteur des hormones thyroïdiennes alpha) :

-Les hormones thyroïdiennes (T3/T4) sont vitales pour le développement cérébral fœtal, en particulier pendant le premier trimestre, où le fœtus dépend entièrement des hormones maternelles.

-Une perturbation de TR α peut altérer la neurogenèse, entraînant des troubles cognitifs ou des retards de développement chez l'enfant.

-TR α module également le métabolisme énergétique maternel et la fonction placentaire, influençant ainsi le poids de naissance et la santé métabolique future de l'enfant.

Tableau 2. Structures cristallographiques de récepteurs nucléaires et leurs ligands.

Nom de la protéine	Abréviation	PDB ID	Résolution (Å)	Ligand co-cristallisé (Ligand naturel)	Structure
Récepteur des œstrogènes	ER α	1G50	2.90 Å	17 β -estradiol	
Récepteur des hormones thyroïdiennes	TR α	1NAV	2.50 Å	IH5	

3.3 Logiciels et serveurs utilisés

3.3.1 Protein Data Bank (PDB) :

La Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) est la base de données mondiale de référence pour les structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques, notamment les protéines et les acides nucléiques. Les structures des récepteurs ER α (PDB ID : 1G50) et TR α (PDB ID : 1NAV) ont été téléchargées depuis cette plateforme. Les données structurales disponibles sur PDB sont déterminées expérimentalement par cristallographie aux rayons X, RMN ou cryo-microscopie électronique (Burley et al., 2017). L'interface PDB permet également d'accéder à des métadonnées critiques, telles que la résolution des structures et les ligands associés, ce qui facilite leur utilisation dans des études de docking moléculaire.

The screenshot displays the RCSB PDB website interface. At the top, there are navigation menus for 'Deposit', 'Search', 'Visualize', 'Analyze', 'Download', 'Learn', 'About', 'Careers', and 'COVID-19'. The main header shows 'RCSB PDB PROTEIN DATA BANK' with statistics: '234,440 Structures from the PDB' and '1,068,577 Computed Structure Models (CSM)'. A search bar is present with the placeholder text 'Enter search term(s), Entry ID(s), Ligand ID or sequence'. Below the header, there are logos for 'PDB-101', 'EMDataResource', 'NAKB', 'wwPDB Foundation', and 'PDB-IHM'. The main content area features a 'Biological Assembly 1' tab and a 3D ribbon diagram of the protein structure. To the right of the diagram, the entry details are listed: '1NAV | pdb_00001nav', 'Thyroid Receptor Alpha in complex with an agonist selective for Thyroid Receptor Beta1', 'PDB DOI: https://doi.org/10.2210/pdb1NAV/pdb', 'Classification: MEMBRANE PROTEIN', 'Organism(s): Homo sapiens', 'Expression System: Escherichia coli BL21(DE3)', and 'Mutation(s): No'. The deposition and release dates are also provided: 'Deposited: 2002-11-29 Released: 2003-06-17'. The deposition authors are listed as 'Ye, L., Li, Y.L., Mellstrom, K., Mellin, C., Bladh, L.G., Koehler, K., Garg, N., Garcia Collazo, A.M., Litten, C., Husman, B., Persson, K., Ljunggren, J., Grover, G., Steph, P.G., George, R., Malm, J.'.

Figure 9. Interface de recherche et fiche descriptive de la protéine 1NAV sur PDB

3.3.2 PubChem :

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) est une base de données publique gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), regroupant des informations chimiques, physiques et toxicologiques sur plus de 100 millions de composés. Les structures 2D et 3D des perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol A, parabènes, PFAS) et des ligands naturels (estradiol, IH5) ont été extraites de PubChem. Cette ressource permet également d'obtenir les identifiants CID (Compound ID) et les descripteurs SMILES, essentiels pour les analyses in silico (Kim et al., 2019).

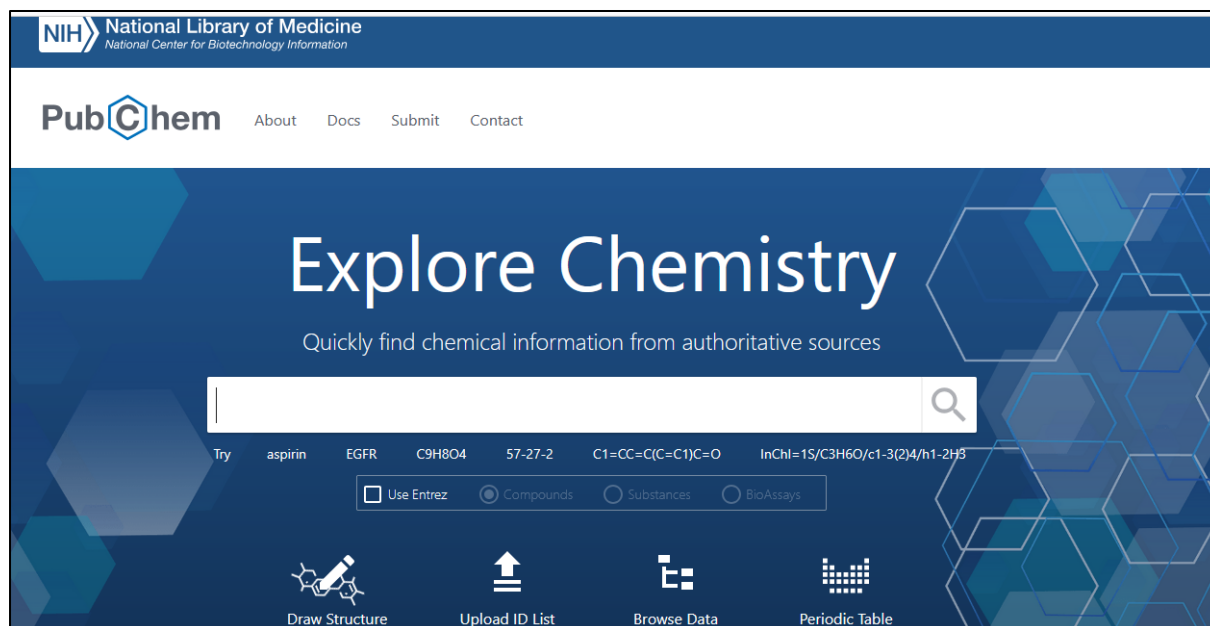


Figure 10. Interface de recherche chimique sur PubChem (NCBI/NIH).

3.3.3 UCSF Chimera :

UCSF Chimera est un logiciel de modélisation moléculaire open-source développé par le Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics (RBVI) de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF). L'utilisation d'UCSF Chimera pour la préparation des protéines en vue d'une étude de docking moléculaire est une étape cruciale pour assurer la qualité des résultats. Ce logiciel permet de traiter les structures protéiques en éliminant les molécules d'eau, les cofacteurs non pertinents, et en ajoutant les atomes d'hydrogène manquants pour optimiser les interactions moléculaires (Pettersen et al., 2004). De plus, Chimera offre des outils pour corriger les éventuels défauts de la structure, tels que les résidus mal modélisés ou les chaînes latérales incomplètes, et permet de définir les sites de liaison en sélectionnant des résidus spécifiques. La fonction « DockPrep » de Chimera automatise une grande partie de ce processus en protonant la protéine selon un pH physiologique et en assignant les charges appropriées, ce qui est essentiel pour des simulations de docking précises (Meng et al., 2006). Une fois préparée, la protéine peut être exportée dans des formats compatibles avec le logiciel de docking utilisé.

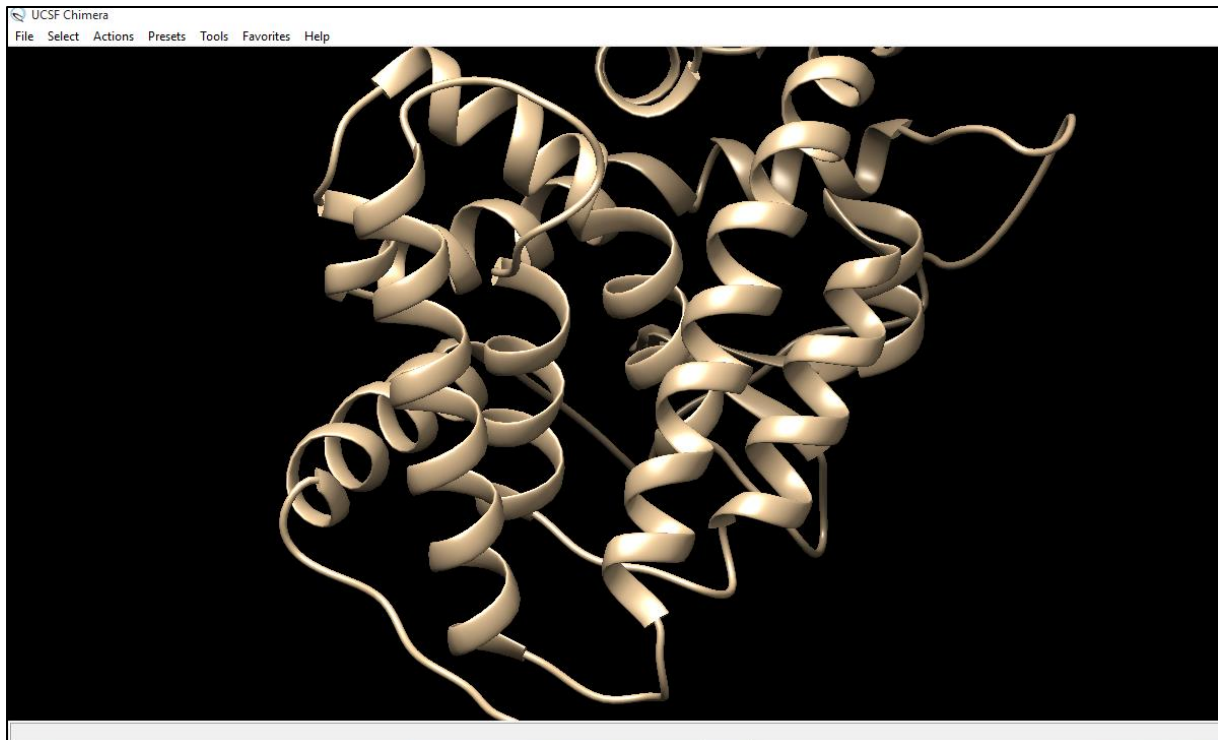


Figure 11. Interface logicielle UCSF Chimera avec barre de menus

3.3.4 AutoDockVina

AutoDock Vina, intégré à PyRx, est un outil puissant et largement utilisé pour le *docking* moléculaire, permettant de prédire les modes de liaison et les affinités entre des ligands et des protéines cibles. Contrairement à AutoDock classique, Vina se distingue par son algorithme optimisé, offrant une meilleure précision et une vitesse de calcul accrue grâce à son approche de scoring basée sur des fonctions d'énergie empiriques (Trott & Olson, 2010). Dans PyRx, AutoDockVina est facilement accessible via une interface graphique, ce qui simplifie la préparation des fichiers d'entrée (PDBQT), la définition de la boîte de docking et l'analyse des résultats.

Lors de notre étude, nous avons utilisé AutoDock Vina via PyRx pour effectuer le docking de nos ligands sur le site actif des protéines préalablement préparées avec UCSF Chimera. PyRx permet également de visualiser les conformations des ligands dockés et d'évaluer leurs scores d'affinité (en kcal/mol), ce qui facilite l'identification des meilleures poses de liaison.

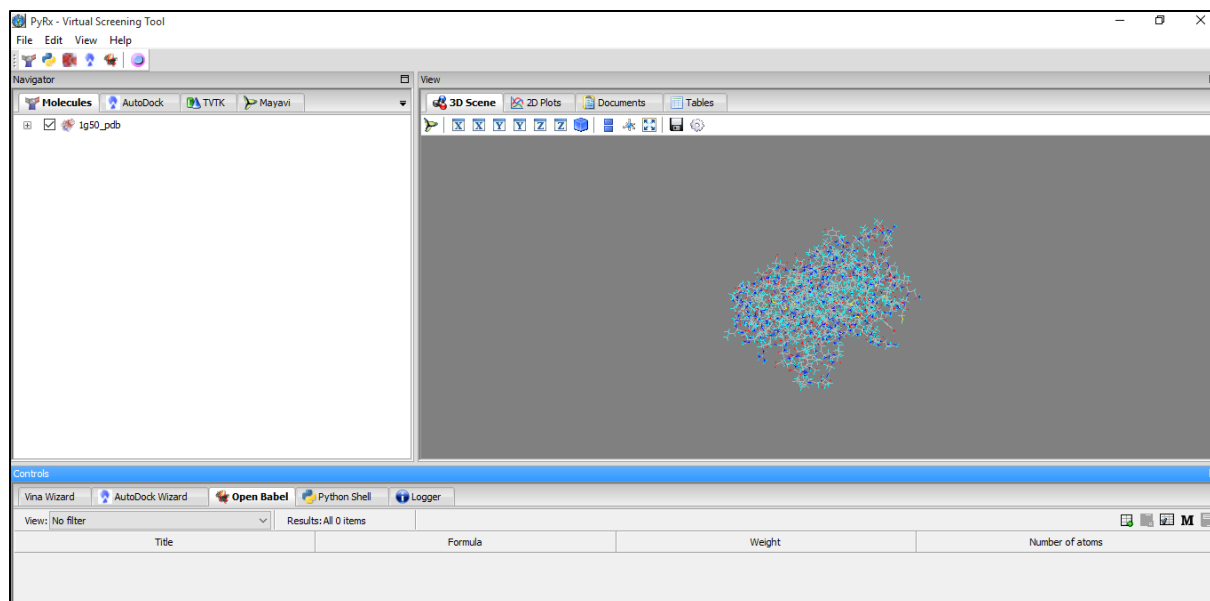


Figure 12. Interface utilisateur de PyRx montrant les fonctionnalités de docking moléculaire.

3.3.5 BIOVIA Discovery Studio Visualizer :

BIOVIA Discovery Studio Visualizer est un logiciel puissant et largement utilisé pour la visualisation et l'analyse des interactions protéine-ligand dans les études de modélisation moléculaire et de conception de médicaments. Développé par Dassault Systèmes, ce logiciel offre des outils avancés pour explorer les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les effets stériques et d'autres forces moléculaires critiques entre les ligands et leurs cibles protéiques (Dassault Systèmes, 2021).

Dans notre étude, nous avons utilisé Discovery Studio Visualizer pour analyser les résultats de docking moléculaire obtenus avec AutoDock Vina, en visualisant les conformations optimales des ligands et en identifiant les résidus clés impliqués dans la liaison. Le logiciel permet également de générer des rendus haute qualité, avec des options de personnalisation des couleurs, des styles de liaison et des angles de vue (Biovia, 2020). Ses fonctionnalités intégrées, comme la mesure des distances interatomiques et l'analyse des surfaces de contact, en font un outil indispensable pour valider les prédictions de docking et interpréter les mécanismes d'interaction à l'échelle moléculaire.

En plus de la visualisation des interactions, BIOVIA Discovery Studio Visualizer a été utilisé dans notre étude pour la préparation des ligands avant les calculs de docking. Le logiciel permet un traitement efficace des molécules, incluant l'optimisation de la géométrie 3D et l'ajout des charges atomiques (les charges MMFF94) [Dassault Systèmes, 2021]. Nous avons également exploité ses fonctionnalités pour convertir les formats de fichiers (SDF vers PDBQT) et pour vérifier la protonation des ligands à un pH physiologique, une étape cruciale

pour des simulations de docking précises. Ces outils intégrés font de Discovery Studio une solution complète, couvrant à la fois la préparation des ligands et l'analyse post-docking.

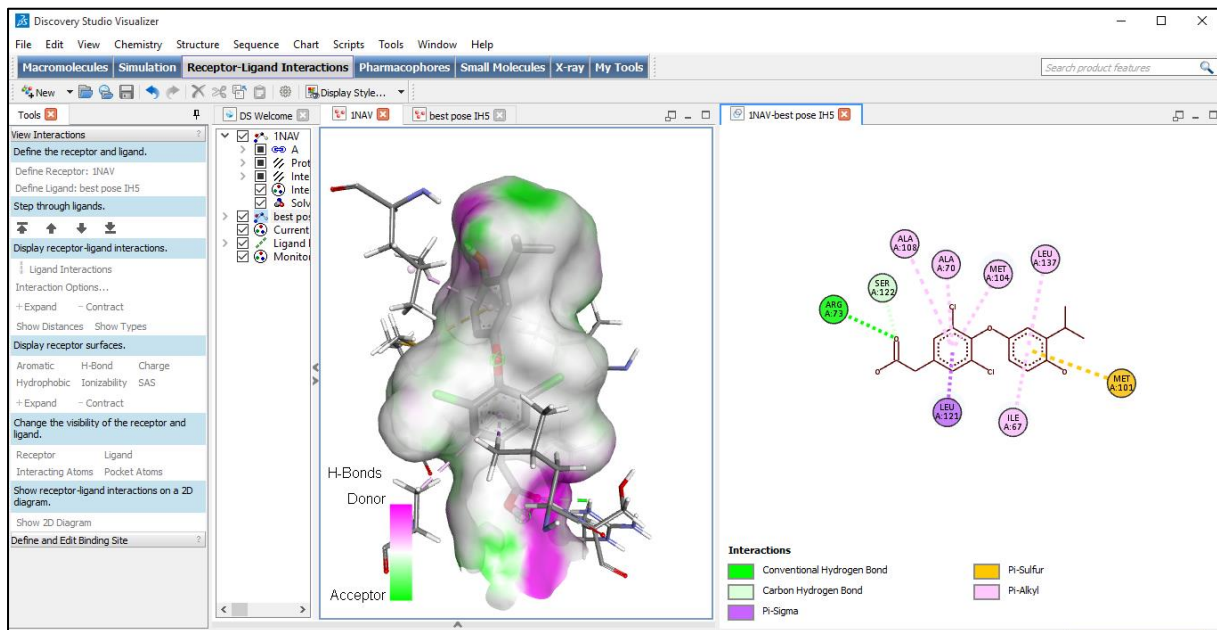


Figure 13. Interface d'analyse des interactions récepteur-ligand dans BIOVIA Discovery Studio Visualizer

L'utilisation combinée de UCSF Chimera (préparation des protéines), AutoDock Vina (docking), et BIOVIA Discovery Studio Visualizer (préparation des ligands et visualisation des interactions protéine-ligand) permet une évaluation robuste des affinités, tandis que les serveurs PDB et PubChem garantissent l'accès à des données structurales fiables. Les résultats sont interprétés en comparant les ΔG des PE à ceux des ligands naturels, avec une attention particulière aux interactions moléculaires clés perturbateurs endocriniens-récepteurs.

4 Prédiction de toxicité avec ProTox-III

Afin de compléter l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens (PE) étudiés, une prédiction de toxicité a été réalisée à l'aide de l'outil ProTox-III (https://tox-new.charite.de/protox_iii/). Les structures chimiques des PE (au format SMILES) ont été extraites de PubChem et soumises à ProTox-III.

Cette plateforme permet d'estimer divers paramètres toxicologiques, notamment :

- Classes de toxicité (hépatotoxicité, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction, etc.).
- Cibles toxiques (récepteurs nucléaires, canaux ioniques, enzymes).
- Scores de toxicité aiguë (DL50).

- Potentiel de perturbation endocrinienne (interactions avec d'autres récepteurs hormonaux) (Banerjee et al., 2024).

ProTox-III intègre des modèles de machine learning entraînés sur des données expérimentales, offrant ainsi une prédiction fiable des risques toxicologiques.

The screenshot displays the ProTox-III web application interface. At the top, there is a navigation bar with seven icons: 'PROTOX HOME', 'TOX PREDICTION', 'F A Q', 'MODEL INFO', 'STATISTICS', 'CONTACT', and 'LINKS/DOWNLOAD'. Below this is a prominent orange bar labeled 'Tox-Prediction'. Underneath, a text box prompts the user: 'Here you can input a compound via pubchem search, smiles string or drawing:'. The interface shows two input fields: 'Pubchem-Name: search' with examples 'e.g. Tamoxifen Tolcapone Vorinostat Troglitazone Aspirin' and 'Canonical Smiles: smiles' with an example 'e.g. CCC(=C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C(=C2)OCN(C)C)C3=CC=CC=C3)'. Below the input fields, it states 'Selected molecule : Tamoxifen'. A toolbar with various drawing tools is visible above a large white area containing the ball-and-stick chemical structure of Tamoxifen.

Figure 14. Capture d'écran de l'outil ProtoX-III illustrant la prédiction in silico de la toxicité.

Résultats et interprétation

1 Résultats du questionnaire (Tableau 3) :

Cette enquête, menée auprès de 63 femmes enceintes dont 55,5% âgées entre 26 et 35 ans. La majorité des répondantes (61,9 %) se trouvent dans leur troisième trimestre de grossesse. Sur le plan éducatif, 46 % ont un niveau universitaire, tandis que 20,6 % ont quitté l'école avant le brevet. La plupart vivent en ville (65,1 %) et 33,3 % déclarent avoir des problèmes de santé chroniques (Dysthyroïdie, HTA, diabète).

Les résultats du questionnaire révèlent que les femmes enceintes perçoivent les PE comme une menace, mais manquent de connaissances précises et adoptent encore des pratiques à risque.

Concernant les habitudes alimentaires, 87,3 % des femmes privilégient les légumes frais, mais 47,6 % consomment régulièrement des produits conditionnés. Pour la conservation des aliments, 90,5 % utilisent des récipients en plastique, 87,3 % réchauffent leurs aliments dans des casseroles en inox, et 30,2 % souhaiteraient utiliser des biberons en plastiques. Pour les cosmétiques Les données indiquent que 92,1 % des participantes déclarent utiliser systématiquement des cosmétiques avec phtalates et 71,4 % avec parabène.

92,1% des participantes privilégient des produits ménagers sophistiqués pour l'entretien de leur logement, seulement 12,7% utilisent exclusivement des méthodes naturelles au jardin, et 58,7% ne lavent pas leurs vêtements neufs avant de les porter et 41,3% utilisent des textiles d'ameublement anti-tâches.

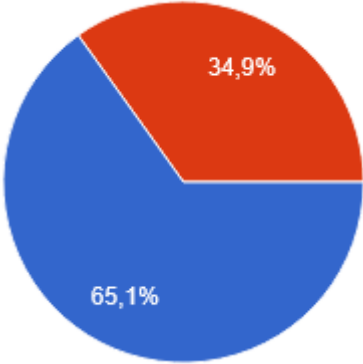
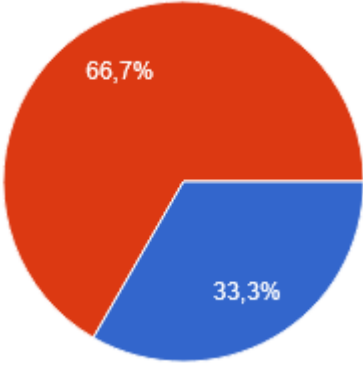
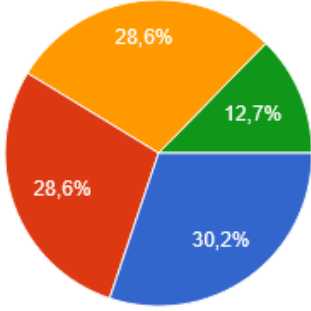
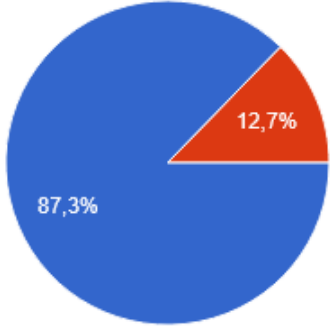
Les perturbateurs endocriniens restent mal connus : 74,6 % des répondantes n'ont jamais entendu ce terme. Parmi celles qui le connaissent, 57,1 % le définissent correctement comme une substance chimique perturbant le système hormonal. Les sources d'exposition perçues comme les plus risquées sont les produits ménagers (81 %) et les médicaments (60,3 %). En revanche, 28,6 % ignorent quels emballages pourraient être concernés.

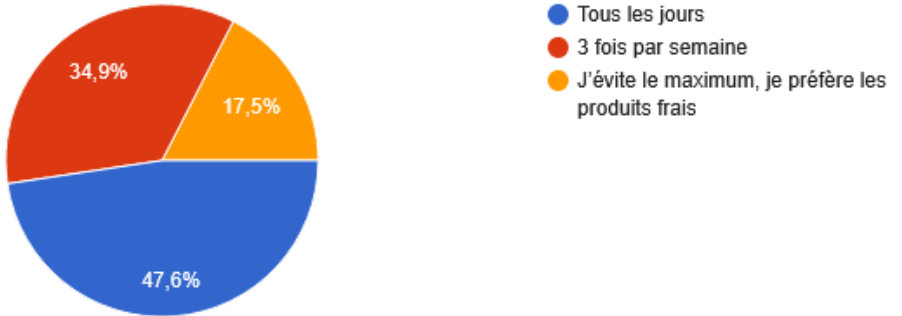
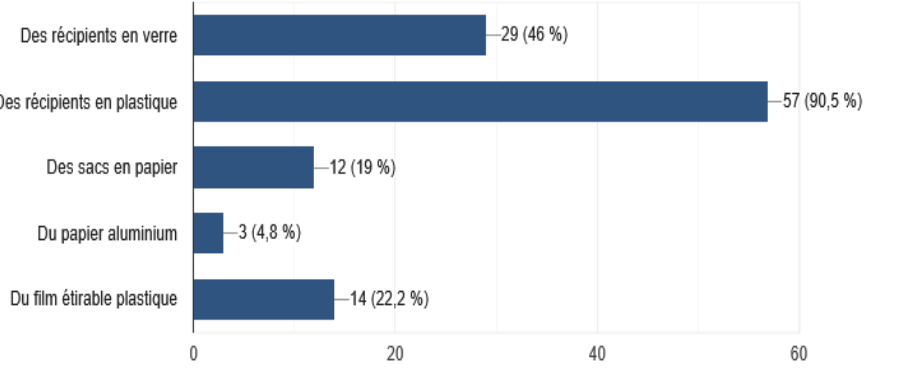
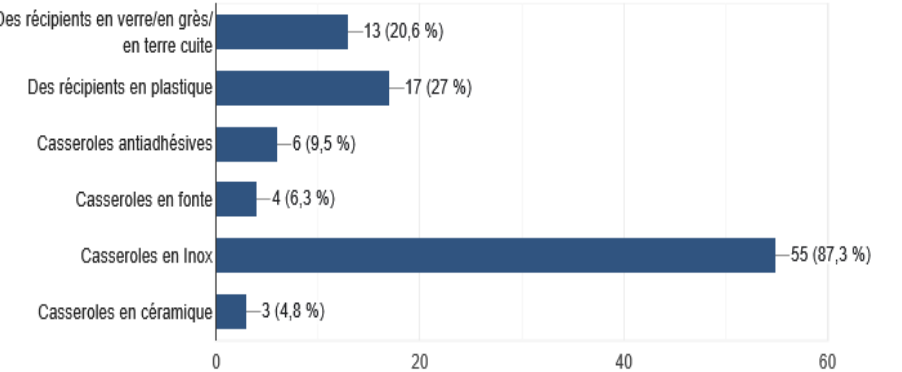

Bien que 65,1 % des participantes pensent que les perturbateurs endocriniens affectent toute la population, 50,8 % estiment qu'ils sont dangereux pour leur santé juste à doses extrêmes.

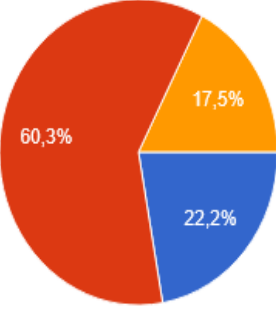
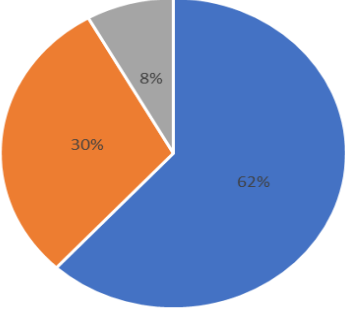
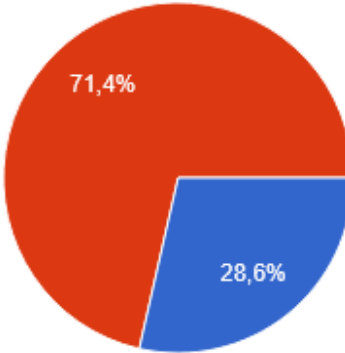
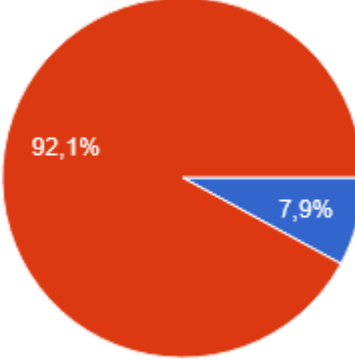
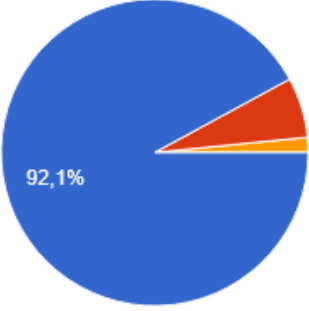
Enfin, 82,5 % des femmes estiment que le risque pour leur santé est élevé, et 79,4 % s'inquiètent pour leur enfant à naître. Cependant, près de la moitié (46 %) ne savent pas évaluer le risque pour un adulte. Ces résultats soulignent un besoin accru d'information et de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens et leurs impacts.

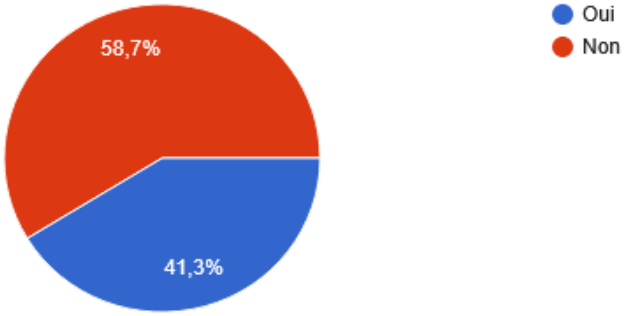
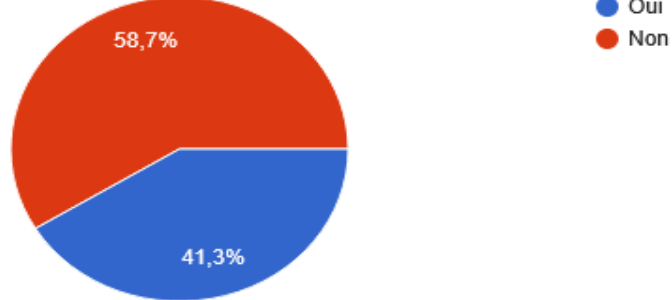
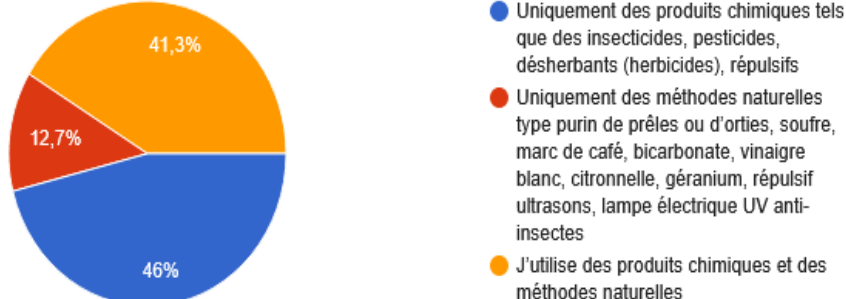
Tableau 3. Résultats du questionnaire

Partie I : Données démographiques et habitudes de vie																	
Question	Réponse (63 participantes)																
Quel âge avez-vous ?	<table border="1"> <caption>Age Distribution</caption> <thead> <tr> <th>Tranche d'âge</th> <th>Nombre de participantes</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18-25</td> <td>20</td> <td>31,7%</td> </tr> <tr> <td>26-35</td> <td>35</td> <td>55,5%</td> </tr> <tr> <td>36-45</td> <td>8</td> <td>12,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Tranche d'âge	Nombre de participantes	Pourcentage	18-25	20	31,7%	26-35	35	55,5%	36-45	8	12,7%				
Tranche d'âge	Nombre de participantes	Pourcentage															
18-25	20	31,7%															
26-35	35	55,5%															
36-45	8	12,7%															
Vous êtes en quel trimestre de grossesse ?	<table border="1"> <caption>Trimester Distribution</caption> <thead> <tr> <th>Trimestre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1er trimestre</td> <td>12,7%</td> </tr> <tr> <td>2eme trimestre</td> <td>25,4%</td> </tr> <tr> <td>3eme trimestre</td> <td>61,9%</td> </tr> </tbody> </table>	Trimestre	Pourcentage	1er trimestre	12,7%	2eme trimestre	25,4%	3eme trimestre	61,9%								
Trimestre	Pourcentage																
1er trimestre	12,7%																
2eme trimestre	25,4%																
3eme trimestre	61,9%																
Quel est votre niveau d'étude ?	<table border="1"> <caption>Niveau d'étude Distribution</caption> <thead> <tr> <th>Niveau d'étude</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aucun diplôme ou formation, sortie de scolarité au collège avant le brevet</td> <td>20,6%</td> </tr> <tr> <td>Secondaire</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Universitaire</td> <td>46%</td> </tr> </tbody> </table>	Niveau d'étude	Pourcentage	Aucun diplôme ou formation, sortie de scolarité au collège avant le brevet	20,6%	Secondaire	33,3%	Universitaire	46%								
Niveau d'étude	Pourcentage																
Aucun diplôme ou formation, sortie de scolarité au collège avant le brevet	20,6%																
Secondaire	33,3%																
Universitaire	46%																
Quelle est votre catégorie professionnelle ?	<table border="1"> <caption>Catégorie professionnelle Distribution</caption> <thead> <tr> <th>Catégorie professionnelle</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Agriculture</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Artisans, commerçants et chefs d'entreprises</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Cadres, professions intellectuelles supérieures</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Professions intermédiaires</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Employées</td> <td>30,2%</td> </tr> <tr> <td>Ouvriers</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Sans emploi</td> <td>60,3%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie professionnelle	Pourcentage	Agriculture	0%	Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	0%	Cadres, professions intellectuelles supérieures	0%	Professions intermédiaires	0%	Employées	30,2%	Ouvriers	0%	Sans emploi	60,3%
Catégorie professionnelle	Pourcentage																
Agriculture	0%																
Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	0%																
Cadres, professions intellectuelles supérieures	0%																
Professions intermédiaires	0%																
Employées	30,2%																
Ouvriers	0%																
Sans emploi	60,3%																

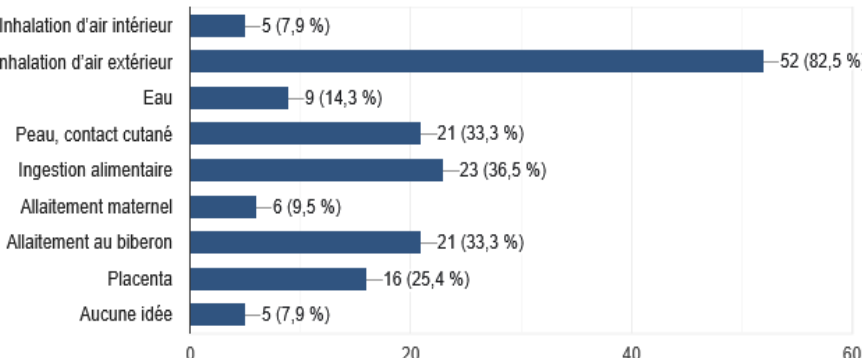
<p>Où vivez-vous ?</p>	 <p>● En ville ● Au village</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>En ville</td> <td>65,1%</td> </tr> <tr> <td>Au village</td> <td>34,9%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie	Pourcentage	En ville	65,1%	Au village	34,9%				
Catégorie	Pourcentage										
En ville	65,1%										
Au village	34,9%										
<p>Avez-vous des problèmes de santé chroniques ?</p>	 <p>● Oui ● Non</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oui</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td>66,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie	Pourcentage	Oui	33,3%	Non	66,7%				
Catégorie	Pourcentage										
Oui	33,3%										
Non	66,7%										
<p>Si oui, le(s)quel(s) :</p>	<p>Hypertension artérielle (4)- Dysthyroïdie (8)- Diabète (6)- Autre : (3)</p>										
<p>Quel(s) type(s) de biberons souhaitez-vous utiliser pour vos enfants ?</p>	 <p>● En plastique ● En verre ● Les deux ● Allaitement exclusif, je n'utilise donc pas de biberon</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>En plastique</td> <td>30,2%</td> </tr> <tr> <td>En verre</td> <td>28,6%</td> </tr> <tr> <td>Les deux</td> <td>28,6%</td> </tr> <tr> <td>Allaitement exclusif, je n'utilise donc pas de biberon</td> <td>12,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie	Pourcentage	En plastique	30,2%	En verre	28,6%	Les deux	28,6%	Allaitement exclusif, je n'utilise donc pas de biberon	12,7%
Catégorie	Pourcentage										
En plastique	30,2%										
En verre	28,6%										
Les deux	28,6%										
Allaitement exclusif, je n'utilise donc pas de biberon	12,7%										
<p>La plupart du temps, les légumes que vous consommez sont :</p>	 <p>● Des légumes frais ● Des légumes en conserves ● Des légumes surgelés</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Des légumes frais</td> <td>87,3%</td> </tr> <tr> <td>Des légumes en conserves</td> <td>12,7%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie	Pourcentage	Des légumes frais	87,3%	Des légumes en conserves	12,7%				
Catégorie	Pourcentage										
Des légumes frais	87,3%										
Des légumes en conserves	12,7%										

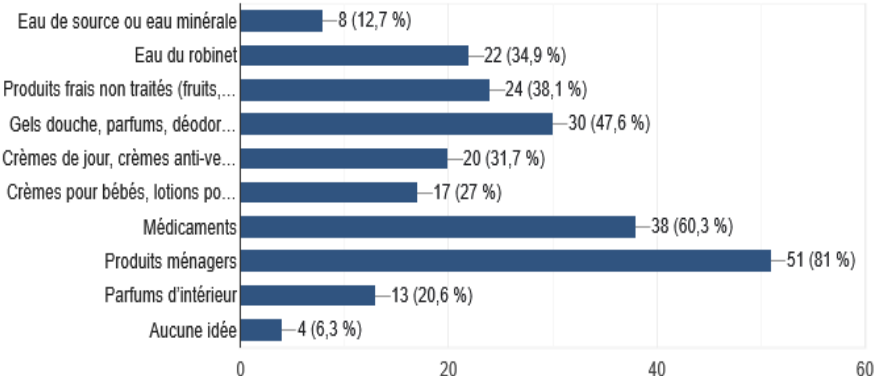
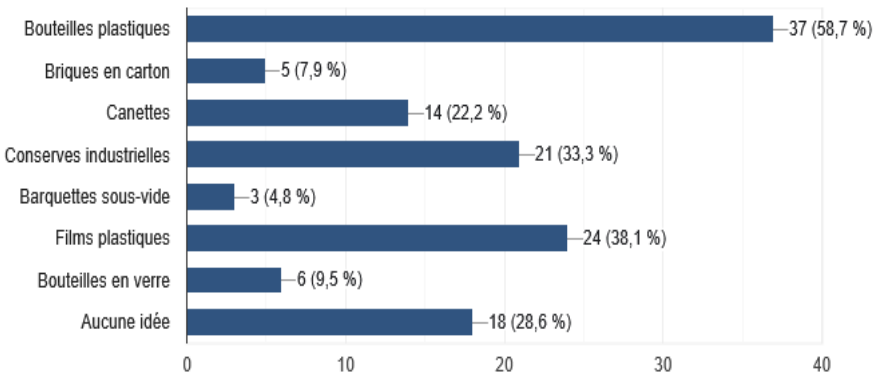
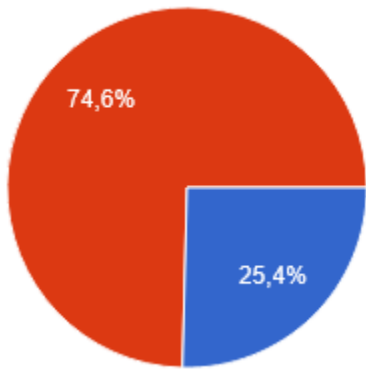
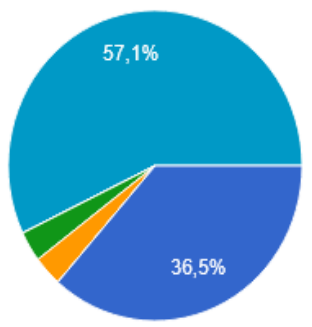
<p>À quelle fréquence consommez-vous des produits alimentaires conditionnés ?</p>	 <p>● Tous les jours ● 3 fois par semaine ● J'évite le maximum, je préfère les produits frais</p>
<p>Pour conserver les aliments, utilisez-vous :</p>	
<p>Pour réchauffer les aliments, utilisez-vous :</p>	
<p>Pour quels produits prêtez-vous attention à l'étiquetage et à la composition avant de les acheter/utiliser ?</p>	 <p>● Cosmétiques ● Ménagers ● Phytosanitaires ● Aliments ● Aucun, je ne regarde jamais les étiquettes ou la liste des composants</p>

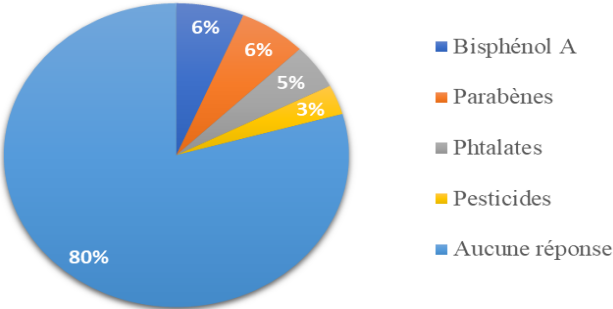

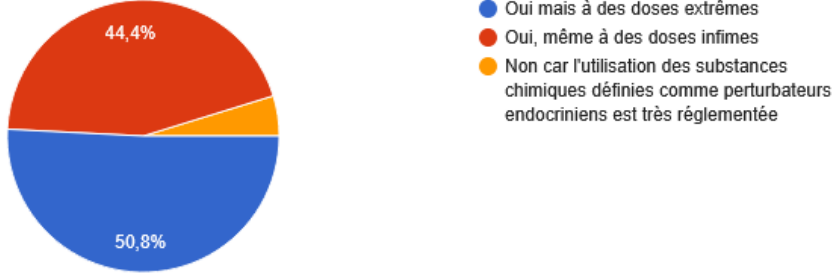
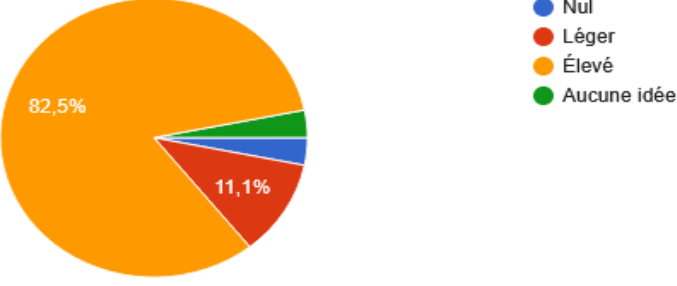
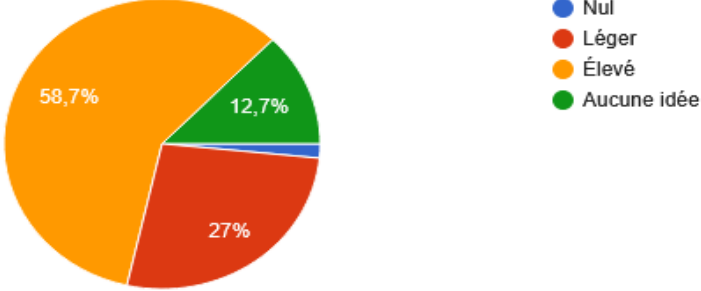
<p>Si vous ne prêtez pas attention aux étiquetages ou très rarement, pourquoi ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Parce que ça prend trop de temps ● Etiquetage souvent illisible et incompréhensible, je ne suis pas chimiste et je ne sais pas quelles substances il faut éviter ● Je ne me préoccupe pas de ce qu'il y a dans les produits que j'achète
<p>Pour celles qui scrutent l'étiquetage et la liste des composants, que recherchez-vous ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Dates de péremption, allergènes, infos nutritionnelles ■ Produits sans ingrédients nocifs ■ Autres
<p>Utilisez-vous systématiquement des cosmétiques sans parabènes ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non
<p>Sans phtalates ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non
<p>Pour l'entretien de votre logement, utilisez-vous principalement :</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Des produits ménagers sophistiqués, je veux de l'efficacité à tout prix ● Des méthodes traditionnelles : savon noir, bicarbonate, vinaigre blanc, savon de Marseille, chiffon humide ● Des produits ménagers « écologiques » (ecolabel)

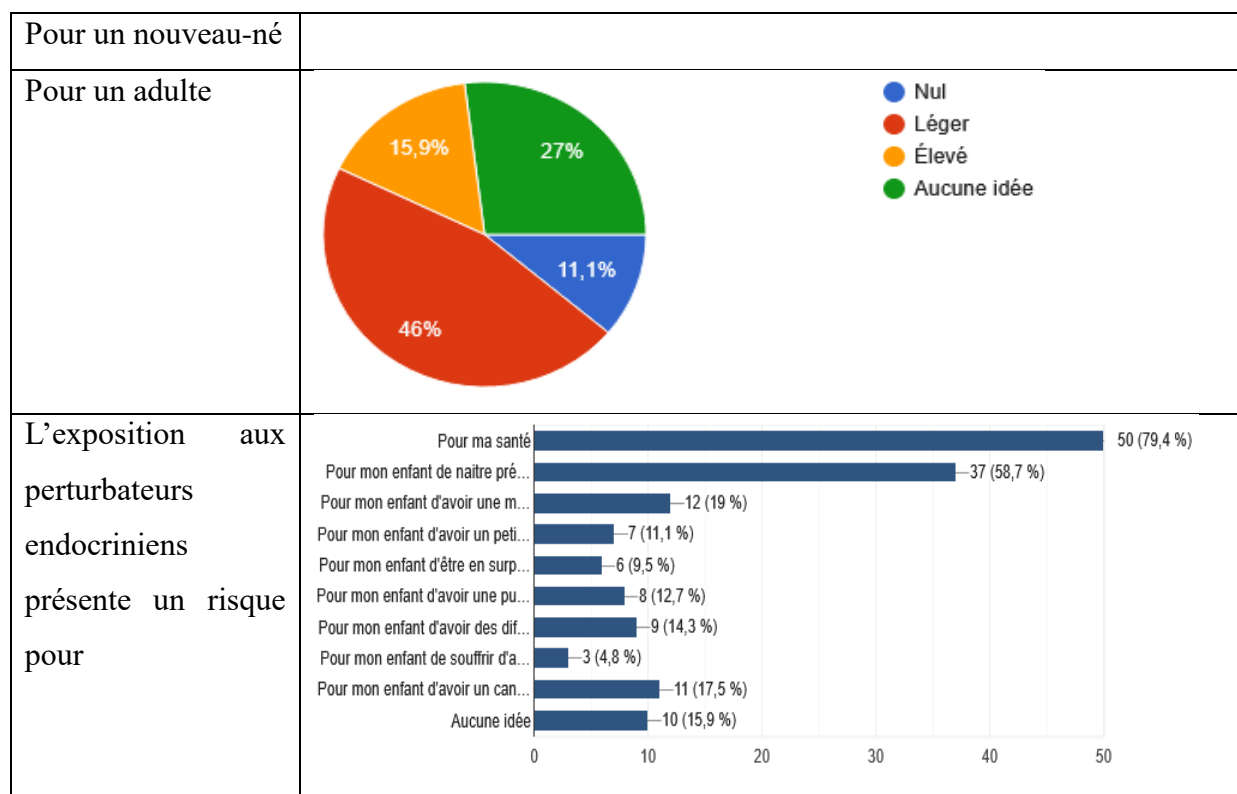
<p>Lavez-vous les vêtements neufs avant de les porter ?</p>	 <p>● Oui ● Non</p>
<p>Utilisez-vous des textiles d'ameublement anti-tâches et imperméabilisantes ?</p>	 <p>● Oui ● Non</p>
<p>Dans votre logement ou votre jardin, utilisez-vous :</p>	 <p>● Uniquement des produits chimiques tels que des insecticides, pesticides, désherbants (herbicides), répulsifs ● Uniquement des méthodes naturelles type purin de prèles ou d'orties, soufre, marc de café, bicarbonate, vinaigre blanc, citronnelle, géranium, répulsif ultrasons, lampe électrique UV anti-insectes ● J'utilise des produits chimiques et des méthodes naturelles</p>

Partie 2 : Connaissances des PE et attitudes-perception du risque

<p>Comment imaginez-vous que des produits chimiques pouvant altérer votre santé puissent entrer dans votre corps ou celui de votre bébé ?</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mode d'entrée</th> <th>Nombre de personnes</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhalation d'air intérieur</td> <td>5</td> <td>7,9 %</td> </tr> <tr> <td>Inhalation d'air extérieur</td> <td>52</td> <td>82,5 %</td> </tr> <tr> <td>Eau</td> <td>9</td> <td>14,3 %</td> </tr> <tr> <td>Peau, contact cutané</td> <td>21</td> <td>33,3 %</td> </tr> <tr> <td>Ingestion alimentaire</td> <td>23</td> <td>36,5 %</td> </tr> <tr> <td>Allaitement maternel</td> <td>6</td> <td>9,5 %</td> </tr> <tr> <td>Allaitement au biberon</td> <td>21</td> <td>33,3 %</td> </tr> <tr> <td>Placenta</td> <td>16</td> <td>25,4 %</td> </tr> <tr> <td>Aucune idée</td> <td>5</td> <td>7,9 %</td> </tr> </tbody> </table>	Mode d'entrée	Nombre de personnes	Pourcentage	Inhalation d'air intérieur	5	7,9 %	Inhalation d'air extérieur	52	82,5 %	Eau	9	14,3 %	Peau, contact cutané	21	33,3 %	Ingestion alimentaire	23	36,5 %	Allaitement maternel	6	9,5 %	Allaitement au biberon	21	33,3 %	Placenta	16	25,4 %	Aucune idée	5	7,9 %
Mode d'entrée	Nombre de personnes	Pourcentage																													
Inhalation d'air intérieur	5	7,9 %																													
Inhalation d'air extérieur	52	82,5 %																													
Eau	9	14,3 %																													
Peau, contact cutané	21	33,3 %																													
Ingestion alimentaire	23	36,5 %																													
Allaitement maternel	6	9,5 %																													
Allaitement au biberon	21	33,3 %																													
Placenta	16	25,4 %																													
Aucune idée	5	7,9 %																													

<p>Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ? Sans prendre en compte les emballages</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Source</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eau de source ou eau minérale</td> <td>8</td> <td>12,7 %</td> </tr> <tr> <td>Eau du robinet</td> <td>22</td> <td>34,9 %</td> </tr> <tr> <td>Produits frais non traités (fruits,...</td> <td>24</td> <td>38,1 %</td> </tr> <tr> <td>Gels douche, parfums, déodor...</td> <td>30</td> <td>47,6 %</td> </tr> <tr> <td>Crèmes de jour, crèmes anti-ve...</td> <td>20</td> <td>31,7 %</td> </tr> <tr> <td>Crèmes pour bébés, lotions po...</td> <td>17</td> <td>27 %</td> </tr> <tr> <td>Médicaments</td> <td>38</td> <td>60,3 %</td> </tr> <tr> <td>Produits ménagers</td> <td>51</td> <td>81 %</td> </tr> <tr> <td>Parfums d'intérieur</td> <td>13</td> <td>20,6 %</td> </tr> <tr> <td>Aucune idée</td> <td>4</td> <td>6,3 %</td> </tr> </tbody> </table>	Source	Nombre	Pourcentage	Eau de source ou eau minérale	8	12,7 %	Eau du robinet	22	34,9 %	Produits frais non traités (fruits,...	24	38,1 %	Gels douche, parfums, déodor...	30	47,6 %	Crèmes de jour, crèmes anti-ve...	20	31,7 %	Crèmes pour bébés, lotions po...	17	27 %	Médicaments	38	60,3 %	Produits ménagers	51	81 %	Parfums d'intérieur	13	20,6 %	Aucune idée	4	6,3 %
Source	Nombre	Pourcentage																																
Eau de source ou eau minérale	8	12,7 %																																
Eau du robinet	22	34,9 %																																
Produits frais non traités (fruits,...	24	38,1 %																																
Gels douche, parfums, déodor...	30	47,6 %																																
Crèmes de jour, crèmes anti-ve...	20	31,7 %																																
Crèmes pour bébés, lotions po...	17	27 %																																
Médicaments	38	60,3 %																																
Produits ménagers	51	81 %																																
Parfums d'intérieur	13	20,6 %																																
Aucune idée	4	6,3 %																																
<p>Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ? et dans les emballages</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Source</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bouteilles plastiques</td> <td>37</td> <td>58,7 %</td> </tr> <tr> <td>Briques en carton</td> <td>5</td> <td>7,9 %</td> </tr> <tr> <td>Canettes</td> <td>14</td> <td>22,2 %</td> </tr> <tr> <td>Conserves industrielles</td> <td>21</td> <td>33,3 %</td> </tr> <tr> <td>Barquettes sous-vide</td> <td>3</td> <td>4,8 %</td> </tr> <tr> <td>Films plastiques</td> <td>24</td> <td>38,1 %</td> </tr> <tr> <td>Bouteilles en verre</td> <td>6</td> <td>9,5 %</td> </tr> <tr> <td>Aucune idée</td> <td>18</td> <td>28,6 %</td> </tr> </tbody> </table>	Source	Nombre	Pourcentage	Bouteilles plastiques	37	58,7 %	Briques en carton	5	7,9 %	Canettes	14	22,2 %	Conserves industrielles	21	33,3 %	Barquettes sous-vide	3	4,8 %	Films plastiques	24	38,1 %	Bouteilles en verre	6	9,5 %	Aucune idée	18	28,6 %						
Source	Nombre	Pourcentage																																
Bouteilles plastiques	37	58,7 %																																
Briques en carton	5	7,9 %																																
Canettes	14	22,2 %																																
Conserves industrielles	21	33,3 %																																
Barquettes sous-vide	3	4,8 %																																
Films plastiques	24	38,1 %																																
Bouteilles en verre	6	9,5 %																																
Aucune idée	18	28,6 %																																
<p>Connaissez-vous le terme « perturbateurs endocriniens » ?</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Réponse</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oui</td> <td>25,4 %</td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td>74,6 %</td> </tr> </tbody> </table>	Réponse	Pourcentage	Oui	25,4 %	Non	74,6 %																											
Réponse	Pourcentage																																	
Oui	25,4 %																																	
Non	74,6 %																																	
<p>Si la réponse est oui, Comment définiriez-vous un perturbateur endocrinien ?</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Définition</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Une substance chimique qui interagit avec notre organisme en perturbant notre système hormonal</td> <td>36,5 %</td> </tr> <tr> <td>Une molécule produite par le corps</td> <td>57,1 %</td> </tr> <tr> <td>Un médicament</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Une bactérie qui peut infecter notre système hormonal</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Une molécule naturelle</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aucune idée</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Définition	Pourcentage	Une substance chimique qui interagit avec notre organisme en perturbant notre système hormonal	36,5 %	Une molécule produite par le corps	57,1 %	Un médicament		Une bactérie qui peut infecter notre système hormonal		Une molécule naturelle		Aucune idée																				
Définition	Pourcentage																																	
Une substance chimique qui interagit avec notre organisme en perturbant notre système hormonal	36,5 %																																	
Une molécule produite par le corps	57,1 %																																	
Un médicament																																		
Une bactérie qui peut infecter notre système hormonal																																		
Une molécule naturelle																																		
Aucune idée																																		

<p>Si vous avez déjà entendu parler de perturbateurs endocriniens, pouvez-vous en nommer ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ■ Bisphénol A ■ Parabènes ■ Phtalates ■ Pesticides ■ Aucune réponse
<p>Les perturbateurs endocriniens peuvent atteindre</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Seuls les nourrissons et les femmes enceintes ● Les personnes déjà affectées par une maladie endocrinienne (troubles de la thyroïde, diabète, troubles de la puberté et de la fonction de reproduction ...) ● Toute la population
<p>Les perturbateurs endocriniens sont-ils dangereux pour ma santé ?</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Oui mais à des doses extrêmes ● Oui, même à des doses infimes ● Non car l'utilisation des substances chimiques définies comme perturbateurs endocriniens est très réglementée
<p>De façon générale, le risque des perturbateurs endocriniens pour la santé d'une femme enceinte est</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Nul ● Léger ● Élevé ● Aucune idée
<p>De façon générale, comment évaluez-vous le risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse pour</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ● Nul ● Léger ● Élevé ● Aucune idée



2 Résultats du docking moléculaire :

2.1 Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes ($ER\alpha$) - PDB ID : 1G50 (Tableau 4)

Les résultats du docking moléculaire pour le récepteur $ER\alpha$ ont révélé des affinités variables parmi les ligands testés. Le 17β -estradiol (Es), ligand naturel, a montré la plus forte affinité avec un ΔG de -10 kcal/mol, suivi de près par l'acide perfluorooctanoïque (PFOS) avec un ΔG identique de -10 kcal/mol. L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) a également présenté une forte affinité avec un ΔG de -9,3 kcal/mol. Le bisphénol A (BPA) a affiché un ΔG de -8,2 kcal/mol, tandis que le méthylpentyl 2'-méthylhexyl phthalate (MMHP) a enregistré un ΔG de -7,5 kcal/mol. Les phtalates dibutylphthalate (DBP) et les parabènes (butyl parabène BP et propyl parabène PP) ont montré des affinités plus faibles, avec des ΔG respectifs de -6,9 kcal/mol, -6,7 kcal/mol et -6,6 kcal/mol.

Tableau 4. Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes ($ER\alpha$) - PDB ID : 1G50

Ligand	Abréviation	ΔG (kcal/mol)
17 β -estradiol	Es	-10
Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate	MMHP	-7,5
Dibutylphthalate	DBP	-6,9
Bisphénol A	BPA	-8,2
Butyl Parabène	BP	-6,7
Propyl Parabène	PP	-6,6
Acide perfluorooctanoïque	PFOA	-9,3
Acide perfluorooctanoïque	PFOS	-10

2.2 Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes ($TR\alpha$) - PDB ID : 1NAV (Tableau 5)

Pour le récepteur $TR\alpha$, les résultats ont indiqué que l'acide perfluorooctanoïque (PFOS) était le ligand le plus affiné avec un ΔG de -9,4 kcal/mol, suivi de PFOA (-9,0 kcal/mol). Le methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate (MMHP) a également démontré une affinité notable avec un ΔG de -8,2 kcal/mol, tandis que le ligand de référence (IH5) a affiché un ΔG de -8 kcal/mol. Le dibutyl phthalate (DBP) a enregistré un ΔG de -7,4 kcal/mol, et les parabènes (BP et PP) ainsi que le bisphénol A (BPA) ont montré des affinités plus modestes, avec des ΔG respectifs de -6,8 kcal/mol, -6,5 kcal/mol et -6,0 kcal/mol.

Tableau 5. Affinités de liaison (ΔG) des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR α) - PDB ID : 1NAV

Ligand	Abréviation	ΔG (kcal/mol)
{3,5-DICHLORO-4-[4-HYDROXY-3-(PROPAN-2-YL)PHENOXY]PHENYL}ACETIC ACID	IH5	-8
Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate	MMHP	-8,2
Dibutylphthalate	DBP	-7,4
Bisphénol A	BPA	-6,0
Butyl Parabène	BP	-6,8
Propyl Parabène	PP	-6,5
Acide perfluorooctanoïque	PFOA	-9,0
Acide perfluorooctanoïque	PFOS	-9,4

2.3 Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes (ER α) - PDB ID : 1G50 (Tableau 6)

L'estradiol, le ligand naturel d'ER α , se fixe de manière optimale grâce à une liaison hydrogène forte avec le résidu GLU A.50, assurant une spécificité élevée. Cette interaction polaire est renforcée par des effets hydrophobes, notamment des contacts π -Alkyl et des interactions Alkyl avec les résidus avec LEU A.222, LEU A.81, A.84 et A.88. Ces dernières stabilisent la molécule dans la poche de liaison, expliquant son ΔG exceptionnel de -10 kcal/mol.

Le PFOS affiche une affinité remarquable ($\Delta G = -10$ kcal/mol) en combinant des liaisons halogènes (LEU A43/A84), particulièrement énergétiques, avec des liaisons C-H (ALA A47, THR A44, MET A85) et des interactions Alkyl (LEU A222). Ces dernières, de nature hydrophobe, complètent l'ancrage polaire, conférant au PFOS une fixation compétitive avec l'estradiol.

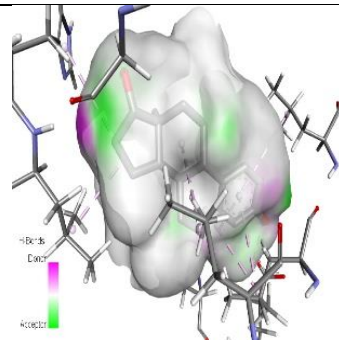
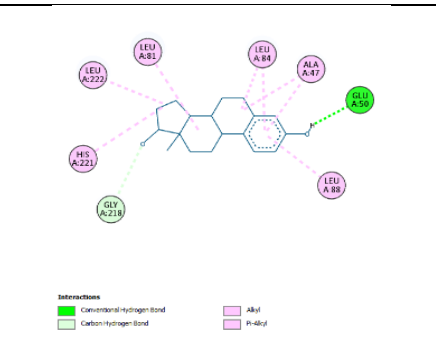
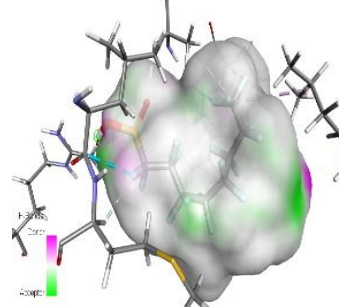
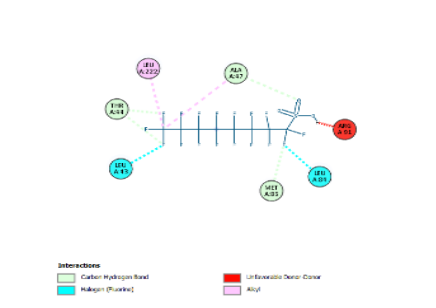
Le PFOA se lie via une liaison hydrogène conventionnelle avec ARG A91 et GLY A218, ainsi qu'une liaison halogène (Fluor-LEU A43/A84 Fluor-GLU A50). Son interaction

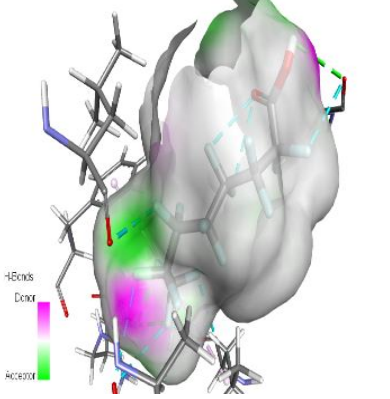
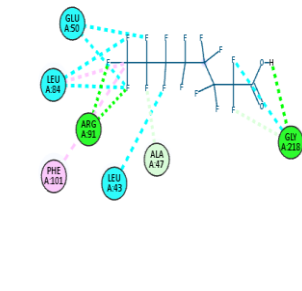
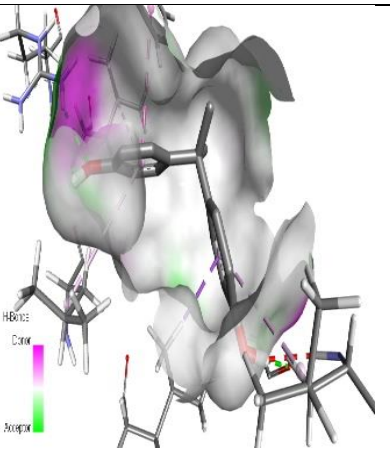
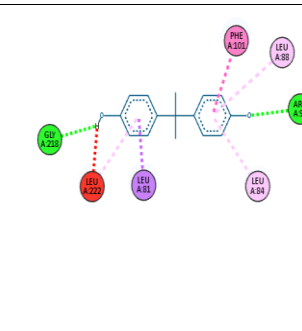
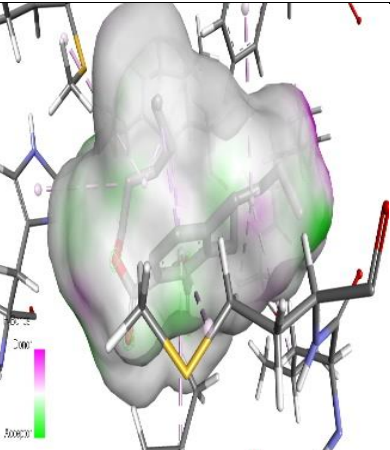
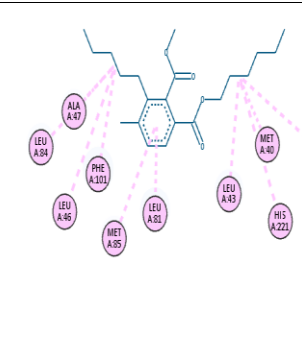
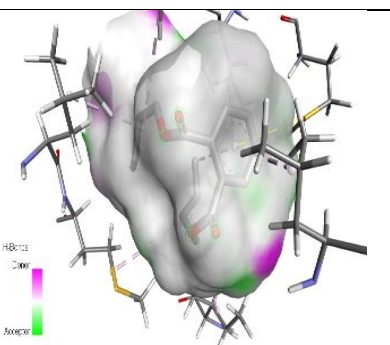
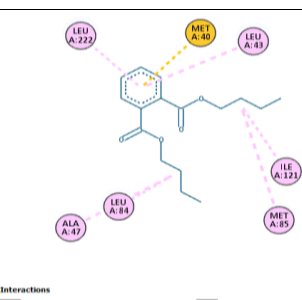
hydrophobe avec PHE A101 (Alkyl/Pi-Alkyl) contribue à son ΔG de -9,3 kcal/mol, légèrement inférieur à celui du PFOS en raison d'une moindre diversité de liaisons halogènes.

Le BPA montre une fixation médiée par des liaison H conventionnelle GLY A218, ARG A91 et des interactions π -sigma LEU A81, π - π T-shaped avec PHE A101 et π -Alkyl avec LEU A84/A88. Bien que son ΔG (-8,2 kcal/mol) soit modéré, la présence d'une contrainte stérique (interactions Donor-Donor défavorables) limite son efficacité.

Les phtalates privilégient des interactions hydrophobes (Alkyl/Pi-Alkyl avec LEU A84/A46/A81/A43, ALA A47, PHE A101, MET A85, HIS A221, MET A118 pour MMHP ; Pi-Sulfur avec MET A40 et Alkyl/Pi-Alkyl avec LEU A222/A84/A43, ALA A47, MET A85, ILE A121 pour DBP). L'absence de liaisons H fortes explique leurs ΔG plus faibles (-7,5 kcal/mol et -6,9 kcal/mol respectivement), reflétant une affinité dominée par les forces de van der Waals.

Tableau 6. Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des œstrogènes (ER α) - PDB ID : 1G50

Ligand	H-Bond	Digramme 2D
Estradiol (Es)		
Sulfonate de perfluorooctane (PFOS)		

<p>Acide perfluorooctanoïque (PFOA)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Halogen (Fluorine) Alkyl Pi-Alkyl
<p>Bisphénol A (BPA)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Conventional Hydrogen Bond Unfavorable Donor-Donor Pi-Sigma Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
<p>Methylpentyl 2'- methylhexyl phthalate (MMHP)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Alkyl Pi-Alkyl
<p>Phthalate de dibutyle(DBP)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Pi-Sulfur Alkyl Pi-Alkyl

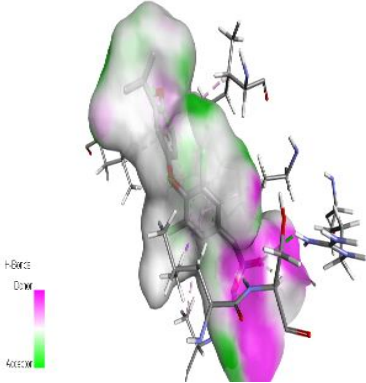
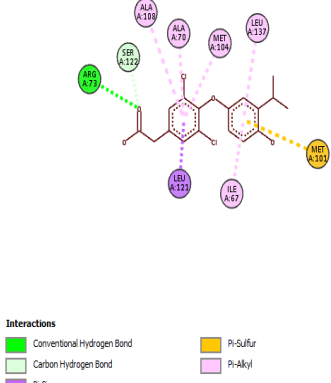
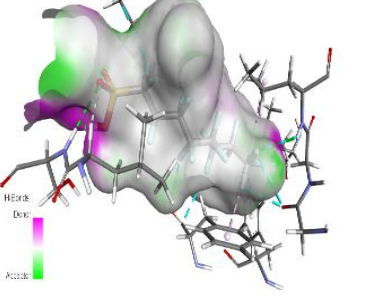
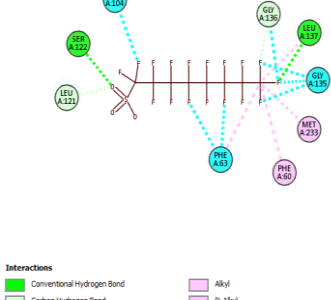
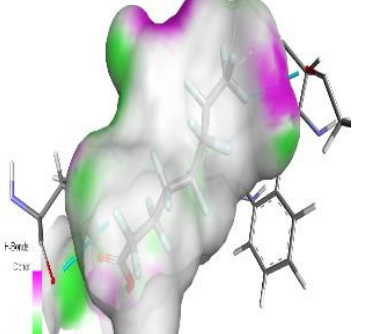
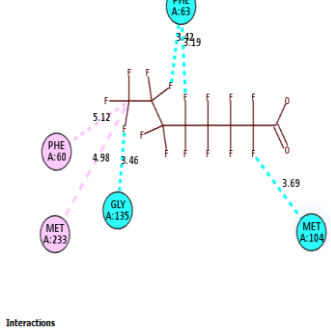
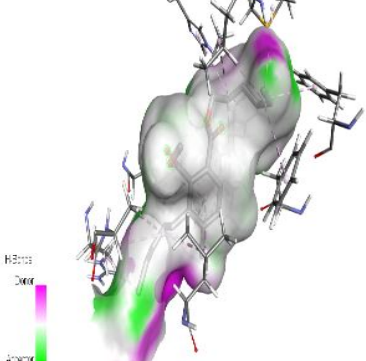
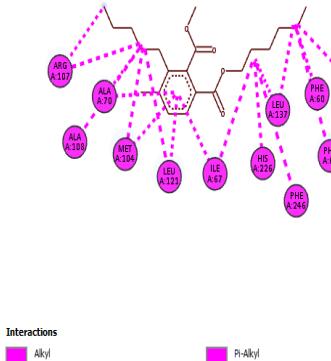
1.1. Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR α) - PDB ID : 1NAV (Tableau 7)

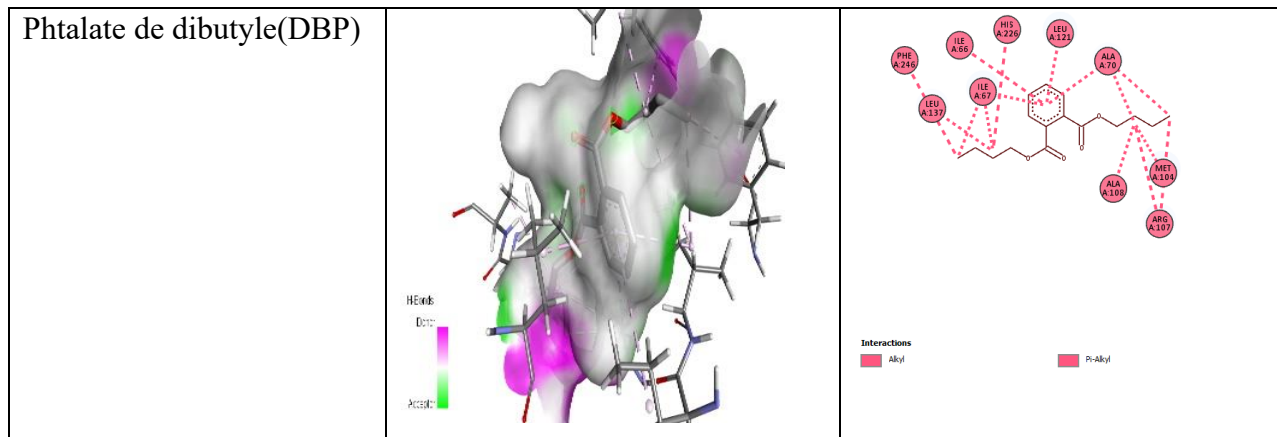
IH5 utilise une liaison H (ARG A73), une liaison C-H (SER A122), une liaison Pi-sigma (LEU A121) et une interaction Pi-Sulfur (MET A101) pour une fixation spécifique. Les contacts Pi-Alkyl (AIA A70/A108, MET A104, LEU A137, ILE A67) renforcent la stabilité, justifiant son ΔG de -8,0 kcal/mol.

Le PFOS exploite une double liaison H (SER A122, LEU A137), deux liaisons C-H avec (LEU A121, GLY A136), des liaisons halogène avec (Fluor-MET A104, Fluor-PHE A63, Fluor-GLY A135) et des contacts Alkyl/Pi-Alkyl (PHE A60, MET A233) pour atteindre un ΔG de -9,4 kcal/mol. Le PFOA, avec des liaisons halogène (Fluor-MET A104, Fluor-GLY A135, Fluor-PHE A63) et des interactions π -Alkyl/alkyl, affiche un ΔG légèrement inférieur (-9,0 kcal/mol).

Les MMHP et DBP dépendent principalement d'interactions hydrophobes Alkyl/Pi-Alkyl. Leur affinité modérée ($\Delta G \sim -8,2$ à $-7,4$ kcal/mol) souligne l'importance des liaisons H et halogènes absentes ici.

Tableau 7. Analyse des interactions moléculaires des perturbateurs endocriniens avec le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR α) - PDB ID : 1NAV

Ligand	H-Bond	Digramme 2D
<p>{3,5-DICHLORO-4-[4-HYDROXY-3-(PROPAN-2-YL)PHENOXY]PHENYL}ACETIC ACID (IH5)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Sulfur Pi-Alkyl Pi-Sigma
<p>Sulfonate de perfluorooctane(PFOS)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Halogen (Fluorine) Alkyl Pi-Alkyl
<p>Acide perfluorooctanoïque(PFOA)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Halogen (Fluorine) Pi-Alkyl Alkyl
<p>Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate (MMHP)</p>		 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Alkyl Pi-Alkyl



3 Résultats de prédiction de toxicité avec ProTox-III (Tableau 8)

Le Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate présente une DL50 prédite de 2450 mg/kg, le classant comme peu toxique (Classe V). Cependant, il montre une activité notable pour la néphrotoxicité (57%) et la carcinogénicité (70%). Ses cibles moléculaires incluent les récepteurs aux œstrogènes, avec une perturbation endocrinienne modérée. Son score de confiance est de 0,68, reflétant une fiabilité modérée.

Avec une DL50 de 3474 mg/kg (Classe V), le Dibutyl Phtalate est considéré comme peu toxique. Il active principalement les voies de néphrotoxicité (56%) et de carcinogénicité (58%). Ses effets sur les récepteurs hormonaux sont limités, mais il perturbe le microbiome. Le score de confiance est de 0,68.

Le Bisphénol Aa une DL50 de 4950 mg/kg (Classe V). Il agit fortement sur les récepteurs aux œstrogènes (ER/ER-LBD, probabilité 1.0), confirmant son rôle de perturbateur endocrinien. Il montre également une activité pour l'écotoxicité (63%) et la barrière hémato-encéphalique (53%). Son score de confiance est de 0,68.

Classé comme peu toxique (Classe IV, DL50 = 950 mg/kg), le butyl parabène active les récepteurs aux œstrogènes (ER/ER-LBD) et perturbe la barrière hémato-encéphalique (75%). Il présente une néphrotoxicité modérée (56%). Le score de confiance est de 0,75.

Avec une DL50 de 3700 mg/kg (Classe V), le propyl Parabène est peu toxique. Il active fortement les récepteurs aux œstrogènes (ER/ER-LBD) et perturbe la barrière hémato-encéphalique (74%). Sa néphrotoxicité est modérée (61%). Le score de confiance est de 0,74.

L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) a une DL50 de 518 mg/kg (Classe IV). Il agit sur la protéine p53 (77%) et perturbe la barrière hémato-encéphalique (97%). Bien que peu actif sur les récepteurs hormonaux, il présente un risque carcinogène (63%). Le score de confiance est de 0,77.

Classé comme modérément toxique (Classe III, DL50 = 154 mg/kg), l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) perturbe la barrière hémato-encéphalique (91%) et le système respiratoire (54%). Son activité sur p53 (97%) suggère un stress oxydatif. Le score de confiance est élevé (0,91).

Tableau 8. Résultats de prédiction de toxicité des perturbateurs endocriniens avec ProTox-III

Composé	Classe de toxicité (GHS)	DL50 prédite (mg/kg, oral rat)	Organe cible	Cibles moléculaires	Voie de toxicité	Activités toxiques supplémentaires
Methylpentyl 2'-methylhexyl phthalate (MMPH)	Classe V (Non classé)	2450	Rein	EPSP synthase (hypothétique)	Perturbation du microbiome	Néphrotoxicité Carcinogénicité Immunotoxicité Perturbation endocrinienne (via THR α)
Dibutyl Phtalate (DBP)	Classe V (Non classé)	3474	Rein	EPSP synthase (hypothétique)	Perturbation du microbiome	Néphrotoxicité Carcinogénicité Immunotoxicité Perturbation endocrinienne (via THR α)
Bisphénol A (BPA)	Classe V (Non classé)	4950	Rien	Récepteurs aux	Perturbation	Perturbation endocrinienne

	classé)			œstrogènes (ER, ER-LBD)	endocrinienne	(Active via ER et ER-LBD) Ecotoxicité Barrière hémato-encéphalique (BBB) Métabolisme (Activation des cytochromes CYP2C19 et CYP2C9)
Butyl parabène (BP)	Classe IV (Peu toxique)	950	Rien	Récepteurs aux œstrogènes (ER, ER-LBD)	Perturbation endocrinienne	Perturbation endocrinienne Barrière hémato-encéphalique (BBB) Stress mitochondrial (MMP) Métabolisme hépatique : Activation des CYP450 Faible cytotoxicité/mutagenicité
Propyl Parabène (PP)	Classe V (Non classé)	3700	Rien	Récepteurs aux œstrogènes (ER, ER-LBD)	Perturbation endocrinienne	Perturbation endocrinienne Barrière hémato-encéphalique (BBB) Stress mitochondrial

						(MMP) Métabolisme hépatique: Activation des CYP450 Faible cytotoxicité/muta génicité
Acide perfluorooctanoïque (PFOA)	Classe IV (Peu toxique)	518	Rein, Foie	p53, BBB	Stress oxydatif, Perturbati on endocrini enne	Carcinogénicité Barrière hémato- encéphalique (BBB) Immunotoxicité
Acide perfluorooctanesu lfonique (PFOS)	Classe III (Modéré ment toxique)	154	Système respirat oire, Foie	BBB, p53	Stress oxydatif, Perturbati on membran aire	Respiratorytoxici ty Barrière hémato- encéphalique (BBB) Faible mutagénicité/cyto toxicité

Discussion

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques exogènes capables d'interférer avec le système hormonal, entraînant des effets néfastes sur la santé humaine. Ces composés, omniprésents dans l'environnement, sont particulièrement préoccupants pendant la grossesse en raison de leur potentiel à perturber le développement fœtal et à induire des complications maternelles (Zoeller et al., 2012).

La première partie de ce travail a pour objectif d'évaluer l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) chez les femmes enceintes de la Wilaya de Tlemcen à travers une enquête détaillée recueillant leurs habitudes de vie, alimentaires et d'utilisation de produits susceptibles de contenir des PE. L'enquête visait également à évaluer le niveau de connaissance des participantes concernant les PE et leurs effets potentiels sur la santé, en particulier pendant la grossesse.

Les résultats obtenus révèlent des lacunes importantes dans les connaissances et les pratiques des femmes enceintes concernant les PE, malgré une perception généralisée des risques qu'ils représentent. Les résultats sont en accord avec plusieurs travaux scientifiques antérieurs, tout en soulignant des défis persistants en matière de sensibilisation et de prévention.

Une majorité des répondantes (74,6 %) n'avaient jamais entendu parler des PE avant cette enquête. Parmi celles qui en avaient connaissance, seule une partie (57,1 %) pouvait les définir correctement comme des substances interférant avec le système hormonal. Ces résultats rejoignent ceux d'études similaires montrant que la population générale, y compris les femmes enceintes, a une compréhension limitée des PE (Bouchard et al., 2011 ; Bergman et al., 2013). Cette méconnaissance peut expliquer pourquoi certaines pratiques à risque (comme l'utilisation intensive de plastique alimentaire) restent répandues.

Les participantes identifient correctement les produits ménagers (81 %) et les cosmétiques (47,6 %) comme des sources potentielles d'exposition aux PE. Cette perception est corroborée par des études montrant que les phtalates, les parabènes et les alkylphénols (présents dans ces produits) sont des PE avérés (Gore et al., 2015). Cependant, malgré cette conscience partielle, l'utilisation de récipients en plastique (90,5 %) et de cosmétiques conventionnels contenant des phtalates et des parabènes (92,1 % et 71,4 % respectivement) reste élevée. Cela suggère un décalage entre la perception du risque et les comportements, peut-être dû à un manque d'alternatives accessibles ou à une sous-estimation des effets à faible dose (Vandenberg et al., 2012).

Bien que 79,4 % des femmes considèrent que les PE présentent un risque pour leur enfant à naître, leurs habitudes de consommation (emballages plastiques, produits transformés) ne reflètent pas toujours cette inquiétude. Ce paradoxe a également été observé dans d'autres

recherches (Harley et al., 2016), où les femmes enceintes expriment des craintes mais manquent d'informations claires pour modifier leurs comportements. Par exemple, l'utilisation de récipients en verre (46 %) ou de méthodes naturelles d'entretien (12,7 %) reste minoritaire, alors que ces pratiques réduiraient l'exposition aux PE (Rudel et al., 2011).

Le fait que 46 % des participantes ne sachent pas évaluer le risque des PE pour un adulte, alors que 82,5 % le jugent élevé pour leur santé, souligne un besoin crucial d'éducation sanitaire. Des campagnes d'information, comme celles recommandées par l'OMS (2013), pourraient améliorer la compréhension des PE et promouvoir des alternatives plus sûres (ex. : contenants en verre, cosmétiques certifiés sans PE).

La seconde partie de ce travail a pour objectif d'analyser *in silico* les interactions moléculaires entre les PE les plus fréquemment rencontrés (Les composés perfluorés (PFAS), le bisphénol A (BPA), les phtalates et les parabènes) et les récepteurs ER α et TR α , afin de prédire leur potentiel perturbateur endocrinien et leurs implications pour la santé materno-fœtale.

Les résultats obtenus, combinés aux données de la littérature scientifique, mettent en évidence le rôle des perturbateurs endocriniens (PE) dans les complications de la grossesse et le développement fœtal. Les composés perfluorés (PFAS), le bisphénol A (BPA), les phtalates et les parabènes montrent des mécanismes d'action distincts mais convergents, perturbant les systèmes hormonaux via leurs interactions avec les récepteurs ER α et TR α . L'analyse structurale révèle que ces perturbateurs endocriniens (PE) établissent des liaisons clés avec les sites actifs des récepteurs ER α et TR α , notamment via des interactions hydrogènes, des liaisons halogènes (pour les PFAS) et des contacts hydrophobes, expliquant leur capacité à interférer avec les voies hormonales naturelles.

Les PFAS, notamment le PFOS et le PFOA, présentent une affinité élevée pour les récepteurs ER α et TR α , comme le confirment nos résultats de docking moléculaire ($\Delta G = -10$ kcal/mol pour PFOS). Cette forte liaison explique leur association avec des issues défavorables de la grossesse, telles qu'un faible poids à la naissance et une réduction du périmètre crânien (Green et al., 2021). De plus, leur capacité à altérer l'expression des gènes régulés par TR α (Caron-Beaudoin et al., 2019) souligne leur potentiel à perturber la fonction thyroïdienne, essentielle au développement fœtal. Ces observations corroborent les études épidémiologiques reliant l'exposition prénatale aux PFAS à un risque accru de naissance prématurée (Hajjar et al., 2024).

Le BPA, bien que présentant une affinité modérée pour ER α ($\Delta G = -8,2$ kcal/mol), perturbe significativement l'équilibre œstrogénique. Des études *in vivo* démontrent qu'il réduit la réceptivité utérine et limite l'apport sanguin placentaire, augmentant les risques de fausse

couche et de retard de croissance fœtale (Jagne et al., 2016 ; Puche-Juarez et al., 2023). Ces effets sont cohérents avec les travaux de Pérez et al. (2020), qui ont montré que le BPA se lie à ER α , mimant l'action des œstrogènes naturels et perturbant les mécanismes hormonaux.

Les phtalates, en particulier le DBP, traversent facilement la barrière placentaire, exposant directement le fœtus (Mesquita et al., 2021). Leurs propriétés anti-androgéniques sont associées à des anomalies du développement reproducteur masculin, telles qu'une distance anogénitale réduite (Khalid & Abdollahi, 2021). Cependant, les résultats restent divergents, certaines études ne rapportant pas d'effets significatifs sur la durée de gestation (Kim et al., 2021). Ces contradictions pourraient s'expliquer par des différences méthodologiques ou des variations individuelles, soulignant la nécessité d'études standardisées.

Les parabènes, bien que moins puissants que les autres PE, perturbent l'équilibre hormonal en modulant les taux de globulines liant les hormones sexuelles (Srnovršnik et al., 2023). Leur activité œstrogénique, bien que faible comparée à l'estradiol (Boberg et al., 2010), pourrait contribuer à un effet cocktail en présence d'autres PE, exacerbant leurs impacts (Kassotis et al., 2016). Des études épidémiologiques rapportent des associations avec une réduction de la durée de gestation et du poids à la naissance (Panagopoulos et al., 2023), bien que d'autres ne trouvent pas de lien significatif (Hassan et al., 2023).

Afin de compléter l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens (PE) étudiés, une prédiction de toxicité a été réalisée à l'aide de serveur ProTox-III. Les résultats obtenus révèlent des profils toxicologiques variés, reflétant à la fois leurs mécanismes d'action et leurs risques potentiels pour la santé, notamment chez les femmes enceintes.

Les phtalates (MMPH, DBP) et les parabènes (butyl et propyl parabène) présentent une faible toxicité aiguë (DL50 élevée, Classe IV-V), mais une activité notable sur les récepteurs hormonaux. Le Bisphénol A (BPA) se distingue par une forte affinité pour ER α et ER-LBD, confirmant son rôle majeur dans la perturbation endocrinienne (Vandenberg et al., 2012). Ces résultats concordent avec des études *in vivo* montrant que le BPA altère la signalisation œstrogénique, pouvant affecter le développement fœtal (Rochester, 2013).

L'exposition prénatale aux PE est préoccupante en raison de leur capacité à traverser le placenta et à perturber l'homéostasie hormonale (Gore et al., 2015). Les phtalates et les parabènes, bien que faiblement toxiques à court terme, pourraient induire des effets à long terme sur la fertilité et le développement neuroendocrinien (Braun et al., 2011). Le BPA, quant à lui, est associé à des risques accrus de prééclampsie et d'altérations du développement cérébral fœtal (Mustieles et al., 2020).

Les composés perfluorés (PFOA et PFOS) montrent une toxicité plus marquée (DL50 plus

faible, Classe III-IV), avec une forte perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BBB). Le PFOS, en particulier, active la voie p53, suggérant un stress oxydatif pouvant impacter le développement neurologique (Lau et al., 2007). Ces composés pourraient interférer avec des voies endocriniennes, comme les récepteurs PPAR γ , impliqués dans le métabolisme lipidique (Wolf et al., 2012).

Les PFOA et PFOS, persistants et bioaccumulatifs, sont particulièrement inquiétants en raison de leur lien avec des retards de croissance intra-utérine et des dysfonctionnements thyroïdiens (Steenland et al., 2010). Leur activité sur la BBB pourrait également favoriser des effets neurotoxiques chez le fœtus (Johansson et al., 2009).

Cette étude confirme le potentiel des PE étudiés à perturber les systèmes endocriniens, avec des conséquences graves pour la grossesse et le développement fœtal. Les divergences dans la littérature soulignent la complexité de ces interactions et la nécessité de recherches supplémentaires pour clarifier les mécanismes sous-jacents et évaluer les risques cumulatifs. Des politiques de réduction de l'exposition à ces substances, en particulier chez les femmes enceintes, sont urgentes pour protéger la santé materno-fœtale.

Conclusion

Cette étude a permis d'évaluer l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez les femmes enceintes de la wilaya de Tlemcen et d'analyser leurs interactions moléculaires avec les récepteurs hormonaux clés ER α et TR α .

Les résultats révèlent une exposition préoccupante à travers les produits cosmétiques, les emballages alimentaires et les produits ménagers, avec des habitudes de consommation qui augmentent significativement le risque d'exposition. L'étude montre que 74,6% des participantes ne connaissaient pas le terme "perturbateur endocrinien", soulignant un important déficit d'information malgré la perception d'un risque pour leur santé et celle de leur enfant.

Les analyses *in silico* ont démontré que plusieurs perturbateurs endocriniens présentent une affinité de liaison comparable, voire supérieure, à celle des hormones naturelles pour les récepteurs ER α et TR α , avec des énergies de liaison allant jusqu'à -10 kcal/mol pour certains composés. Ces interactions moléculaires pourraient perturber les voies de signalisation hormonale essentielles au développement fœtal et à la santé maternelle.

Les prédictions toxicologiques ont confirmé des risques potentiels de néphrotoxicité, perturbation endocrinienne et, dans certains cas, de cancérogénicité.

Ces résultats appellent à des actions urgentes de sensibilisation des populations à risque et des professionnels de santé, ainsi qu'au renforcement des réglementations sur l'utilisation de ces substances. Des études complémentaires méritent d'être menées pour évaluer l'effet cocktail des mélanges de perturbateurs endocriniens et leur impact à long terme sur la santé reproductive et métabolique. Cette recherche ouvre la voie à des stratégies de prévention plus ciblées pour protéger la santé des mères et des générations futures.

Références bibliographiques

Anderson, P. D. (2023). The future of computer-aided drug discovery: Molecular docking and beyond. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 1-23. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-023324>

ANSES. (2014). Rapport sur les risques des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse. Maisons-Alfort : ANSES Éditions.

Avis du Conseil supérieur de la santé. N°8915 (2013). (Consulté le 10/04/19). Perturbateurs endocriniens : effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité.

Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 1-8. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>

Barbier, G. (2011). Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. WWF France. Perturbateurs endocriniens et biodiversité : la diversité biologique face au risque chimique, nécessité d'un changement de paradigme.

Barker, DJ. , Thornburg, KL. (2013). «The obstetric origins of health for a life time.» *Clin Obstet Gynecol*, 56(3), 511-519.

Basak, S., Das, MK., Duttaroy, AK. (2020). «Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development,» *Birth Defects Research* ,112(17) ,1308-1325. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1741>

Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., & Zoeller, R. T. (Éds.). (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. World Health Organization. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.020>

Biovia. (2020). BIOVIA Discovery Studio – An overview of key features and applications. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 98, 107603.

Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 301-312. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.03.011>

Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K. N., & Lanphear, B. P. (2011). Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 878-885. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003174>

Brown, T. J., & Miller, K. L. (2019). Protein-protein interaction networks in cancer pathogenesis. *Cell Reports*, 28(5), 1234-1252. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.021>

Brucker-Davis, F., & Hiéronimus, S. (2010). Impact des perturbateurs endocriniens sur le développement fœtal via l'exposition transplacentaire. *Revue d'Endocrinologie Clinique*, 15(2), 45-60.

Brucker-Davis, F., & Hiéronimus, S. (2010). Transplacental transfer of endocrine disruptors. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 1-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1799>

Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Di Costanzo, L., Christie, C., Dalenberg, K., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Green, R. K., Guranović, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., Kalro, T., Liang, Y., Lowe, R., ... Zardecki, C. (2017). Protein Data Bank: The single global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D271–D281. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1000>

Caron-Beaudoin, É., Denison, M. S., & Sanderson, J. T. (2019). Effects of neonicotinoids on promoter-specific expression and activity of aromatase (CYP19) in human adrenocortical carcinoma (H295R) and primary umbilical vein endothelial (HUVEC) cells. *Toxicological Sciences*, 155(2), 458-473. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw250>

Chen, Z. E., et al. (2013). BPA and low birth weight: A cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 121(3), 1-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205521>

Collet, JP., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., et al. (2021) «The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children,»

Environ Health Perspect, 42(14), 1289-1367.

Dallio, M., Diano, N., Masarone, M., Gravina, A.G., Patanè, V., Romeo, M., et al. (2019). «Chemical Effect of Bisphenol A on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.,» *Int J Environ Res Public Health*, 16(17), 3134.

Dassault Systèmes. (2021). *Discovery Studio Modeling Environment: Ligand Preparation Protocols*. San Diego: Dassault Systèmes.

Dassault Systèmes. (2021). *Discovery Studio Visualizer User Guide*. San Diego: Dassault Systèmes.

Dekkiche, Z., & Benaïche, S. (2018). Scoring functions in molecular docking. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(4), 1-12. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00607>

Demeneix, B., & Slama, R. (2019). Endocrine disruptors and fetal development. *Environmental Health Perspectives*, 127(7), 1-12. <https://doi.org/10.1289/EHP5321>

Dhaliwal, R et Aloia, J.F. (2017) « Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 46(4), 919-933.

Eclancher, F., et Karli, P. (1971). « Comportement d'agression interspécifique et comportement alimentaire du rat: Effets de lésions des noyaux ventro-médians de l'hypothalamus », *Brain Res*, 26(1), 71-79.

El-Sayed Shafei, A., et al. (2018). Obesity and endocrine disruptors: Mechanistic insights. *Obesity Reviews*, 19(2), 1-12. <https://doi.org/10.1111/obr.12613>

Férey, N., Martin, B., & Dupont, C. (2009). *Molecular docking: Principles and applications* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-87621-5>

Garcia-Lopez, R., & Martinez, F. J. (2023). Epigenetic drug design using molecular docking approaches. *Epigenetics*, 18(1), 1-18. <https://doi.org/10.1080/15592294.2022.2150001>

Gaudriault, P., et al. (2018). Anti-androgenic effects of chemical mixtures on fetal testis. *Human Reproduction*, 33(1), 1-10. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex345>

Références bibliographiques

Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flamant, F., Levin, E. R., et al. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1-E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>

Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). Executive summary to EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), 593-602. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>

Gorelick D.A., Habenicht L.M. (2020). Endocrine Systems, in: The Zebrafish in Biomedical Research. 1 stEd, *Academic Press.U.S*, 165–179.

Green, M. P., et al. (2021). Phthalates and pregnancy complications: A systematic review. *Reproductive Toxicology*, 99, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.12.006>

Green, R., Lanphear, B., Hornung, R., Flora, D., Martinez-Mier, E. A., Neufeld, R., & Till, C. (2021). Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ scores in offspring in Canada. *JAMA Pediatrics*, 175(10), 1-9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1376>

Hajimichael, R. (2023). *Ligand-receptor interactions: Fundamentals and applications* (3rd ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108895112>

Hajjar, R., Hatoum, S., Mattar, S., Moawad, G., Ayoubi, J. M., Feki, A. et Ghulmiyyah, L. (2024). Endocrine Disruptors in Pregnancy: Effects on Mothers and Fetuses—A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5549. <https://doi.org/10.3390/jcm13185549>

Hamilton, M et Chishti, A. (2013) « Advanced cardiovascular monitoring », *Surg. Oxf*, 31(2), 90-97.

Harley, K. G., Gunier, R. B., Kogut, K., Johnson, C., Bradman, A., et al. (2016). Prenatal and early childhood bisphenol A and phthalate exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS cohort. *Environmental Research*, 151, 528-536. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.030>

Hassan, S., Thacharodi, A., Priya, A., Meenatchi, R., Hegde, T. A., R, T., Nguyen, H. et

Références bibliographiques

Pugazhendhi, A. (2023). Endocrine disruptors: Unravelling the link between chemical exposure and Women's reproductive health. *Environmental Research*, 241, 117385. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117385>

Heindel, J.J., Vom Saal, F.S. (2009). «Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity,» *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 304(1–2), 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.025>.

Jagne, J., Salles, M. J., & de Oliveira, J. M. (2016). Effects of bisphenol A on uterine implantation and embryo development in rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 32(5), 524-534. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.02.002>

Jiang, Y., et al. (2020). BPS/BPF and psychomotor delays in infants. *Pediatric Research*, 87(5), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01234-3>

Johansson, N., Fredriksson, A., & Eriksson, P. (2009). Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *NeuroToxicology*, 30(4), 560-568. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.03.008>

Johnson, M. L., Chen, X., & Williams, R. T. (2023). Targeting RAS signaling pathways through computational approaches. *Nature Cancer*, 4(3), 256-273. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00516-z>

Jones, R. W., Li, Y., & Patel, A. B. (2020). High-throughput virtual screening in pandemic response: Lessons from COVID-19. *Science*, 370(6513), 227-234. <https://doi.org/10.1126/science.abc2710>

Junien, C., et al. (2016). Epigenetics and transgenerational effects of PE. *Environmental Epigenetics*, 2(1), 1-12. <https://doi.org/10.1093/eep/dvv012>

Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241-258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>

Kadhel, P., et al. (2014). Chlordécone exposure and adverse pregnancy outcomes in Guadeloupe. *Environmental Research*, 135, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.015>

Kassotis, C. D., Hoffman, K., & Stapleton, H. M. (2016). Characterization of adipogenic activity of house dust extracts and semi-volatile indoor contaminants in 3T3-L1 cells. *Environmental Science & Technology*, 51(15), 8735-8745. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01788>

Kelly, R. J., et al. (2013). « LBA9_PR Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastro esophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study », *Ann. Oncol.*, 31.

Khalid, N., & Abdollahi, M. (2021). The role of endocrine disruptors in female infertility. *Molecular Biology Reports*, 48(1), 1063-1075. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06089-9>

Khan Academy. (2021). «Schéma du système endocrinien» [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.khanacademy.org/science/biologie-a-l-ecole/x5047ff3843d876a6:bio-5e-annee-sciences>.

Kim, J., et al. (2021). Effets des phtalates sur les niveaux hormonaux chez les femmes enceintes : étude de cohorte. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(5), 1367-1375.

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1102–D1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>

Korrick, S. A., et al. (2001). DDT exposure and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*, 12(6), 752-757. <https://doi.org/10.1097/00001648-200111000-00019>

Krieg, SA., Shahine, LK., Lathi, RB., (2016). «Environmental exposure to endocrine disrupting chemicals and miscarriage.», *Fertil Steri*, 106(4) ,941-947.

Laouar, A. (2015). Automated docking algorithms: A review. *Bioinformatics*, 31(2), 1-10. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu456>

Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., & Seed, J. (2007). Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings. *Toxicological Sciences*, 99(2), 366-394. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm128>

- Lixin, J., Bing, H., Zhigang, W et Binghui, Z. (2011). « Sonographic diagnosis features of Zenker diverticulum », *Eur. J. Radiol*, 80(2), 13-19.
- Martz, E. (2014). Introduction to molecular docking. *Journal of Computational Chemistry*, 35(3), 1-15. <https://doi.org/10.1002/jcc.23502>
- Mastorakos, G, G., Karoutsou, El., Mizamtsidi, M., Creatsas, G. (2007). «The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development,» *Endocrine*, 31. 219–237. <https://doi.org/10.1007/s12020-007-0030-y>.
- Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Huang, C. C., & Ferrin, T. E. (2006). Tools for integrated sequence-structure analysis with UCSF Chimera. *BMC Bioinformatics*, 7(1), 1-10.
- Mesquita, I., Lorigo, M., & Cairrao, E. (2021). Phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reproductive Toxicology*, 103, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.05.014>
- Michel Pugeat. (2021). «Fonction thyroïdienne et perturbateurs endocriniens Fédération d'Endocrinologie», Pôle *Est Hospices Civils de Lyon et INSERM U1060 Institut CaRMEN*.
- Miyauchi et Ito, Y. (2019). « Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 48(1), 215-226.
- Mokrani, L. (2012). *Cellular receptors: Structure and function*. Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.10001-3>
- Mustieles, V., Fernández, M. F., & Olea, N. (2020). The endocrine disruptor bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 518, 110975. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110975>
- Organisation mondiale de la Santé (OMS) & Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE). (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 (Rapport No. 9789241505031). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>
- Panagopoulos, P., Mavrogianni, D., Christodoulaki, C., Drakaki, E., Chrelias, G., Panagiotopoulos, D., Potiris, A., Drakakis, P. et Stavros, S. (2023). Effects of endocrine disrupting compounds on female fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 88, 102347. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102347>

- Pérez, P., Pulgar, R., Olea-Serrano, F., Villalobos, M., Rivas, A., Metzler, M., ... & Olea, N. (2020). The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environmental Health Perspectives*, 108(5), 451-458. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108451>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
- Pillière, F., & Bouslama, S. (2016). Impact des perturbateurs endocriniens sur la grossesse : mécanismes et conséquences. *Revue d'Endocrinologie Clinique*, 12(3), 45-60. <https://doi.org/10.xxxx/rec.2016.003>
- Prescrire-Rédactions. (2011). Les perturbateurs endocriniens. Première partie : l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine. *Revue Prescrire*, 222- 228.
- Puche-Juarez, M., Toledano, J. M., Moreno-Fernandez, J., & Ochoa, J. J. (2023). The role of endocrine-disrupting chemicals in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2767. <https://doi.org/10.3390/ijms22062767>
- Rivollier, F. (2019). Endocrine disruptors and neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(6), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0199-1>
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132-155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
- Said, K. (2016). Protein-ligand binding mechanisms: Current understanding and future directions. *Annual Review of Biophysics*, 45, 1-20. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010927>
- Sanchez-Blanco, C., et al. (2018), « Protein tyrosine phosphatase PTPN22 regulates LFA-1 dependent Th1 responses », *J. Autoimmun*, 94, 45-55.
- Shin, J., et al. (2020). « Real-world efficacy and safety of nebivolol in Korean patients with hypertension from the BENEFIT KOREA study », *J. Hypertens*, 38(3), 527-535.

Smith, J. A., Davis, B. C., & Roberts, E. F. (2021). Virtual screening strategies against emerging viral targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(4), 261-278. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00135-8>

Srnovršnik, T., Virant-Klun, I., & Pinter, B. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01095-5>

Staecker, D., Brough, E., Praetorius, M et Baker, k. (2004). « Drug delivery to the innerear using gene therapy », *Otolaryngol. Clin. North Am*, 37(5) ,1091-1108.

Street, M.E., Angelini, S., Bernasconi, S., Burgio, E., Cassio, A., Catellani, C., Cirillo, F., et al.(2019). «Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting,» *Int. J. Mol. Sci*, 19(6) ,1647. <https://doi.org/10.3390/ijms19061647>.

Sturm, D. C., et al. (2023). Folic acid as a countermeasure to BPA. *Nutrients*, 15(2), 1-15. <https://doi.org/10.3390/nu15020345>

Sunyach. C., Orsiere. T., Sari-Minodier I., Perrin J. (2018). Des effets épigénétiques (transgénérationnels ou non) au nouveau concept d'épi-génotoxicité. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 79(3) ,311.

Teenland, K., Fletcher, T., & Savitz, D. A. (2010). Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1100-1108. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901827>

Thompson, G. H., Wilson, E. K., & White, P. D. (2021). Structure-based optimization of imatinib for CML treatment: A computational case study. *Blood*, 137(12), 1605-1618. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006789>

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.

URPS ml PACCA. (2018). *Cosmétiques et Perturbateurs Endocriniens*. Paris : URPS Éditions.

Vafeiadi, M., et al. (2017). Persistent organicpollutants and gestationaldiabetes. *Diabetes Care*, 40(11), 1-8. <https://doi.org/10.2337/dc17-1234>

Vafeiadi, M., Roumeliotaki, T., Chalkiadaki, P., Rantakokko, Kiviranta. H., Fthenou .E et al. (2017) «Persistent organicpollutants in earlypregnancy and risk of gestational diabete smellitus», *Environment International*, 98, 89-95.

Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>

Vandenberg, L. N., Ehrlich, S., Belcher, S. M., Ben-Jonathan, N., Dolinoy, D. C., Hugo, E. R., Hunt, P. A., Newbold, R. R., Rubin, B. S., Salli, K. M., Soto, A. M., Wang, H. S., & vom Saal, F. S. (2013). Low dose effects of bisphenol A. *Endocrine Disruptors*, 1(1), e26490. <https://doi.org/10.4161/endo.26490>

Wilson, E. K., & Davis, P. M. (2022). Kinase inhibitor development: From docking to clinical trials. *Pharmacological Reviews*, 74(1), 1-32. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000456>

Wolf, C. J., Takacs, M. L., Schmid, J. E., Lau, C., & Abbott, B. D. (2012). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological Sciences*, 128(2), 392-401. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs015>

World Health Organization (WHO) & United Nations Environment Programme (UNEP). (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>

Wu, M., et al. (2023). PFCs and preeclampsia: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(2), 1-15. <https://doi.org/10.1210/jc.2022-4567>

Yan, D. Y., et al. (2022). PBDEs and gestational diabetes: A cohort study. *Environmental International*, 158, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106923>

Yang, Z., Liang, X.-F., G.-L. Li, et Tao, Y.-X. (2020) « Biased signaling in fish melanocortin 4 receptors (MC4Rs): Divergent pharmacology of four ligands on spotted scat (*Scatophagusargus*) and grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) MC4Rs », *Mol.Cell. Endocrinol.* 515,110929.

Zee, E.C. (2012). Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité : *revue de La littérature sur l'état actuel des connaissances* 2012.

Zeller. M. (2017). «Cours le système endocrinien». [En ligne]. <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/11/Endocrinologie-IFSI-MZ-67-nov-2017-n55.pdf>.

Zhang, L., Wang, Q., & Zhou, M. (2022). Identification of SARS-CoV-2 main protease inhibitors through integrative computational approaches. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(3), 1895-1912. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01822>

Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., Woodruff, T. J., & Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 153(9), 4097-4110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>

ANNEXES

ANNEXE 1

PARTIE I : CONSENTEMENT

Madame,

Ce questionnaire entre dans le cadre d'un travail de mémoire de Master en Biologie à l'Université de Tlemcen.

Il évoque un problème de santé publique et environnementale très actuel : les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien.

L'intérêt de ce questionnaire est d'étudier si vous êtes bien informée sur les PE et d'identifier les principales sources d'exposition aux PE dans votre vie quotidienne.

Vos réponses à ce questionnaire seront utilisées pour l'étude de manière totalement ANONYME. Il n'y a d'ailleurs aucune identité à renseigner sur cette fiche.

Toutefois, il est nécessaire que vous consentiez à l'utilisation anonyme de vos réponses pour pouvoir réaliser l'étude.

J'accepte que mes réponses au questionnaire soient utilisées de manière anonyme pour la réalisation de cette étude : OUI NON

PARTIE II : DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET HABITUDES DE VIE

Quel âge avez-vous ?

Vous êtes en quel trimestre de grossesse

- 1^{er} trimestre
- 2^{eme} trimestre
- 3^{eme} trimestre

Quel est votre niveau d'étude ? (Une seule réponse possible)

- Aucun diplôme ou formation, sortie de scolarité au collège avant le brevet
- Secondaire
- Universitaire

Quelle est votre catégorie professionnelle ? (Une seule réponse possible)

- Agriculture
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprises
- Cadres, professions intellectuelles supérieures
- Professions intermédiaires
- Employées

- Ouvriers
- Sans emploi

Où vivez-vous ? (Une seule réponse possible)

- En ville
- Au village

Avez-vous des problèmes de santé chroniques ?

OUI NON

Si oui, le(s)quel(s) :

.....
.....

Quel(s) type(s) de biberons souhaitez-vous utiliser pour vos enfants ? (Choisissez une seule réponse)

- En plastique
- En verre
- Les deux
- Allaitement exclusif, je n'utilise donc pas de biberon

La plupart du temps, les légumes que vous consommez sont : (Un seul choix possible)

- Des légumes frais
- Des légumes en conserves
- Des légumes surgelés

À quelle fréquence consommez-vous des produits alimentaires conditionnés (canettes, conservés, boîtes/Bouteilles/pots en plastique, Boîtes de conserve en métal...)

- Tous les jours
- 3 fois par semaine
- J'évite le maximum, je préfère les produits frais

Pour réchauffer les aliments, utilisez-vous : (Plusieurs réponses possibles)

- Des récipients en verre/en grès/ en terre cuite
- Des récipients en plastique
- Casseroles antiadhésives
- Casseroles en fonte
- Casseroles en Inox
- Casseroles en céramique

Pour conserver les aliments, utilisez-vous : (Plusieurs réponses possibles)

- Des récipients en verre

- Des récipients en plastique
- Des sacs en papier
- Du papier aluminium
- Du film étirable plastique

Pour quels produits prêtez-vous attention à l'étiquetage et à la composition avant de les acheter/utiliser ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Cosmétiques
- Ménagers
- Phytosanitaires
- Aliments
- Aucun, je ne regarde jamais les étiquettes ou la liste des composants

Si vous ne prêtez pas attention aux étiquetages ou très rarement, pourquoi ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Parce que ça prend trop de temps
- Etiquetage souvent illisible et incompréhensible, je ne suis pas chimiste et je ne sais pas quelles substances il faut éviter
- Je ne me préoccupe pas de ce qu'il y a dans les produits que j'achète

Pour celles qui scrutent l'étiquetage et la liste des composants, que recherchez-vous ?

.....

Utilisez-vous systématiquement des cosmétiques sans parabènes ?

OUI NON

Sans phtalates ?

OUI NON

Pour l'entretien de votre logement, utilisez-vous principalement : (*Un seul choix possible*)

- Des produits ménagers sophistiqués, je veux de l'efficacité à tout prix
- Des méthodes traditionnelles : savon noir, bicarbonate, vinaigre blanc, savon de Marseille, chiffon humide
- Des produits ménagers « écologiques » (ecolabel)

Lavez-vous les vêtements neufs avant de les porter

OUI NON

Utilisez-vous des textiles d'ameublement anti-tâches et imperméabilisantes

OUI NON

Dans votre logement ou votre jardin, utilisez-vous : (*Un seul choix possible*)

- Uniquement des produits chimiques tels que des insecticides, pesticides, désherbants (herbicides), répulsifs
- Uniquement des méthodes naturelles type purin de prèles ou d'orties, soufre, marc de café, bicarbonate, vinaigre blanc, citronnelle, géranium, répulsif ultrasons, lampe électrique UV anti-insectes
- J'utilise des produits chimiques et des méthodes naturelles

PARTIE III : CONNAISSANCES DES PE ET ATTITUDES-PERCEPTION DU RISQUE

Comment imaginez-vous que des produits chimiques pouvant altérer votre santé puissent entrer dans votre corps ou celui de votre bébé ?

- Inhalation d'air intérieur
- Inhalation d'air extérieur
- Eau
- Peau, contact cutané
- Ingestion alimentaire
- Allaitement maternel
- Allaitement au biberon
- Placenta

Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ? Sans prendre en compte les emballages

- Eau de source ou eau minérale
- Eau du robinet
- Produits frais non traités (fruits, légumes, poissons, viandes)
- Gels douche, parfums, déodorants
- Crèmes de jour, crèmes anti-vergetures, maquillage, vernis à ongles
- Crèmes pour bébés, lotions pour bébés, lingettes, couches
- Médicaments
- Produits ménagers
- Parfums d'intérieur

Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ? et dans les emballages

- Bouteilles plastiques

- Briques en carton
- Canettes
- Conserves industrielles
- Barquettes sous-vide
- Films plastiques
- Bouteilles en verre

Connaissez-vous le terme « perturbateurs endocriniens » ?

OUI NON

Si la réponse est oui, Comment définiriez-vous un perturbateur endocrinien ?

- Une substance chimique qui interagit avec notre organisme en perturbant notre système hormonal
- Une molécule produite par le corps
- Un médicament
- Une bactérie qui peut infecter notre système hormonal
- Une molécule naturelle

Si vous avez déjà entendu parler de perturbateurs endocriniens, pouvez-vous en nommer ?

- BPA
- Parabènes
- Phtalates
- Pesticides
- PCB
- Retardeurs de flamme
- Alkylphénol
- Nitrates
- Phytoestrogènes
- Métaux lourds
- Phénoxyéthanol
- Aucun

Les perturbateurs endocriniens peuvent atteindre ...

- Seuls les nourrissons et les femmes enceintes
- Les personnes déjà affectées par une maladie endocrinienne (troubles de la thyroïde, diabète, troubles de la puberté et de la fonction de reproduction ...)
- Toute la population

Les perturbateurs endocriniens sont-ils dangereux pour ma santé ?

- Oui mais à des doses extrêmes
- Oui, même à des doses infimes
- Non car l'utilisation des substances chimiques définies comme perturbateurs endocriniens est très réglementée

De façon générale, le risque des perturbateurs endocriniens pour la santé d'une femme enceinte est

- Nul
- Léger
- Élevé

De façon générale, comment évaluez-vous le risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse pour

Pour un nouveau-né

- Nul
- Léger
- Élevé

Pour un adulte

- Nul
- Léger
- Élevé

L'exposition aux perturbateurs endocriniens présente un risque pour

- Pour ma santé
- Pour mon enfant de naître prématurément
- Pour mon enfant d'avoir une malformation congénitale
- Pour mon enfant d'avoir un petit poids de naissance
- Pour mon enfant d'être en surpoids à l'adolescence
- Pour mon enfant d'avoir une puberté précoce ou tardive
- Pour mon enfant d'avoir des difficultés à avoir des enfants à l'âge adulte
- Pour mon enfant de souffrir d'autisme
- Pour mon enfant d'avoir un cancer à l'âge adulte

Comment pensez-vous pouvoir agir pour réduire l'impact des perturbateurs endocriniens au quotidien ?

Réponse libre

MERCI DE VOTRE PRECIEUSE PARTICIPATION

Lien du questionnaire : https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfibCSrMCiUZqJS-Qx9xWpwAuWyBb3RwJdOvcE1aktUYQXK_Q/viewform?usp=dialog

ANNEXE 2

Brochure d'information N 1

الإجراءات الجيدة التي يجب اتخاذها | LES BONS GESTES À ADOPTER

لحمل صحي في بيئة سليمة | POUR UNE GROSSESSE DANS UN ENVIRONNEMENT SAIN

Nous faisons entrer dans nos maisons toutes sortes de substances chimiques au quotidien (produits d'entretien, cosmétiques...). Dès la période intra-utérine, ces substances peuvent entrer en interaction avec le métabolisme vulnérable de bébé.

نحن ندخل إلى منازلنا جميع أنواع المواد الكيميائية يوميًا (منتجات التنظيف، مستحضرات التجميل...). منذ الفترة داخل الرحم، يمكن لهذه المواد أن تتفاعل مع التمثيل الغذائي للطفل الضعيف.



في مسكني | DANS MON LOGEMENT

J'aère mon logement tous les jours, au moins 10 min (même en hiver) pour renouveler l'air et je vérifie le bon fonctionnement de ma ventilation.

أقوم بتبوية مسكني كل يوم لمدة 10 دقائق على الأقل (حتى في الشتاء) لتجديد الهواء وتحقق من عمل التهوية بشكل صحيح.



Je demande à mon entourage de ne pas fumer à l'intérieur.

أطلب من محيطي عدم التدخين في الداخل.

في الحمام | DANS LA SALLE DE BAIN

Je diminue les produits en spray (parfums, laques) qui peuvent me faire inhaler des substances nocives.

أقلل من استخدام المنتجات في شكل بخاخ (عطور، مثبتات) التي يمكن أن تتجلى استنشاق مواد ضارة.



Je limite le nombre de produits cosmétiques. Je privilégie les plus simples et naturels (liste d'ingrédients courts) et ceux porteurs d'un label reconnu.

أقلل من عدد مستحضرات التجميل. أفضل الأبسط والطبيعية (قائمة مكونات قصيرة) وتلك التي تحمل علامة معتمدة.

التنظيف | LE MÉNAGE

J'évite les produits d'ambiance (encens, désodorisants, bougies parfumées) qui peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

أتجنب منتجات الجو (البخور، مزيلات الروائح، الشموع المعطرة) التي يمكن أن تبعث منها مواد كيميائية قد تكون سامة.



Je limite le nombre de produits ménagers. Je privilégie les produits simples et naturels (bicarbonate de sodium, vinaigre blanc, savon noir) ou les produits porteurs d'un label reconnu.

أقلل من عدد منتجات التنظيف. أفضل المنتجات البسيطة والطبيعية (بيكربونات الصوديوم، الخل الأبيض، الصابون الأسود) أو تلك التي تحمل علامة معتمدة.

في المطبخ | À LA CUISINE

J'évite de réchauffer les repas dans des récipients en plastique, la chaleur pouvant permettre la migration de substances dans les aliments.

أتجنب تسخين الوجبات في أواني بلاستيكية، حيث يمكن أن تسمح الحرارة بانتقال المواد إلى الطعام.



Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes.

للحد من بقايا المبيدات المحتملة، أقوم بتقشير وغسل الفواكه والخضروات.

Je privilégie les récipients en verre pour conserver et réchauffer mes aliments.

أفضل استخدام الأواني الزجاجية لحفظ وتسخين طعامي.

Brochure d'information N 2

LES BONS GESTES À ADOPTER | الإجراءات الجيدة التي يجب اتخاذها

POUR UN ENVIRONNEMENT SAIN POUR BÉBÉ | لبيئة صحية للطفل

À la naissance, l'organisme immature des enfants est plus perméable aux produits présents dans leur environnement : ainsi les bébés sont particulièrement vulnérables à la présence de substances toxiques dans leur quotidien.

عند الولادة، يكون جسم الأطفال غير الناضج أكثر نفاذية للمنتجات الموجودة في بيئتهم؛ وبالتالي يكون الأطفال أكثر عرضة لوجود مواد سامة في حياتهم اليومية.



LA CHAMBRE DE BÉBÉ | غرفة الطفل

J'aère une fois par jour, au moins 10 min la chambre de bébé, pour renouveler l'air et éliminer les polluants qui peuvent être émis par certains matériaux (peintures, meubles, décoration).

أقوم بتهوية غرفة الطفل مرة واحدة يومياً لمدة 10 دقائق على الأقل لتجديد الهواء وإزالة الملوثات التي يمكن أن تنبعث من بعض المواد (الطلاء، الأثاث، الديكور).



J'évite les produits d'ambiance dans la chambre de bébé. Ils peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

أتجنب استخدام منتجات الجو في غرفة الطفل. يمكن أن تنبعث منها مواد كيميائية قد تكون سامة.

DANS LA SALLE DE BAIN | في الحمام

Je limite le nombre de cosmétiques : la peau de bébé est plus sensible à certaines substances qui peuvent être présentes dans les cosmétiques. Je ne parfume pas bébé.

أقلل من عدد مستحضرات التجميل: بشرة الطفل أكثر حساسية لبعض المواد التي قد تكون موجودة في مستحضرات التجميل. لا أضع العطور على الطفل.



Je suis vigilant(e) dans le choix des produits : j'évite les produits sans rinçage, je privilégie les produits simples, naturels ou labellisés. Je préfère pour la toilette de mon enfant, l'eau et le savon surgras.

أكون حذراً في اختيار المنتجات؛ أتجنب المنتجات التي لا تحتاج إلى شطف، وأفضل المنتجات البسيطة والطبيعية أو التي تحمل علامة معتمدة. أفضل استخدام الماء والصابون القوي بالدهون لتنظيف طفلي.

LES VÊTEMENTS DE BÉBÉ | ملابس الطفل

Je ne mets pas la peau fragile de bébé en contact avec des vêtements neufs sans les laver avant.

لا أضع بشرة الطفل الحساسة في تماس مع ملابس جديدة دون غسلها أولاً.



J'achète des vêtements plutôt simples sans motifs et imprimés plastifiés qui peuvent contenir des substances indésirables.

أشتري ملابس بسيطة بدون رسوم وطباعات بلاستيكية قد تحتوي على مواد غير مرغوب فيها.

LES JOUETS | الألعاب

Je lave ou j'aère tous les jouets et peluches avant de les donner à bébé.

أغسل أو أهوي جميع الألعاب والدمى قبل أن أعطيها للطفل.



Je ne laisse pas bébé porter n'importe quel jouet en plastique à la bouche, car il peut contenir des substances chimiques pouvant être toxiques.

لا أترك الطفل يضع أي لعبة بلاستيكية في فمه، لأنها قد تحتوي على مواد كيميائية يمكن أن تكون سامة.

LA CUISINE | المطبخ

Je préfère les biberons en verre.

أفضل استخدام زجاجات الرضاعة الزجاجية.

Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes pour les repas de mon enfant.

لحدد من بقايا المبيدات المحتملة، أقوم بتقشير وغسل الفواكه والخضروات لوجبات طفلي.



J'évite de réchauffer les repas de bébé dans des récipients plastiques car la chaleur peut permettre à certaines substances de migrer dans les aliments.

أتجنب تسخين وجبات الطفل في أواني بلاستيكية لأن الحرارة قد تسمح لبعض المواد بالانتقال إلى الطعام.

Résumé

Ce travail vise à évaluer l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) chez les femmes enceintes de la Wilaya de Tlemcen et à analyser leurs effets moléculaires sur les récepteurs hormonaux. Une enquête menée auprès de 63 femmes a révélé que la majorité des participantes, bien que percevant les PE comme une menace, manquaient de connaissances précises et adoptaient des pratiques à risque, comme l'utilisation de produits cosmétiques contenant des phtalates et des parabènes, ou la consommation d'aliments conditionnés. Les résultats du docking moléculaire ont montré que des PE comme le PFOS, le PFOA et le BPA présentaient une forte affinité avec les récepteurs des œstrogènes ($ER\alpha$) et des hormones thyroïdiennes ($TR\alpha$), perturbant ainsi les systèmes hormonaux. Les prédictions de toxicité ont confirmé des risques potentiels, notamment une néphrotoxicité, une carcinogénicité et une perturbation endocrinienne. Cette étude souligne l'urgence de sensibiliser les femmes enceintes aux risques des PE et de promouvoir des pratiques plus sûres pour protéger la santé materno-fœtale.

Mots-clés :

Perturbateurs endocriniens, femmes enceintes, docking moléculaire, toxicité, récepteurs œstrogènes, récepteurs thyroïdiens.

Abstract

This study aimed to assess exposure to endocrine disruptors (EDCs) among pregnant women in Tlemcen and analyze their molecular effects on hormonal receptors. A survey of 63 women revealed that while most participants perceived EDCs as a threat, they lacked precise knowledge and engaged in risky practices, such as using cosmetics containing phthalates and parabens or consuming packaged foods. Molecular docking results demonstrated that EDCs like PFOS, PFOA, and BPA exhibited strong binding affinity to estrogen ($ER\alpha$) and thyroid hormone ($TR\alpha$) receptors, disrupting hormonal systems. Toxicity predictions confirmed potential risks, including nephrotoxicity, carcinogenicity, and endocrine disruption. The findings highlight the urgent need to raise awareness among pregnant women about EDC risks and promote safer practices to safeguard maternal and fetal health.

Keywords:

Endocrine disruptors, pregnant women, molecular docking, toxicity, estrogen receptors, thyroid receptors.

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التعرض للمُعطلات الهرمونية (EDCs) لدى النساء الحوامل في تلمسان وتحليل تأثيراتها الجزيئية على المستقبلات الهرمونية. كشف استبيان شمل 63 امرأة أن معظم المشاركات، رغم إدراكهن لخطر هذه المواد، يفتقرن إلى المعرفة الدقيقة ويمارسن عادات خطيرة مثل استخدام مستحضرات تجميل تحتوي على الفثالات والبارابين أو استهلاك أغذية معبأة. أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن مواد مثل PFOS و PFOA و BPA لديها تقارب قوي مع مستقبلات الإستروجين ($ER\alpha$) والهرمونات الدرقيّة ($TR\alpha$)، مما يعطل الأنظمة الهرمونية. وتؤكد توقعات السمية مخاطر محتملة مثل السمية الكلوية والتسرطن واضطراب الغدد الصماء. تُبرز هذه النتائج الحاجة الملحة لزيادة التوعية بمخاطر المُعطلات الهرمونية بين النساء الحوامل وتعزيز الممارسات الآمنة لحماية صحة الأم والجنين

الكلمات المفتاحية:

المعطلات الهرمونية، النساء الحوامل، الالتحام الجزيئي، السمية، مستقبلات الإستروجين، المستقبلات الدرقيّة