



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE de TLEMCEEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la vie,  
Sciences de la terre et de l'Univers

**Département de biologie**

MEMOIRE

Présenté par

**Kolli Asma et Yahia Nasrine**

*En vue de l'obtention du*

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Thème**

**Enquête autour des perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques  
Etude *in silico* des voies endocriniennes impliquées**

Soutenu le :02/06/2024 , devant le jury composé de :

Présidente	DALI YUCEF Madjda	Maître de conférences B	Université TLEMCEEN
Encadrant	BERRAHOUI Samira	Maître de conférences B	Université TLEMCEEN
Examinatrice	DJELTI Farah	Maître de conférences B	Université TLEMCEEN

**Année universitaire 2023/2024**



## Remerciements

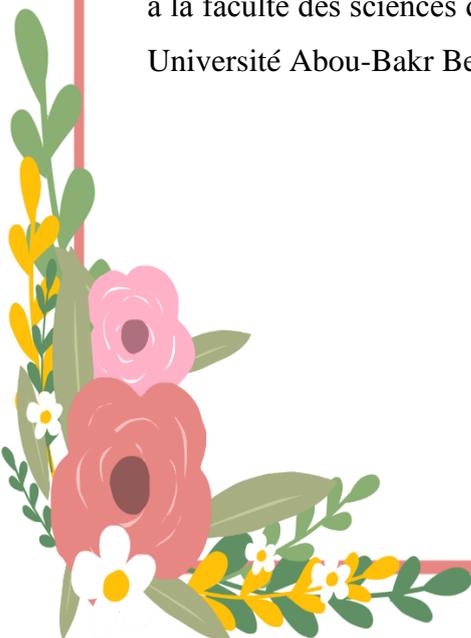
Nous adressons nos remerciements à l'éternel, **ALLAH** tout puissant qui nous a permis de réaliser ce travail. Nous vous devons ce que nous sommes devenues, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

Nos remerciements s'adressent ensuite à notre encadrante **Mme BERRAHOUI Samira**, maitre de conférences B, à l'université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, pour avoir accepté de guider notre travail. Nous la remercions également pour sa disponibilité et ses précieux conseils, ses efforts, ses relectures attentives, ses remarques et son soutien tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer également toute notre reconnaissance à **Mr CHERRAK Sabri**, maitre de conférences A, à l'université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, pour nous avoir guidé durant la réalisation du travail avec une disponibilité permanente, et de nous avoir fait bénéficier de ses connaissances dans le domaine du docking moléculaire.

Nous tenons également à remercier, mes dames **DALI YUCEF Madjda**, professeur à l'université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, d'avoir accepté de presider le jury, et **DJELTI Farah**, maitre de conférences B à l'université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants du département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen.



## Résumé

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui altèrent les fonctions du système endocrinien, entraînant des effets néfastes sur la santé d'un organisme et de sa descendance. Ces substances sont présentes partout, aussi bien dans nos aliments, que dans nos médicaments ou les cosmétiques que nous utilisons.

Le but de notre étude, est de rechercher dans les cosmétiques commercialisés chez nous, de potentielles substances considérées par la littérature comme perturbateurs endocriniens, et tester par une étude *in silico*, leur affinité aux récepteurs des hormones qu'ils miment ou dont ils altèrent la fonction.

Les résultats obtenus révèlent la présence de deux perturbateurs endocriniens, le triclosan et les parabènes dans la majorité des cosmétiques consommés par la population de Tlemcen. Toutefois, le Docking moléculaire de ces substances à effet anti-œstrogène a démontré que leur affinité aux récepteurs ER  $\alpha$ , ER  $\beta$  et ER  $\gamma$  était faible, ce qui ne confirme pas les effets potentiels que leur attribue la littérature.

Des analyses de simulation moléculaire plus poussées, et une étude *in vivo* sont donc nécessaires pour confirmer l'interaction et l'effet anti-oestrogénique potentiel de ces molécules.

**Mots clé :** perturbateur endocrinien, œstrogène, récepteurs oestrogéniques, Docking moléculaire.

## المخلص

المشوشات الهرمونية هي جزيئات تغير وظائف نظام الغدد الصماء، مما يسبب آثاراً ضارة على صحة الكائن الحي ونسله. هذه الجزيئات موجودة في كل مكان، سواء في طعامنا أو في الأدوية أو في مستحضرات التجميل التي نستخدمها. الهدف من دراستنا هو البحث في مستحضرات التجميل المسوقة عندنا، عن جزيئات تعتبرها الأبحاث المنشورة مثبطات للغدد الصماء، واختبار مدى ارتباطها بمستقبلات الهرمونات التي تقلدها أو التي تغير تعبيرها، من خلال دراسة *in silico*. تكشف النتائج التي تم الحصول عليها عن وجود جزيئين مسببتين لاختلال الغدد الصماء، وهما التريكلوسان والبارابين، في غالبية مستحضرات التجميل التي يستهلكها سكان تلمسان. ومع ذلك، أظهرت النتائج الالتحام الجزيئي ارتباط هذه الجزيئات ذات التأثير المضاد مع المستقبلات  $ER \alpha$  و  $ER \beta$  و  $ER \gamma$ . لذلك من الضروري إجراء المزيد من التحليلات المعمقة والدراسة داخل الجسم الحي لتأكيد التفاعل والتأثير الاستروجيني المحتمل لهذه الجزيئات.

**الكلمات المفتاحية:** المشوشات الهرمونية، الاستروجين، المستقبلات الاستروجينية، الالتحام الجزيئي.

## Abstract

Endocrine disruptors are substances that alter the functions of the endocrine system, causing adverse effects on the health of an organism and its offspring. These substances are present everywhere, both in our food, in our medicines and in the cosmetics we use.

The aim of our study is to search in cosmetics marketed in our town, for potential substances considered in the literature as endocrine disruptors, and to test, through an *in-silico* study, their affinity to the receptors of the hormones that they mimic or of which they alter the function.

The results obtained reveal the presence of two endocrine disruptors, triclosan and parabens in the majority of cosmetics consumed by the population of Tlemcen. However, molecular docking of these substances with anti-estrogenic effects demonstrated that their affinity for ER  $\alpha$ , ER  $\beta$  and ER  $\gamma$  receptors was low, which does not confirm the potential effects attributed to them in the literature.

Further molecular simulation analyzes and an *in vivo* study are therefore necessary to confirm the interaction and the potential estrogenic effect of these molecules.

**Key words:** endocrine disruptor, estrogen, estrogen receptors, molecular docking.

## Liste des abréviations

**PE** : Perturbateur Endocrinien

**DEHP** : Di 2-EthylHexyl-Hhatalate

**PPAR** : Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes

**AMPK** : Protéine Kinase activé par l'Adénosine Monophosphate

**BPA** : Bisphénol A

**AhR** : Récepteur d'Aryl hydrocarbure

**RE** : Récepteur d'Estrogènes

**MP** : Méthyl Parabène

**EP** : Éthyle Parabène

**PP** : Propyle Parabène

**BP** : Butyle Parabène

**BHT** : Butyl Hydroxy Toluène

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**LH** : Luteinizing Hormone

**GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone

**ADH** : Antidiuretic Hormone

**TSH** : Thyroid-Stimulating Hormone

**ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone

**GH** : Growth Hormone

**T3** : Triiodothyronine

**T4** : Thyroxine

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**TCS** : Triclosan

**UCSF** : Université de Californie, San Fransisco

**PDB** : Protein Data Bank

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information

**NIH** : National Institue of Health

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Les glandes endocrines.....	8
<b>Figure 2:</b> Structure 3D de la protéine chaîne alpha d'œstrogène.....	19
<b>Figure 3:</b> Structure 3D de la protéine chaîne bêta d'œstrogène .....	19
<b>Figure 4:</b> Structure 3D de la protéine chaîne gamma d'œstrogène .....	20
<b>Figure 5:</b> Structure 3D de l'œstrogène .....	20
<b>Figure 6:</b> Structure 3D du triclosan .....	20
<b>Figure 7:</b> Structure 3D des parabènes .....	21
<b>Figure 8:</b> Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les produits cosmétiques concernés par l'enquête.....	25
<b>Figure 9:</b> Diagramme 2D de l'interaction d'œstrogène-récepteur alpha .....	27
<b>Figure 10:</b> Diagramme 2D de l'interaction œstrogène-récepteur bêta .....	27
<b>Figure 11:</b> Diagramme 2D de l'interaction œstrogène-récepteur gamma .....	28
<b>Figure A1:</b> Diagramme 2D de l'interaction triclosan-récepteur alpha .....	47
<b>Figure A2:</b> Diagramme 2D de l'interaction triclosan-récepteur bêta.....	47
<b>Figure A3:</b> Diagramme 2D de l'interaction triclosan-récepteur gamma .....	47
<b>Figure A4:</b> Diagramme 2D de l'interaction méthyle parabène-récepteur alpha .....	48
<b>Figure A5:</b> Diagramme 2D de l'interaction méthyl parabène-récepteur bêta .....	48
<b>Figure A6:</b> Diagramme 2D de l'interaction méthyl parabène-récepteur gamma .....	49
<b>Figure A7:</b> Diagramme 2D de l'interaction ethyl parabène-récepteur alpha .....	49
<b>Figure A8:</b> Diagramme 2D de l'interaction ethyl parabène-récepteur bêta .....	49
<b>Figure A9:</b> Diagramme 2D de l'interaction ethyl parabène-récepteur gamma.....	50
<b>Figure A10:</b> Diagramme 2D de l'interaction butyl parabène-récepteur alpha.....	50
<b>Figure A11:</b> Diagramme 2D de l'interaction butyl parabène-récepteur bêta .....	50
<b>Figure A12:</b> Diagramme 2D de l'interaction butyl parabène-récepteur gamma.....	51
<b>Figure A13:</b> Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur alpha .....	51
<b>Figure A14:</b> Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur bêta .....	51
<b>Figure A15:</b> Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur gamma.....	52

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les différentes classes d'hormones .....	7
<b>Tableau 2 :</b> Fonctions et sites de fabrication des hormones .....	9
<b>Tableau 3 :</b> Produits cosmétiques les plus consommés d'après notre enquête auprès des vendeurs.....	17
<b>Tableau 4 :</b> Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les produits cosmétiques concernés par l'enquête.....	24
<b>Tableau5 :</b> Les scores $\Delta G$ obtenus par le Docking moléculaire par chiméra.....	26

## Table des Matières

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	3
<b>I- Système endocrinien</b> .....	5
<b>II- Perturbateurs endocriniens</b> .....	11
1-Mécanismes d'action.....	11
1-1 Activation de la voie de signalisation d'hormone.....	11
1-2 Inhibition de la voie de signalisation d'hormone .....	11
2-3 Interaction avec les composants de la voie de signalisation hormonale.....	11
2- Effets.....	12
2-1 Effets cocktails.....	12
2-2 Effets transgénérationnels.....	12
<b>III- Docking moléculaire</b> .....	14
<b>IV- Matériel et méthodes</b> .....	16
1- Enquête autour des perturbateurs endocriniens.....	16
2- Etude <i>in silico</i> .....	17
2-1 Matériel.....	17
2.1.1 Programmes.....	17
2.1.2 Banque de données et sites internet.....	17
3- Méthodes.....	17
3-1 Préparation des molécules au docking.....	17
3-2 Docking moléculaire.....	20
<b>V-Résultats</b> .....	22
1-Résultats de l'enquête.....	23
2-Résultats de l'étude <i>in silico</i> .....	24
<b>VI –Discussion</b> .....	28
<b>VII –Conclusion et perspectives</b> .....	32

<b>Références Bibliographiques</b> .....	34
<b>Annexes</b> .....	47

# **Introduction**

Certaines substances chimiques, contenues dans des produits de consommation courante, cosmétique ou même de médicament, sont capables d'interférer avec la régulation hormonale des êtres vivants, et susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé. Elles sont connues sous le nom de « perturbateurs endocriniens » (**Rolfo et al., 2020**).

Ces molécules peuvent agir au niveau des récepteurs cellulaires en imitant l'action d'hormones naturelles, par fixation à la place du ligand endogène ou, alternativement, en bloquant ces récepteurs, inhiber ainsi l'action des hormones, ou en altérant le nombre de réceptions disponibles, ou encore en interférant avec les différents cofacteurs des récepteurs responsables de l'induction des gènes cibles des hormones (**Giulivo et al., 2016**).

L'interférence concerne, ou peut affecter, toutes les grandes fonctions des organismes vivants : croissance, reproduction, comportement, nutrition, métabolisme, système nerveux.... Chez certaines espèces animales, elle peut aussi provoquer d'autres effets comme le changement de sexe ou le changement de comportement (**Louis et al., 2018 ; Street et Bernasconi, 2020**).

Les perturbateurs endocriniens interfèrent principalement avec les voies de l'insuline, des glucocorticoïdes, des œstrogènes et de la thyroïde, avec des effets ultérieurs sur les fonctions endocriniennes et métaboliques normales, ce qui déclenche des modifications de l'épigénome et de l'état d'inflammation avec des effets et des conséquences à vie (**Rue et al., 2020**).

Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec la synthèse, l'action et le métabolisme des hormones stéroïdes sexuelles, ce qui provoque des problèmes de développement et de fertilité, l'infertilité et des cancers hormono-sensibles chez les femmes et les hommes (**Bayram et al., 2020**).

Chez l'homme adulte, des études épidémiologiques ont associé la notion d'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux, *via* le taux de ces derniers dans l'urine ou le sperme, et l'infertilité (**Wong et Cheng, 2011**). Une exposition professionnelle au bisphénol A serait associée à des altérations hormonales (diminution de la testostérone), voire spermatiques (diminution du nombre de spermatozoïdes, de leur vitalité et de leur mobilité) (**Knez, 2013**). Des études auraient associés l'exposition d'hommes pendant la période fœtale à un œstrogénomimétique, le diéthylstilbestrol (prescrit en France jusqu'en 1977 pour prévenir les fausses couches), et des malformations du tractus génital, une cryptorchidie et une baisse du nombre de spermatozoïdes (**Gill et al., 1979**).

L'objectif de notre travail est de rechercher la présence de substances identifiées ou suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, dans les produits cosmétiques les plus utilisés par les consommateurs de la population de Tlemcen.

Ce travail consiste d'abord en une enquête que nous avons menée dans quelques commerces très fréquentés de la ville de Tlemcen, pour identifier les perturbateurs endocriniens les plus fréquemment présents dans les produits les plus achetés. Le deuxième volet de notre travail est une étude *in silico*

visant à explorer quelques  
voies endocriniennes susceptibles d'être affectées par ces molécules.

**Synthèse**  
**Bibliographique**

**Systeme  
Endocrinien**

Le système endocrinien est l'un des deux réseaux de communication de l'organisme, l'autre étant le système nerveux. Ces deux systèmes travaillent en synergie afin d'assurer la bonne activité cellulaire **(Desmots et al., 2005 ; Ludwig, 2011)**.

Le système endocrinien est essentiel à la régulation de l'organisme. Il fonctionne par l'intermédiaire d'hormones qui sont directement diffusées dans la circulation sanguine et lymphatique par le biais des différentes glandes endocriniennes. Une fois ces hormones libérées dans le corps, elles modifient la fonction des tissus, organes ou autres glandes endocriniennes en se liant sélectivement à des récepteurs localisés sur la surface ou à l'intérieur de l'organe ou le tissu cible **(Greenstein et Wood, 2011 ; WHO, 2012)**.

Le système endocrinien est contrôlé par le système nerveux central par le complexe hypothalamo-hypophysaire. Les cellules nerveuses de l'hypothalamus synthétisent et libèrent des médiateurs qui vont entraîner dans l'hypophyse antérieure la sécrétion d'hormones qui seront, elles-mêmes, distribuées dans l'organisme. Il y a les hormones de l'hypophyse postérieure : les axones des neurones hypothalamiques projettent dans la posthypophyse (neurohypophyse), stockent à cet emplacement un nonapeptide (ADH : hormone antidiurétique) et l'ocytocine, et les libèrent dans le sang en cas de besoin **(Oleskander et Nataliia, 2018)**.

L'hypothalamus produit plusieurs hormones de libération et d'inhibition qui agissent sur l'hypophyse, stimulant la libération d'hormones hypophysaires. Parmi les hormones hypophysaires, plusieurs agissent sur d'autres glandes situées dans diverses régions du corps, bien que d'autres hormones hypophysaires affectent directement leurs organes cibles. Les autres glandes productrices d'hormones dans tout le corps comprennent les glandes surrénales, qui produisent principalement du cortisol ; les gonades qui produisent les hormones sexuelles ; la thyroïde qui produit l'hormone thyroïdienne ; la parathyroïde qui produit l'hormone parathyroïdienne ; et le pancréas qui produit de l'insuline et du glucagon. Beaucoup de ces hormones font partie de cascades hormonales régulatrices impliquant une hormone hypothalamique, une ou plusieurs hormones hypophysaires et une ou plusieurs hormones des glandes cibles **(Hiller et Bartek, 1998)**.

Une hormone est donc une molécule ayant les caractéristiques suivantes : elle est sécrétée par un tissu glandulaire spécialisé, est déversée directement dans le sang, agit sur des cellules cibles pouvant appartenir à des tissus différents et possède une action spécifique sur une cellule cible. Indépendamment de leur action à distance, via la circulation sanguine, certaines hormones ont une action locale. On parle d'action paracrine quand l'hormone agit localement sur des cellules cibles du voisinage. On parle d'action autocrine quand l'hormone agit sur la cellule qui l'a produite (**Perlemuter et Thomas, 2003**).

La classification des hormones repose sur deux critères principaux : leur structure chimique et leur fonction biologique (**Tableau 1**)

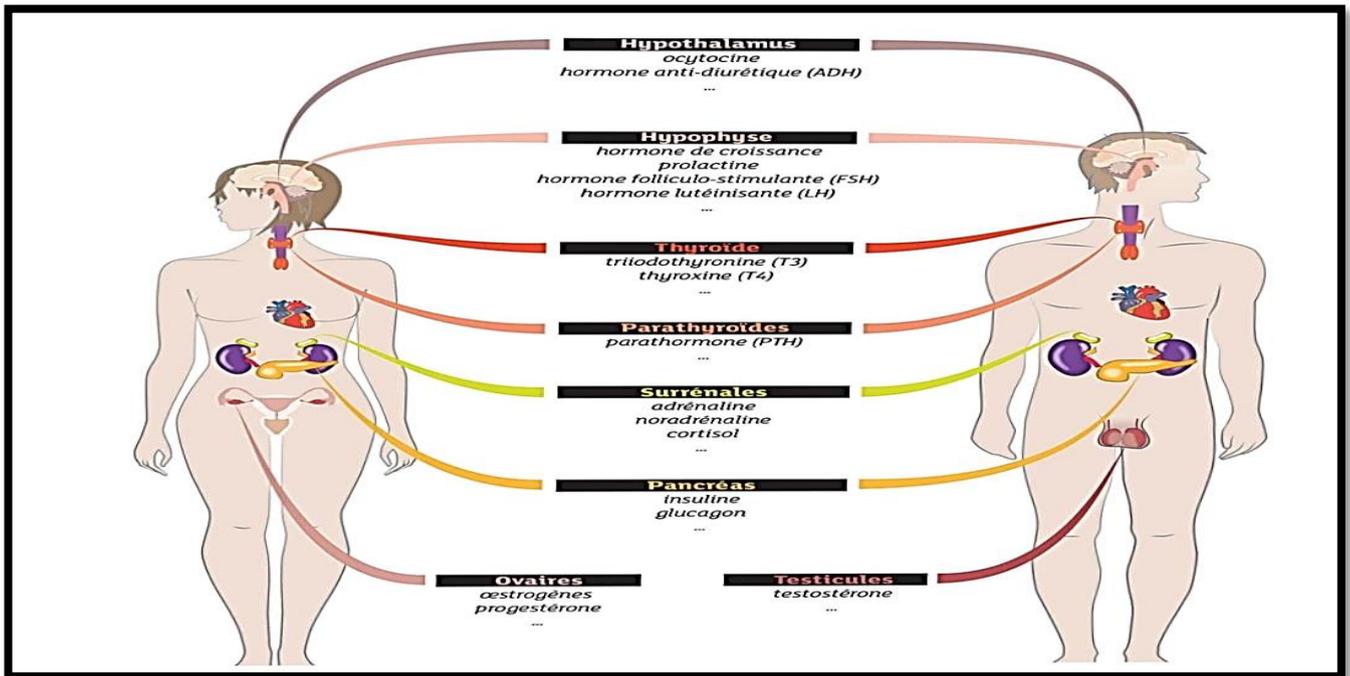
**Tableau 1** : Les différentes classes d'hormones (**Huhtaniemi et Martini, 2015**)

Classes d'hormones	Précurseurs	Mode d'action
Hormones dérivées d'amine	Un seul acide aminé (tyrosine ou tryptophane)	Fixation sur des récepteurs de surface
Hormones peptidiques	Chaîne d'acides aminés	
Hormones stéroïdes	Cholestérol	Fixation sur des récepteurs intracellulaire ou nucléaire
Hormones lipidiques	Lipides ou phospholipides	

Le système endocrinien régit et contrôle nos principales fonctions physiologiques grâce à l'action des hormones secrètes par les glandes endocriniennes pour maintenir l'homéostasie de l'organisme (**Kaya et al., 2020**).

La régulation peut aussi être influencée par des cycles hormonaux ou systèmes en cascade. En effet la concentration de la première hormone peut influencer la libération de la ou des hormones suivantes, ou au contraire inhiber leur libération (**Norman et Litwack, 1997**).

Pour coordonner et réguler tous ces processus physiologiques, ce système est constitué d'un ensemble d'organes appelés « glandes endocrines » (**Figure1**)



**Figure 1** : Les glandes endocrines (**Bergman et al., 2012**)

Les fonctions des organes endocrines sont eux-mêmes contrôlés par les hormones de l'hypophyse à différents degrés. Ce contrôle hypophysaire peut être relativement direct (hormones thyroïdiennes) alors que d'autres organes ne sont que très minimalement contrôlés par l'hypophyse (hormones pancréatiques). L'activité de l'hypophyse est contrôlée par l'hypothalamus, par un principe de rétrocontrôle négatif (l'hypothalamus mesure le taux de différentes hormones dans le sang et contrôle alors les actions de l'hypophyse) afin de maintenir le principe de l'homéostasie (**Morley, 2019**).

Le **tableau 2** présente les principales hormones produites par le corps humain et leurs fonctions ainsi que les sites de leur synthèse.

**Tableau 2 :** Fonctions et sites de fabrication des hormones (**Damtasra et al., 2002**)

<b>Glande/Organe</b>	<b>Hormone</b>	<b>Fonctions</b>
Hypothalamus	Ocytocine	Stimule les contractions de l'utérus et des glandes mammaires
	ADH (hormone antidiurétique)	Stimule la résorption d'eau par les reins
	GnRH (gonadostimuline)	Stimule la sécrétion de LH et FSH
Hypophyse	LH (hormone lutéinisante)	Stimule la production d'hormones sexuelles et déclenche l'ovulation chez les femmes
	FSH (hormone folliculostimulante)	Stimule la sécrétion d'œstrogènes et provoque la maturation du follicule et des spermatozoïdes
	TSH	Stimule la production et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes
	ACTH	Stimule la production de cortisol
	GH	Stimule la croissance et les fonctions métaboliques
Glandes pinéale	Mélatonine	Libère de la mélatonine pendant la nuit pour aider à dormir
Thyroïde	Triiodothyronine (T3) et Thyroxine (T4)	Intervient dans la croissance et le métabolisme
Parathyroïde	Parathormone	Régule le taux de calcium dans le sang

## Système endocrinien

Glandes surrénales	Adrénaline et noradrénaline	Intervient dans la gestion du stress, permet la dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation de la pression sanguine, et augmente le taux de glucose sanguin
	Cortisol	Régule la pression artérielle, aide à répondre au stress et régule la glycémie
Pancréas	Glucagon	Augmente le taux de sucre dans le sang
	Insuline	Abaisse le taux de sucre dans le sang
Ovaires	Œstrogène	Prépare l'utérus à une éventuelle grossesse et affecte le développement des caractères sexuels secondaires
	Progestérone	Stimule la muqueuse de l'utérus pour la fécondation ; prépare les seins à la production de lait
Testicules	Testostérone	Maintient la spermatogénèse et le développement des caractères sexuelles secondaires

# **Perturbateurs endocriniens**

Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), un perturbateur endocrinien (PE) est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la (les) fonction(s) du système endocrinien et qui induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de ses (sous) populations (**OMS, 2000**).

En effet, les PEs sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interagir avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones endogènes (**Desmots et al.,2005 ; Pilliere,2005**).

### **1 Mécanismes d'action**

Les PEs présentent les mêmes caractéristiques que les hormones naturelles, ce qui leur permet d'interférer avec les fonctions hormonales et d'altérer ainsi le système endocrinien. Ils peuvent agir par différents mécanismes :

- Imitation d'hormones naturelles (œstrogènes, androgènes ou thyroïdiennes) ce qui peut alors provoquer une sur- stimulation
- Blocage des récepteurs aux hormones endogènes du corps, les hormones naturelles ne pouvant donc pas se lier à leurs récepteurs et produire l'effet désiré
- Interférence du métabolisme, production ou distribution des hormones
- Action synergique entre différents PEs (**Kabir et al., 2015**).

**1.1 Activation de la voie de signalisation d'hormone :** Ce mécanisme concerne essentiellement les xénobiotiques. En effet, les récepteurs des hormones de taille plutôt réduite, peuvent potentiellement accueillir de nombreuses molécules organiques synthétiques d'origine industrielle, mais aussi des molécules naturelles. Comme ces récepteurs présentent une activité transcriptionnelle, leur activation par les xénobiotiques peut profondément affecter le phénotype des cellules cibles (**Sheng et al., 2019**).

**1.2 Inhibition de la voie de signalisation d'hormone :** Certaines PEs peuvent figer la conformation des récepteurs dans leur état inactif, et ainsi s'opposer à l'action des hormones endogènes. Les parabènes par exemple, peuvent supprimer la transcription en inhibant la liaison de T3 aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (HT), et par conséquent, en dissociant le complexe hétéro dimère de récepteur HT/rétinoïde X, transcriptionnellement actif de l'élément de réponse thyroïdienne (**Combarnous et Nguyen, 2019**).

Par ailleurs, des activités anti-oestrogéniques, anti-androgènes, anti-progestérone ont été détectées dans des échantillons provenant de stations d'épuration (**Rao et al., 2014**).

**1.3 Interaction avec les composants de la voie de signalisation hormonale :** Les PEs n'interfèrent pas avec les récepteurs hormonaux mais en aval de ceux-ci, sur de nombreux sites avec les composants de la voie de signalisation hormonale, en aval de l'activation du récepteur. Un certain nombre de perturbateurs endocriniens interagit avec les récepteurs endogènes, par le biais d'interactions directes (**Combarnous et**

**Nguyen, 2019**). Le plastifiant di-2éthylhexyl-phtalate (DEHP) par exemple, est classé comme PE, mais aussi comme obésogène, et il a été démontré qu'il agit via les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) (**Schaedlich et al., 2018**) provoquant des effets en aval sur la protéine kinase activé par l'adénosine monophosphate (AMPK), à savoir l'activation ERK1, ERK2 par phosphorylation (**Nguyen, 2017**).

## **2 Effets**

L'homme peut être exposé à ces PEs par différentes voies, car on les retrouve dans de nombreux objets du quotidien : plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électroniques, vêtements... (**Barbier, 2011 ; Roumegas, 2014**).

Les PEs sont caractérisés d'une part par une fenêtre d'exposition et d'autre part par un délai de latence. La fenêtre d'exposition correspond à la période pendant laquelle une personne se trouve exposée au PE, et le délai de latence correspond à la période entre l'exposition et l'apparition d'effets indésirables (**Duval et Simonot, 2010**). Les effets des PEs sur l'organisme ne sont pas toujours apparents lors de la fenêtre d'exposition mais peuvent apparaître plus tard à l'âge adulte ou durant la période de vieillissement (**Diamanti et al., 2009**).

**2.1 Effet cocktail** : Le fait d'avoir de multiples molécules réagissant chacune différemment va accentuer le problème et les substances vont donc interagir entre elles, soit par une action d'addition, de synergie de potentialisation ou d'antagonisme (**Barbier, 2011**). Plus leurs interactions seront additives et synergiques, plus le risque d'effet néfaste sera grand. Cet effet est donc important dans les produits cosmétiques étant donné que plusieurs matières premières sont suspectées d'être des PEs (**Roumegas, 2014**).

L'exposition aux PEs se fait à faibles doses, et avec les phénomènes de bio-accumulation on finit par retrouver des quantités importantes de PEs dans l'organisme humain. Les effets cumulatifs et les effets cocktails sont deux facteurs qui vont multiplier les risques de nocivité des PEs (**Planchon, 2014**).

**2.2 Effets transgénérationnels** : Les PEs sont non seulement susceptibles d'affecter la génération exposée, mais également les descendants de cette génération par l'altération des mécanismes d'expression des gènes, on parle de processus « épigénétiques » (**Bourguignon et Parent, 2010**). L'exemple le plus frappant concerne le distilbène, un œstrogène de synthèse qui était prescrit pour prévenir les fausses couches durant la grossesse. Au début des années 1970, un chercheur américain, Arthur L Herbst, a observé la recrudescence d'une forme rare de cancer gynécologique chez des adolescentes et de jeunes adultes. L'analyse de ces cas a montré que ces femmes étaient nées de mères qui avaient pris du distilbène. Rapidement, le lien entre l'exposition du fœtus au distilbène et l'altération de ses organes reproducteurs (cancers, stérilité) a été établi. Depuis, il est apparu que les enfants nés de cette génération exposée *in utero* ont, eux aussi, un sur risque de pathologies gynécologiques (**INSERM, 2017**).

# **Docking**

# **Moléculaire**

Appelé aussi ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire, le Docking moléculaire vise à prédire la structure et tous les mécanismes et interactions impliqués dans le processus de formation des complexes moléculaires « ligand-protéine » ou « protéine-protéine » à partir des molécules isolées. Cette approche dite *in silico*, est plus facile à réaliser, moins chère, et plus rapide que d'utiliser des méthodes *in vitro*. L'amarrage moléculaire permet la découverte de nouvelles molécules (par assemblage de deux ou plusieurs molécules), ou comprendre les propriétés des complexes moléculaires obtenues par cristallographie (**Lgaz et al., 2019**). L'amarrage décrit le processus de placement de molécules (ligands) sur des sites actifs de la protéine cible dans l'espace tridimensionnel (3D). Deux aspects sont importants : prédiction de l'affinité du complexe « ligand- protéine » et prédiction de la position correcte (le ligand pénètre dans le site actif de la protéine). La prédiction d'affinité est liée à différents ligands parmi les collections, certaines sont plus appropriées que d'autres (**Schulz et al.,2004 ; Wang et al.,2004**).

La plus ancienne des applications du Docking moléculaire, est la prédiction du mode d'interaction et la plus récente consiste en l'optimisation des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur. L'amarrage est le plus souvent utilisé dans le domaine de la conception de médicaments. La plupart des médicaments sont des molécules biologiques et l'amarrage peut être demandé pour :

- L'identification des hits : L'amarrage combiné avec une fonction de score peut être utilisé pour filtrer rapidement des bases de données de médicaments potentiels *in silico* pour identifier les molécules susceptibles de se lier à la protéine cible.
- L'optimisation des hits : L'amarrage peut être utilisé pour prévoir l'orientation relative avec laquelle un ligand se lie à une protéine (c'est-à-dire le mode de liaison ou la pose). Cette information peut à son tour être utilisée pour concevoir des analogues puissants et sélectifs.
- La bioremédiation : La fixation de ligand protéique peut également être utilisée pour prévoir les polluants qui peuvent être dégradés par les enzymes (**Gaba et al.,2010**).

**Matériels  
Et  
Méthodes**

### 1 Enquête autour des perturbateurs endocriniens

Nous avons analysé la composition de produits cosmétiques vendus dans trois commerces spécialisés, dans la ville de Tlemcen : Miss Tlemcen, Par amour et Glamour. Nous avons sélectionné ces trois lieux en raison de la forte fréquentation des consommateurs.

Notre objectif est de rechercher dans les produits cosmétiques les plus vendus, de potentielles molécules à effet de perturbateur endocrinien, et cela en consultant la composition du produit sur l'emballage.

Dans le **tableau 3**, sont classés les produits cosmétiques en fonction de leur consommation, d'après les vendeurs.

**Tableau 3 :** Produits cosmétiques les plus consommés d'après notre enquête auprès des vendeurs

Magasin	Produits	Marques	Origine
<b>Glamour</b>	Shampooing	Dessange	Importé
	Déodorant	Venus Splendid	Local Local
<b>Par amour</b>	Déodorant	Flux Mixa	Local Importé
	Lingettes	Nivea	Importé
<b>Miss Tlemcen</b>	Shampooing	Mixa bébé	Importé
	Lingettes	Nivea	Importé
	Déodorant	Shiny Love Bouquet	Local Local

### 2 Etude *in silico*

#### 2.1 Matériel

##### 2.1.1 Les programmes

- Le logiciel Chiméra de l'UCSF (Université de Californie, San Francisco), un programme utilisé pour la visualisation et l'analyse interactives des structures moléculaires et des données associées, y compris les cartes de densité et la microscopie 3D (**Goddard et al., 2007**).
- Auto Dock Vina AutoDock Vina version 1.14 sous UCSF chiméra est un des programmes open source les plus rapides et les plus utilisés pour faire l'amarrage moléculaire. Il a été conçu et mis en œuvre à l'origine par le Dr Oleg Trott du Moléculaire Graphics Lab (maintenant CCSB) du Scripps Research Institute accessible librement sur : <http://vina.scripps.edu> (**Trott et Olson, 2010**).
- Discovery Studio est un logiciel de solutions de conception moléculaire biologique pour les chimistes et les biologistes computationnels et facilite l'examen des propriétés des petites et grandes molécules (**Seeliger et al., 2010**).

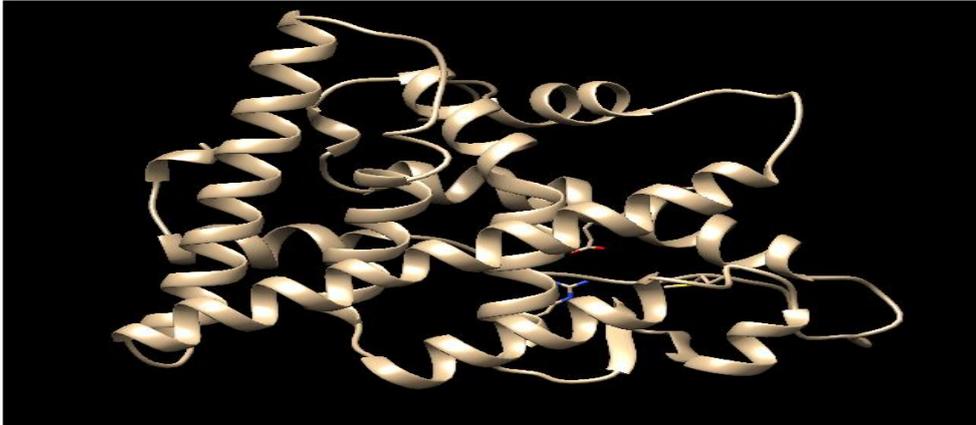
##### 2.1.2 Banques de données et sites internet

- PDB (Protéine Data Bank) principale source et la seule archive mondiale de données en biologie structurale qui permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines (**Parasuraman, 2012**) Ces structures sont principalement déterminées par les méthodes de cristallographie à rayons X et par spectroscopie RMN ou, de plus en plus, par microscopie cryo-électronique. Elles sont soumises par des biologistes et des biochimistes du monde entier et sont en accès libre (**Berman, 2000**)
- PubChem une banque de données américaine des molécules chimiques gérée par NCBI (National Center for Biotechnology Information) (**Kim et al., 2016**), utilisée pour retrouver la structure 3D des ligands. La base de données PubChem englobe plusieurs millions de composés mis en ligne, principalement des petites molécules, mais également des molécules plus grandes telles que les nucléotides, les glucides, les lipides et les peptides.

### 3 Méthodes

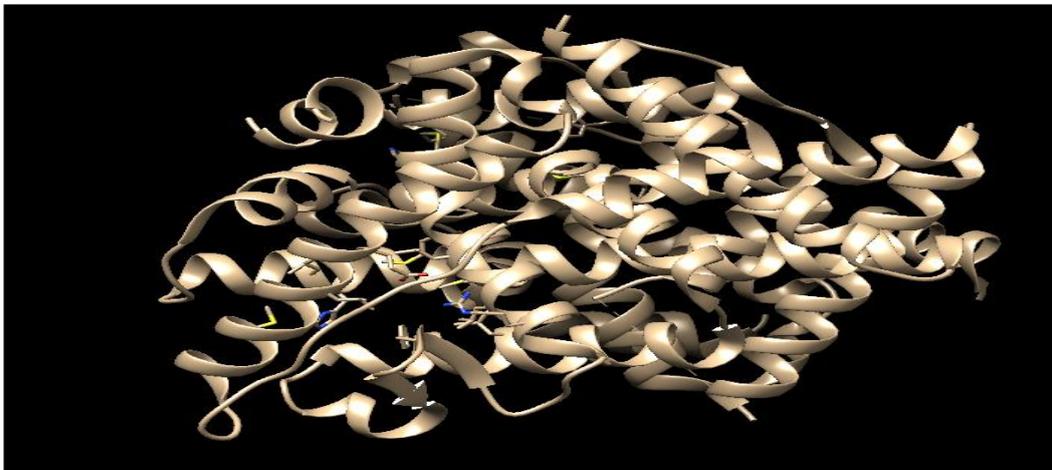
#### 3.1 Préparation des molécules au docking

- **Récepteurs** : Télécharger la structure des récepteurs humains de l'œstrogène sur PDB (<https://www.rcsb.org/>)
  - Récepteur alpha répertorié sous le code 3ERT, sa structure 3D a été déterminée par cristallographie à rayons X (**figure 2**).



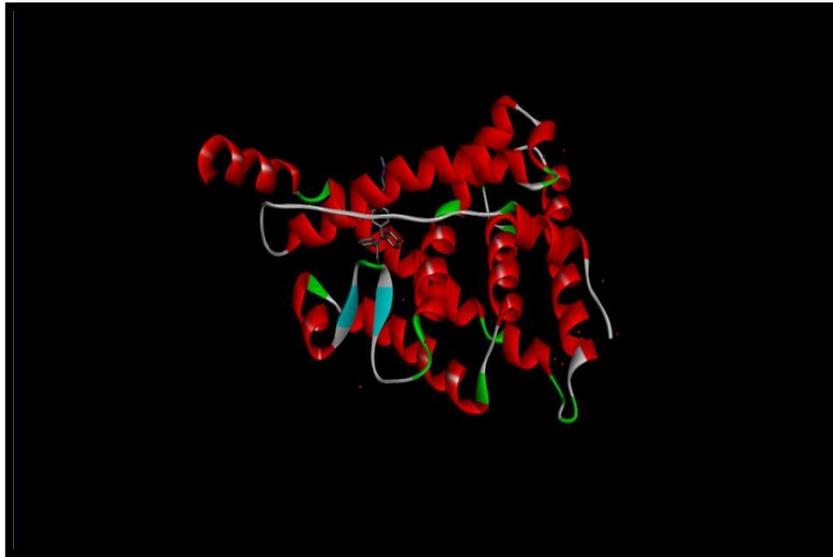
**Figure 2 :** Structure 3D de la protéine chaîne alpha d'œstrogène

- Récepteur bêta répertorié sous le code 7XWP, sa structure 3D a été déterminée par cristallographie à rayons X (**Figure 3**)



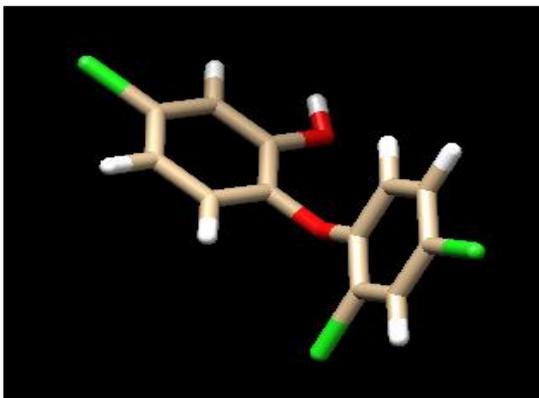
**Figure 3 :** Structure 3D de la protéine chaîne bêta d'œstrogène

- Récepteur gamma répertorié sous le code 2GPV, sa structure 3D a été déterminé par cristallographie à rayons X (**Figure 4**)



**Figure 4 :** Structure 3D de la protéine chaîne gamma d'œstrogène

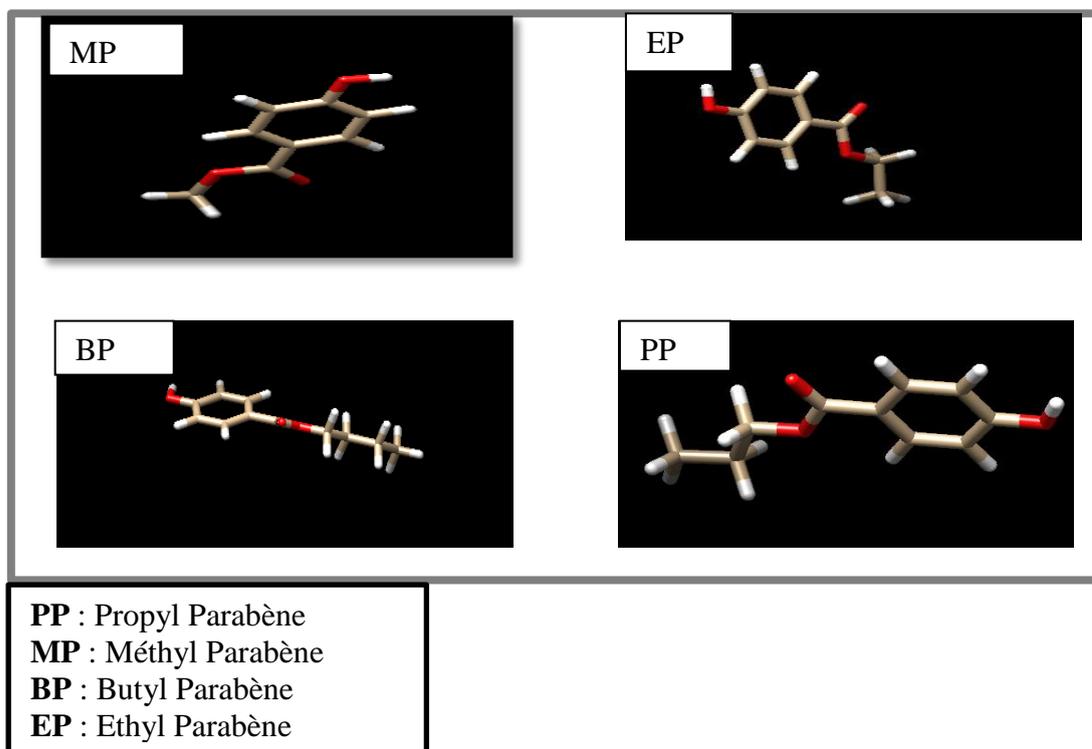
- **Ligands :** Les structures des ligands sont tirées du site PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Figures 5, 6 et 7)



**Figure 5 :** Structure 3D d'œstrogène



**Figure 6 :** Structure 3D de triclosan



**Figure 7** : Structure 3D des parabènes

### 3.2 Docking moléculaire

Le docking moléculaire est réalisé Chimera selon les étapes suivantes :

- Télécharger UCSF Chimera <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>
- Préparer les stimulations de docking : ouvrir avec UCSF Chimera la structure Pdb du récepteur gamma œstrogène puis les ligands, les structures de ces derniers sont téléchargées de PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) sous forme SDF.
- Préparer le récepteur :
  - Cliquer sur File puis Open pour ouvrir le fichier 2GPV
  - Cliquer sur Tools puis sur Surface/Binding Analysis / Dock prep.
  - Dans Dock prep sélectionner toute les options sauf « Delte non-complexed » et « WriteMol2 file » / cliquer sur OK/OK/OK
- Préparer le ligand en cliquant sur File puis Open/ On commence par ouvrir le premier ligand.

- Réaliser le docking moléculaire :

- Cliquer sur Tools/Surface/Binding Analysis/ AutoDock Vina.
- Dans AutoDock Vina cliquer sur Browse, nommer le complexe/ puis sélectionner le récepteur et le ligand /, et cliquer sur button 1/définir l'espace de recherche (taille et position de centre de grille).
- Cliquer sur l'écran par la souris clic droit pour mettre le complexe sur une boîte.
- Pour contrôler le mouvement de la boîte de docking nous cliquons sur Resize.
- Ensuite cliquer sur Ok/ running
- L'amarrage moléculaire a maintenant commencé et une fois l'analyse terminée, l'interface « View Dock » est ouverte et le tableau de score  $\Delta G$  apparaît. Enfin, pour enregistrer les fichiers obtenus, cliquer sur file/save pdb/cocher le récepteur et le ligand en cliquant sur ctrl /insérer le code de ligand dans file name /Save. On recommence toutes ces étapes pour les autres ligands.

# Résultats

## 1 Résultats de l'enquête

L'enquête a révélé que certains produits fortement plébiscités par les consommateurs, contiennent des molécules identifiées ou désignées par la littérature comme potentiellement des perturbateurs endocriniens, comme le montre leur composition affichée sur les emballages (**Tableau 4 ; Figure 8**)

Il s'agit principalement de deux molécules, le triclosan et les parabènes.

Le triclosan est retrouvé principalement dans les déodorants de production locale ; tandis que les parabènes sont présents dans les shampoings, les déodorants et les lingettes. Il est à noter que tous ces produits sont importés.

**Tableau 4** : Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les produits cosmétiques concernés par l'enquête

Substances	Produits
Triclosan	-Déodorant (Venus) -Déodorant (Splendid) -Déodorant (Flux) -Déodorant (Shiny) -Déodorant (Love Bouquet)
Parabènes PP, EP, MP, BP PP, MP EP, MP MP	-Shampoing (Dessange) -Déodorant (Mixa) -Shampoing (Mixa bébé) -Lingettes (Nivea)



Figure 8 : Perturbateurs endocriniens retrouvés dans les produits cosmétiques concernés par l'enquête

## 2 Résultats de l'étude *in silico*

Nous avons soumis d'une part, les molécules retenues pour l'étude, c'est à dire les PE dont l'enquête a révélé la présence dans les produits cosmétiques consommés par la population tlemcénienne, au docking avec les récepteurs oestrogéniques alpha, beta et gamma. Puis nous avons testé l'affinité du ligand naturel de ces récepteurs, en soumettant l'oestrogène au docking avec ces mêmes récepteurs.

\* **Les scores  $\Delta G$**  : Le **tableau 5** donne l'Énergie libre de Gibbs calculée par le logiciel Chimera.

L'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) introduite par Willard Gibbs, est la quantité clé dans la description de la thermodynamique des systèmes biologiques, et donc un objectif important des simulations biomoléculaires (**Fogolari et al., 2018**). Elle correspond à l'énergie disponible dans une réaction pour effectuer un travail utile. Elle est différente du changement d'énergie total d'une réaction et principe d'évolution des réactions physico-chimiques (**Reichle, 2020**).

**Tableau5** : Les scores  $\Delta G$  obtenus par le docking moléculaire par Chimera

Ligand	Code Pubchem	$\Delta G$ (kcal/ml)		
		Alpha	Béta	Gamma
<b>Œstrogène</b>	5757	-9.3	-11.1	-10
<b>Triclosan</b>	5564	-7.1	-7.3	-7.7
<b>Parabènes</b>				
<b>MP</b>	7456	-5.4	-5.7	-6.3
<b>EP</b>	8434	-5.8	-6.1	-6.5
<b>BP</b>	7184	-5.9	-6.4	-6.7
<b>PP</b>	7175	-5.9	-6.3	-6.6

Comme attendu, les énergies de liaison de l'œstrogène sont faibles, ce qui indique une forte affinité de cette hormone pour les trois récepteurs. En revanche les ligands étudiés semblent n'avoir pas une affinité pour ces mêmes récepteurs comme le montre leurs scores  $\Delta G$  élevés.

\* **Liaisons engagées dans l'interaction récepteur-ligand**: D'après les diagrammes 2D, les interactions de l'œstrogène avec les trois récepteurs engagent un nombre de liaisons hydrogène et Pi alcaline.

La liaison pi alcaline est une liaison chimique covalente qui est créé entre deux atomes, cette dernière entraine une rigidité moléculaire par le partage plus efficace des électrons entre les atomes liés (**Allen et al., 2001**).

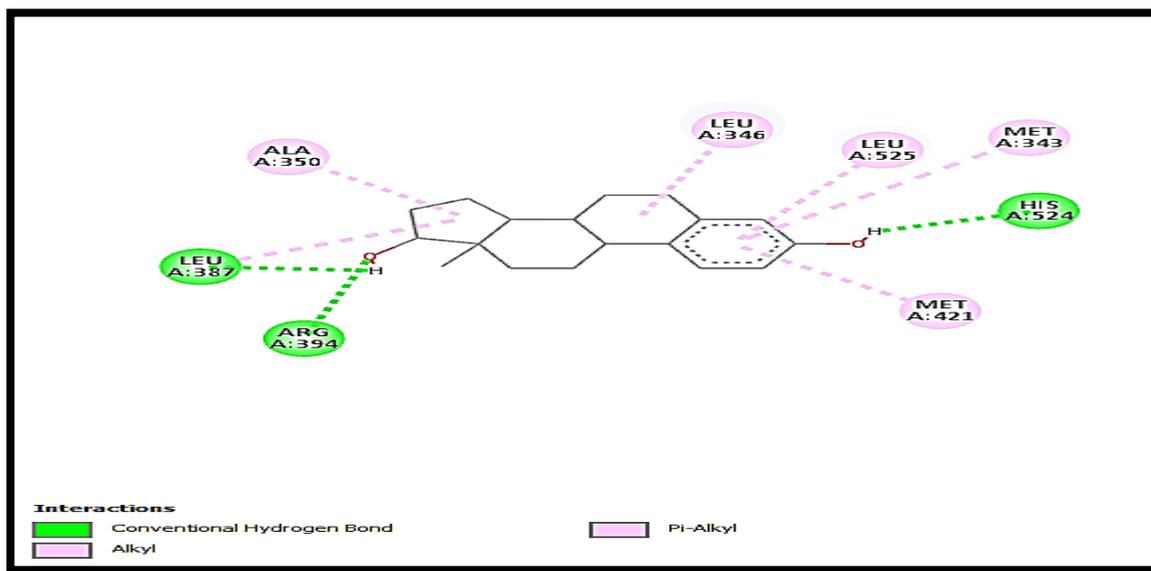
La liaison hydrogène est une liaison chimique non covalente de type dipôle-dipôle entre 2 molécules ou entre

deux groupements d'une molécule. Elle joue un rôle stabilisateur de la structure secondaire de macromolécules biologiques (Élie,2004).

✓ L'interaction entre l'œstrogène et le récepteur alpha engage (Figure 9) :

- 5 liaisons pi alcaline entre le ligand et les résidus Méthionine en position 421, Méthionine en position 343, Leucine en position 525, leucine en position 346 et Alanine en position 350.

-3 liaisons hydrogène entre le C -ter du ligand et les résidus Histidine en position 524, Leucine 387 et Arginine en position 394

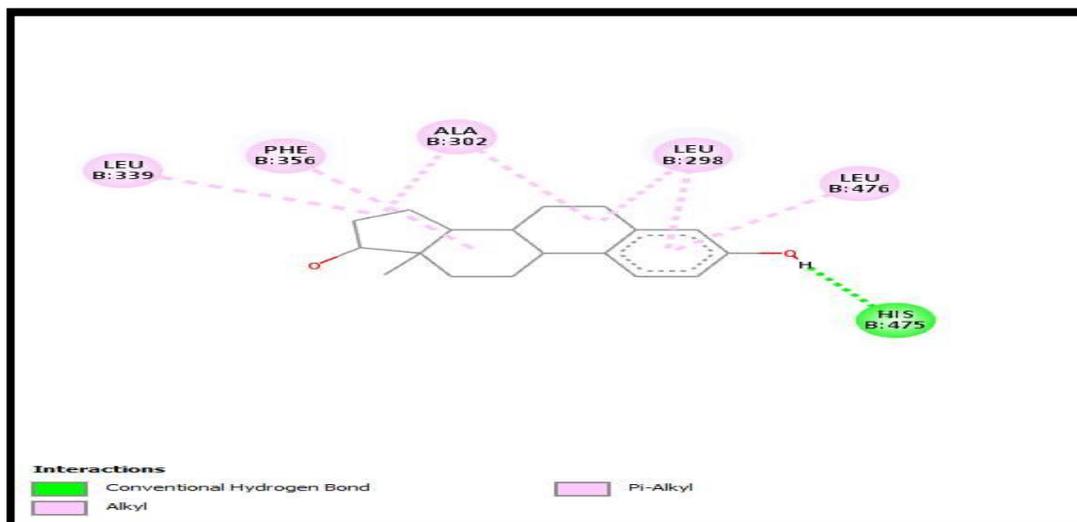


**Figure 9** : Diagramme 2D de l'interaction œstrogène-récepteur alpha

✓ L'interaction entre l'œstrogène et le récepteur bêta engage (Figure 10) :

-5 liaisons pi alcaline , résidu leucine en position 476, résidu leucine en position 298, résidu alanine en position 302, Résidu alanine en position 302, phenylalanine en position 356 et leucine en position 339.

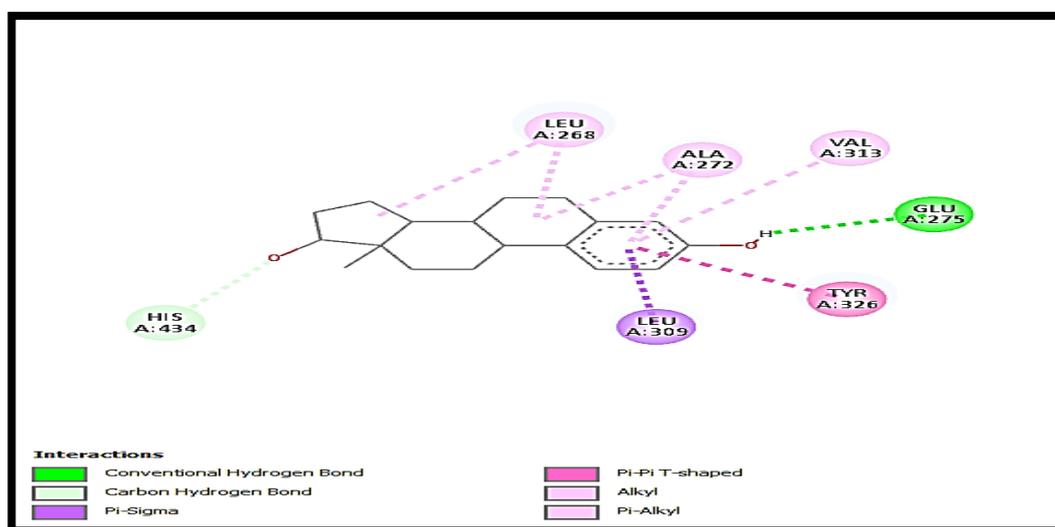
-Une liaison hydrogène au résidu histidine En position 475.



**Figure 10 :** Diagramme 2D de l'interaction œstrogène- récepteur bêta

✓ L'interaction entre l'œstrogène et le récepteur gamma engage(**Figure 11**) :

- Une liaison hydrogène formée entre C -ter du ligand et le résidu Histidine en position 434.
- 3 liaisons pi alcaline entre le ligand et les résidus Valine en position 313, Alanine en position 272 et Leucine en position 268



**Figure 11 :** Diagramme 2D de l'interaction d'œstrogène- récepteur gamma

Etant donnée que les deux molécules a activité PE ne présentent pas d'affinité pour les trois récepteurs nous ne présenterons pas leurs diagrammes 2D dans cette section mais vous pouvez les consulter en annexe (**Figures A1- A15**)

# **Discussion**

Notre travail s'intéresse aux perturbateurs endocriniens auxquels nous sommes exposés dans les cosmétiques que nous utilisons régulièrement dans notre quotidien. Ces molécules sont capables d'interférer avec notre système hormonal, entraînant des effets délétères (**Laurence, 2022**). En effet de plus en plus de preuves démontrent leurs effets néfastes sur l'organisme, notamment sur le système reproducteur et la prostate, en raison de leurs effets anti œstrogéniques (**Vitku et al., 2023**).

Pour cela, nous avons mené une enquête dans quelques commerces de notre ville, afin de déterminer quelles sont ces substances et dans quelle mesure sont elles présentes dans les produits que nous préférons.

Nos résultats ont démontré qu'ils sont présents partout, aussi bien dans les shampoings, les déodorants et les lingettes. Nous avons détecté principalement deux molécules, le triclosan et les parabènes.

Les parabènes sont des esters alkyliques de l'acide 4-hydroxybenzoïque. Il sont une classe de composés souvent utilisés comme conservateurs pour prolonger la durée de conservation de divers produits de soins personnels ; tels que les lotions, les déodorants, les produits de soins capillaires, les produits de rasage, les produits pharmaceutiques et les aliments (**Lange,2014 ;Caroline et al .,2018 ; Freire et al., 2019 ;Michael et George,2022**).

Parmi tous les parabènes auxquels les humains sont exposés, les quatre parabènes les plus couramment détectés dans les fluides biologiques sont le méthyl parabène (MP), l'éthyl parabène (EP), le propyl parabène (PP) et le butyl parabène (BP) (**Sandanger et al., 2011 ; Darbre et al., 2014 ; Zhou et al., 2018**).

Des parabènes ont été détectés dans les tissus humains, le sang, le lait maternel, le placenta et l'urine (**Shen, 2011 ; Kolatorova, 2017 ; Sandanger, 2011**).

Des preuves émergentes ont révélé la propension des parabènes à perturber le système endocrinien en raison de leur impact négatif sur le développement et la reproduction à partir d'études *in vitro* et *in vivo* (**Karpuzoglu et al., 2013 ; Nowak et al., 2018**). Il convient de noter qu'une exposition quotidienne prolongée à un mélange de parabènes (c'est-à-dire plus d'un type de parabène), une bioaccumulation et des interactions avec d'autres xénoœstrogènes, peuvent causer des modifications locales intracrâniens, paracrines ou endocriniennes, contribuant à la carcinogenèse du sein (**Golden et Gandy, 2005**). En effet, de nombreuses études tendent à montrer que les parabènes auraient une activité œstrogénique et seraient susceptibles d'entraîner des tumeurs œstrogènes dépendantes comme le cancer du sein ou encore des troubles de la fertilité (**Byford et al., 2002 ; Boberg et al., 2010**). En effet, l'exposition à un mélange de parabènes est associée de manière significative à une diminution de la concentration des spermatozoïdes, du nombre total de spermatozoïdes et de la motilité progressive (**Xiaoli et al.,2023**). Par ailleurs, les parabènes influencent l'évolution de la carcinogenèse du cancer du sein en agissant comme génotoxiques, facteurs de prolifération cellulaire, activateurs migratoires et métastatiques, et s'accumulent en hyper-accumulation dans les cellules du cancer du sein (**Craig et al.,2023**).

L'analyse de la composition des produits cosmétiques concernés par notre enquête a révélé la présence dans la majorité des cas, d'un mélange des 4 parabènes cités plus haut ou deux d'entre eux, notamment dans les déodorants et les shampoings. En revanche, dans les lingettes seul le méthyl parabène est retrouvé.

Des études indiquent que ce dernier, appliqué sur la peau à une concentration telle qu'on le trouve dans les produits cosmétiques, accélère le vieillissement cutané et augmente les dommages subis par l'ADN si la peau est exposée au soleil (**Handa et al., 2006 ; Okamoto et al., 2008**).

Notre enquête a également révélé la présence du triclosan (TCS) seulement dans les déodorants, mais tous les déodorants plébiscités par les consommateurs tlemcéniens.

Cet agent antibactérien lipophile à large spectre, est largement utilisé dans une variété de produits de consommation ( **Weatherly et Gosse, 2017** ) tels que les dentifrices, les savons pour les mains, les shampoings, les cosmétiques et d'autres produits de consommation, ainsi qu'en milieu clinique (antiseptiques, désinfectants) et dans les dispositifs médicaux ( **Montagnini et al., 2021**).

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* ont suggéré une association possible entre l'exposition au TCS et de multiples effets néfastes sur la santé, tels que l'altération de la fonction reproductive, la perturbation du métabolisme des lipides hépatiques, les lésions rénales, la colite, et favorise la fibrogènes et la tumorigènes hépatique (**Zang et al., 2019 ; Huang et al., 2023 ; Yun et al.,2023**).

Le TCS altère l'homéostasie thyroïdienne et pourrait être associé à des troubles du développement neurologique, des troubles métaboliques (**Maja et al., 2023**). Par ailleurs, l'exposition au TCS provoquerait des dommages importants à la fonction neuronale de l'hippocampe et serait liée à une diminution de la formation de la mémoire à long terme (**Arias-Cavières et al., 2018** ). Le TCS pourrait également augmenter la prolifération, la migration et l'invasion des cellules humaines du cancer de la prostate (**Kim et al. 2016** ), des cellules du carcinome du poumon humain (**Winitthana et al.,2014** ) et des cellules du cancer du sein (**Lee et al., 2014; Wu et al.,2015 ; Farasani et Darbre, 2021**). Ce dernier conduit aussi à une dérégulation du couplage excitation-contraction. , ce qui pourrait entraîner des complications graves telles qu'une insuffisance cardiaque et des arythmies (**Cherednichenko et al., 2012** ).

Le TCS peut également affecter les activités œstrogénique et androgénique à des concentrations près de celles retrouvées dans l'environnement, et favoriserait la production d'estradiol(E2) et progestérone (P4) et augmenterait les niveaux d'ARNm de HSD17B1 et HSD3B2, qui sont impliqués dans leur biosynthèse (**Olaniyan et al., 2016**). Il aurait non seulement des effets œstrogéniques (**Foran et al.,2000 ; Stocker et al.,2010**) mais serait aussi responsable de malformations congénitales et altérerait la fertilité (**Crofton et Paul, 2007 ; Kumar et al.,2009 ; Stocker et al., 2010**).

En raison de leurs effets anti œstrogène, nous avons par le biais du docking moléculaire, testé l'affinité de ces molécules aux récepteurs oestrogéniques (ER $\alpha$ , ER $\beta$  et ER $\gamma$ ). Notre but était de confirmer par simulation moléculaire l'effet PE anti œstrogène, suggéré par de nombreuses études.

Les résultats obtenus n'ont pas mis en évidence d'affinité forte entre ces molécules et les récepteurs oestrogéniques, suggérant un impact limité sur la santé humaine via une action oestrogénique.

Des recherches approfondies, incluant des tests *in vitro* et *in vivo*, sont nécessaires pour confirmer cette activité et explorer d'autres mécanismes d'action potentiels.

**Conclusion  
Et  
Perspectives**

Notre étude vise à déterminer à quel point nous sommes exposés aux perturbateurs endocriniens via les produits cosmétiques que nous utilisons régulièrement.

Grâce à une enquête dans quelques commerces de la ville de Tlemcen, nous avons détecté la présence de deux molécules fortement suspectées pour leurs effets néfastes sur notre santé via la perturbation de la fonction endocrine. Il s'agit du Triclosan et des Parabènes, deux molécules largement utilisées dans l'industrie des cosmétiques, et dont les effets anti œstrogène sont avérés.

Par docking moléculaire nous avons tenté de confirmer cette activité controversée malgré les nombreuses études, en testant l'affinité des trois récepteurs humains de l'œstrogène (alpha, beta et gamma) avec ces ligands.

Les résultats ont révélé des scores  $\Delta G$  élevés entre les récepteurs et le triclosan d'une part, et les 4 parabènes d'autre part. En revanche, les scores  $\Delta G$  entre ces mêmes récepteurs et l'œstrogène se sont avérés faibles confirmant ainsi l'affinité de ce ligand à ses récepteurs naturels.

Ces résultats contradictoires avec la littérature, poussent à des recherches plus approfondies.

Pour des études ultérieures, nous souhaitons d'adopter des outils de bio-informatiques plus sophistiqués citons l'outil Swiss ADME qui permet de prédire les propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion) d'une molécule afin d'évaluer les risques de toxicité de ces composés chimiques dans un organisme. Cependant, il est également possible d'examiner l'interaction des perturbateurs endocriniens avec d'autres récepteurs à titre d'exemple; les récepteurs thyroïdiens, les récepteurs stéroïdiens etc....toutefois, les tests *in vivo* et *in vitro* sont nécessaires et pourraient envisager l'interaction et l'effet potentiel des perturbateurs endocriniens.

# **Références Bibliographiques**

### A

**Allen T W, Klink W H , Polyzou WN (2001).** Analyse ponctuelle des facteurs de forme de deutons élastiques. Examen physique C ; (63), 3.

**Arias-Cavières A, More J, Vicente JM, Adasme T, Hidalgo J, Valdés JL, Humeres A, Valdés-Undurraga I, Sánchez G, Hidalgo C, Barrientos G (2018).** Le triclosan altère la plasticité synaptique hippocampique et la mémoire spatiale chez les rats mâles. *Neurosciences Mol avant.* ; 11 : 429.

### B

**Berman, H.M (2000).** The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28, 235– 242.

**Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GD, Sauer MJ, Darbre PD (2002).** Osteogenic Activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of steroid Biochemistry and molecular biology* ;80: 49-60.

**Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U (2010).** Possible endocrine disrupting effects of Parabens and their metabolites. *Reproductive toxicology* ; 30 : 301-312.

**Bourguignon JP, Parent AS (2010).** L'origine développementale de la santé et des Maladies : Le cas des perturbateurs endocriniens. *Journal du Pédiatre Belge* ; 12(2) : 46-49.

**Barbier G (2011).** Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution .*Sénat*;765.

**Bregman A, Heindel J, Jobling S (2012).** The state of endocrine disrupting chemicals. *United nations environment programme world Health Organizations*; 978:92-807.

**Bayram Yilmaz 1, Hakan Terekeci, Sandale Suleyman, Fahrettin Kelestimur (2020).** Produits chimiques perturbateurs endocriniens : exposition, effets sur la santé humaine, mécanisme d'action, modèles de tests et stratégies de prévention, *Pub Med* ;21(1) :127-147.

### C

**Crofton K, Paul K (2007).** Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: evidence for disruption of thyroxine. *Environmental toxicology and pharmacology*; 24: 194-197.

**Cherednichenko G, Zhang R, Bannister RA, Timofeyev V, Li N, Fritsch EB, Feng W, Barrientos GC, Schebb NH, Hammock BD, Beam KG, Chiamvimonvat N, Pessah IN (2012).** Le triclosan altère le couplage excitation-contraction et la dynamique du Ca<sup>2+</sup> dans le muscle strié. *Proc Natl Acad Sci USA.* ; 109 (35) : 14158-14163.

**Caroline Nowak , Wioletta Ratajczak-Wrona , Maria Gorska , Ewa Jabłońska (2018).** Les parabènes et leurs effets sur le système endocrinien. *Endocrinol cellulaire Mol*;474 : 238-251.

**Combarnous Y, Nguyen T M D (2019).** Comparative overview of the mechanisms of action of

## Références bibliographiques

Hormones and endocrine disruptor compounds. *Toxics*; 7(1), 5.

**Craig A Downs, Mohammad Mehdi Amin, Maryam Tabatabaeian, Afsane Chavoshani, Elham Amjadi, Alireza Afshari, Roya Kelishadi (2023).** Les parabènes s'accumulent préférentiellement dans les tumeurs du sein métastatiques par rapport aux tumeurs bénignes du sein et l'association des facteurs de risque de cancer du sein avec l'accumulation de parabènes. *Avancées environnementales* ;(11), 100325.

### D

**Damstra T, Barlow S, Bergman A (2002).** Global assessment of the state-of-the-science of Endocrine disrupters. Geneva : International Programme on Chemical Safety. *Journal Toxicol clin* ;40 (4) :457-65.

**Desmots S, Brulez C, Lemazurier E (2005).** Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. *Environnement, Risques et Santé*; 4 (3): 195-204.

**Diamanti-Kandarakis, Bourguignon E, Giudice L, Hauser C, Prins R, Soto S A M, Zoeller R, Gore A (2009).** Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*; 30(4): 293–342.

**Duval G, Simonot B (2010).** Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème Siècle. *Air Pur*; 79, 9-18.

**Darbre PD, Harvey PW (2014).** Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: A review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status; 34: 925-938.

**De Silva PS, Yang X, Korzenik JR, Goldman RH, Arheart KL, Caban-Martinez AJ (2017).** Association des composés phénoliques urinaires, des maladies inflammatoires de l'intestin et des symptômes diarrhéiques chroniques : données probantes tirées de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition. *Environ Pollut* ;229 : 621-626.

### E

**Elie F (2004).** Liaison hydrogène et autres liaisons chimiques. *ResearchGate* ,14.

### F

**Foran CM, Bennett ER, Benson WH (2000)** Developmental evaluation of a potential nonsteroidal estrogen: triclosan. *Marine environmental research*; 50: 153-156.

**Fogolari F., Corazza A., Esposito G (2018)** Free Energy, Enthalpy and Entropy from Implicit Solvent End-Point Simulations. *Front Mol Biosci*; 5: 1-5.

**Freire C, Molina-Molina J M, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Mustieles V,**

## Références bibliographiques

**Arrebola JP, Fernández MF, Artacho-Cordón, F, Olea N (2019)** Concentrations de bisphénol A et de parabènes dans les chaussettes pour nourrissons et jeunes enfants en Espagne et leurs activités de type hormonal. *Environ. Int*; 127,592-600.

**Farasani Abdallah , Philippa D Darbre (2021).** L'exposition à long terme au triclosan augmente la migration et l'invasion des cellules épithéliales du sein humain in vitro. *Appl Toxicol*; 41(7):1115-1126.

### G

**Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M (1979).** Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* ; 122 : 36–39.

**Greenstein, B., Wood, D (2001).** The endocrine system at a glance (3rd ed.) WileyBlackwell ;978-1-444-33215-5.

**Golden R, Gandy J, Vollmer G A (2005).** review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol*; 35, 435- 458.

**Goddard TD, Huang CC, Ferrin TE(2007).** Visualisation des cartes de densité avec UCSF Chimera. *J Struct Biol* ;157(1):281-287.

**Gaba M, Punam G, Sarbjot S (2010).** An overview on Molecular Docking. *Int. J. Drug Dev.Res* ; 2 : 219-2331.

**Giulivo M, Miren L, Ettore C, Damià B (2016).** Exposition humaine aux composés perturbateurs endocriniens : leur rôle dans les systèmes reproducteurs, le syndrome métabolique et le cancer du sein. *Recherche environnementale*; 115 :251-264.

### H

**Handa O, Kokura S, Adachi S, Takagi T, Naito Y, Tanigawa T et al (2006).** Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*; 227: 62-72.

**Huhtaniemi I, Martini L (2015).** Endocrinology– Study of the hormonal regulation of the body. Elsevier.

**Huang W , Cao G , Deng C, Chen Y , Wang T , Chen D , Cai Z (2023).** Effets indésirables du triclosan sur les reins chez la souris : Implication des troubles du métabolisme lipidique *.Journal des sciences de l'environnement* ;(124): 481-490.

### I

**INSERM (2017).** Exposition in utero aux perturbateurs endocriniens : les leçons du distilbène.

### K

## Références bibliographiques

**Kumar V, Chakraborty A, Kural M, Roy P (2009).** Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reproductive toxicology*; 27: 177-185.

**Karpuzoglu E, Holladay SD, Gogal RM (2013).** Parabènes : Impact potentiel des produits chimiques de faible affinité liant les récepteurs des œstrogènes sur la santé humaine. *J. Toxicol. Environ. Critique de santé B* ; 16, 321-335.

**Knez J (2013).** Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online*; 26 : 440–448.

**Kabir E R, Rahman M, Rahman I (2015).** A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241–258.

**Kim S, Thiessen PA, Bolton E E, Chen J, Fu G , Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker B A, (2016).** PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res* ;44, 1202–1213

**Kolatorova L, Duskova M, Vitku J, Starka L (2017).** Exposition prénatale aux bisphénols et aux parabènes et impacts sur la physiologie humaine. *Physiol*, 66, 305-315.

**Kaya S I , Cetinkaya A , Bakirhan N K , Ozkan S A (2020).** Trends in sensitive electrochemical sensors for endocrine disruptive compounds. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 28.

### L

**Ludwing S (2011).** Comportement d'un « perturbateur endocrinien » et d'un « non perturbateur endocrinien » vis-à-vis de la toxicité testiculaire chez le rat. *Mol Endocrinol cellulaire*; 474, 230-256.

**Lange C, Kuch, B, Metzger JW (2014).** Activité œstrogénique des constituants des déodorants pour les aisselles déterminées par le test E-Screen. *Chemosphère* ; 108, 101-106.

**Lee HR, Hwang KA, Nam KH, Kim HC, Choi KC(2014).** La progression des cellules cancéreuses du sein a été renforcée par des produits chimiques perturbateurs endocriniens, le triclosan et l'octylphénol, via une voie de signalisation dépendante des récepteurs d'œstrogènes dans des modèles de xénogreffes cellulaires et murins. *Chem Res Toxicol* ; 27 (5):834-842.

**Lgaz H, chung I, Salghi R, Ali I H, Chaouiki A, El Aoufir Y, Khan M (2019).** On the Understanding of the adsorption of Fenu greek gum on mild steel in an acidic medium: Insights From experimental and computational studies. *Appl Surf. Sci*; 463: 647-658.

**Laurence N (2022).** Panorama des modes d'action des perturbateurs endocriniens *Environnement. Risques et Santé* ; ( 18) , 359 - 360.

### M

## Références bibliographiques

**Morley J (2019).** Revue Générale du système endocrinien. Manuel MSD.

**Montagnini BG , Forcato S , Pernoncine KV , Monteiro MC , Pereira MRF , Costa NON , Moreira EG , Anselmo-Franci JA , Gérardin CDC (2021).** Résultats sur le développement et la reproduction chez les rats mâles exposés au triclosan : étude sur deux générations . Frontières de l'endocrinologie;( 12).

**Michael T Penrose , George P Cobb(2022).** Identifier les produits potentiels de transformation du parabène et évaluer les changements de toxicité résultant de la transformation. Eau Environnement Res;94(4)

**Maja Milanovic , Larisa Duric , Natasha Milošević , Natasha Milić (2023).** Aperçu complet du triclosan, depuis son apparition généralisée jusqu'aux conséquences sur la santé. Environ Sci Pollut Res Int; 30(10) :25119-25140.

### N

**Norman,A.W, G.Litwack G (1997).** General considerations of hormones.livre ,Chapitre 1 - Considérations générales sur les hormones ;1-48.

**Nguyen, T. M. D. (2017).** Impact of 5'-amp-activated protein kinase on male gonad and spermatozoa functions. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 5, 25.

**Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Gorska M, Jabłońska E (2018).** Parabènes et leurs effets sur le système endocrinien. Mol Endocrinol cellulaire; 474, 238-251.

### O

**OMS (2000).** Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux Perturbateurs endocriniens chimiques.

**Okamoto Y, Hayashi T, Matsunami S, Ueda K, Kojima N (2008).** Combined activation of Methyl paraben by light irradiation and esterase metabolism toward oxidative DNA Damage. Chemical Research in Toxicolog ; 21(8) : 1594-99.

**Olaniyan L W B, Mkwetshana N, Okoh A I (2016).** Triclosan in water, implications for human and environmental health. Springer Plus, 5(1).

### P

**Perlemuter L , Thomas J (2003).** Endocrinologie. Paris, France; 493.

**Pilliere F (2005).** Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. EMC Toxicol Pathol; 43-53.

**Parasuraman , S (2012).** Protein data bank. J Pharmacol Pharmacother 3, 35.

**Planchon P (2014).** Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé ; Mol Endocrinol cellulaire; 474, 238-261.

### R

**Rao R , Zhengquan Guo un,Xingping Zhang un,Yuhua Zheng b(2014).** les impacts d'une taxe carbone sur l'économie chinoise à l'aide d'un modèle CGE avec une désagrégation détaillée des secteurs énergétiques.Science direct; 455-462.

**Roumegas J L (2014).** Rapport d'information déposé par la commission des affaires européennes sur la Stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens. Article : Archives des maladies professionnelles et de l'environnement;(79)1: 64-68

**Reichle D E (2020).** Traitement de l'énergie par les animaux. Le cycle mondial de carbone et le changement climatique .Science direct ; 55-78.

**Rolfo A, Nuzzo A M, De Amicis R, Moretti L, Bertoli S, Leone A (2020).** Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: correlation with diet intake and pregnancy outcomes. Nutrients ; 12(6), 1744.

**Rue Maria Elisabeth, Sergio Bernasconi (2020).** Produits chimiques perturbateurs endocriniens dans la croissance fœtale humaine.Pub med ;21(4):1430.

### S

**Schulz-Gasch T, Stahl M (2004).** Scoring Function for Protein-ligand Interactions: A Critical Perspective. Drug Discovery Today: Technologies; 1:231-239.

**Stocker TE, Gibson EK, Zorrilla LM (2010).** Triclosan exposure modulates estrogen dependent responses in the female wistal rat. Toxicological sciences; 117(1): 45-53.

**Seeliger D, De Groot (2010).** Ligand Docking and binding site analysis with PyMol and Autodock/Vina. Journal of computer-aided molecular design ; 24(5) :417-422.

**Sandanger TM, Huber S, Moe MK, Braathen T Leknes H, Lund E (2011).** Concentrations plasmatiques de parabènes chez les femmes ménopausées et utilisation autodéclarée de produits de soins personnels : étude postgénomique NOWAC. J Environ Sci Environ Épidémiol ; 21, 595-600.

**Shen X, Liang J, Zheng L, Lv Q, Wang H (2011).** Application de la micro extraction liquide-liquide dispersive pour la préconcentration de huit parabènes dans des échantillons réels et leur détermination par chromatographie liquide haute performance. J Sep Sci; 40, 4385-4393.

**Schaedlich k, Scarlett Gebauer, Luise Hunger, Laura-Sophie Beier, Holger M. Koch, Martin Wabitsch, Bernd Fischer, Jana Ernst (2018).** DEHP deregulates adipokine levels and impairs fatty acid storage in human SGBS-adipocytes. Scientific Reports; (8): 3447.

## Références bibliographiques

**Sheng Z, Wang C, Ren F, Liu Y, Zhu B (2019).** Molecular mechanism endocrine disruptive effects induced by Bisphenol A: The role of transmembrane G-protein estrogen Receptor 1 and integrin  $\alpha\beta3$ . *Journal of Environmental Sciences*; 75, 1-13.

**Street M et Bernasconi S (2020).** Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth, *Int J Mol Sci*,20;21(4):1430.

### T

**Trott O, Olson A J (2010).** AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 31, 455-461.

### V

**Vitku J ,Skodava T, Varasova A , Gadus L , Michnova L , Horackova L , Simkova M , Héracek J (2023).** Perturbateurs endocriniens et oestrogène dans le tissu prostatique humaine .*Physiol Res*;72: 411-422.

### W

**Wang R, Lu Y, Fang X, Wang S (2004).** An Extensive Test of 14 Scoring Functions Using The PDB bind Refined Set of 800 Protein-ligand Complexes. *J Chem Inf Comp. Sci*; 44:2114-2125; *Pub Med*;44(6):2114-25.

**Wong EW, Cheng CY (2011).** Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction, *Trends Pharmacol Sci* ; 32 : 290–299.

**Who (2012).** Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques.

**Winitthana T, Lawanprasert S, Chanvorachote P (2014).** Triclosan potentialise la transition épithéliale-mésenchymateuse dans les cellules cancéreuses du poumon humain résistantes à l'anoikis. *PLoS UN* ; 9 (10).

**Wang L, Asimakopoulos AG, Kannan (2015).** Accumulation de 19 composés aromatiques hétérocycliques phénoliques et xénobiotiques environnementaux dans le tissu adipeux humain. *Environ* ;78, 45-50.

**Wu Y, Beland FA, Chen S, Fang JL (2015).** Les kinases 1/2 et Akt régulées par le signal extracellulaire contribuent à la prolifération des cellules JB6 Cl 41–5a stimulée par le triclosan. *Arche Toxicol* ; 89 (8) : 1297-1311.

**Weatherly LM , Gosse JA (2017).** Exposition au triclosan, transformation et effets sur la santé humaine. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Partie B : Examens critiques* ;( 20): 447-469.

### X

**Xiaoli Shen, Ming Zhan, Yuqing Wang, Tang Weifeng (2023).** Exposition aux parabènes et qualité du sperme chez les hommes en âge de procréer. *Écotoxicologie et sécurité environnementale* 264(5):115453.

### Y

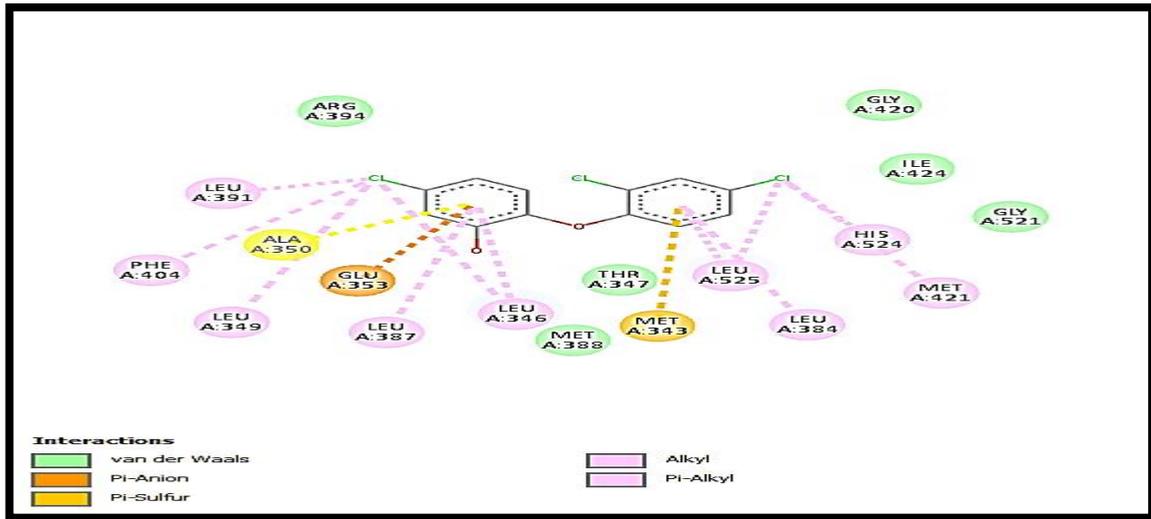
**Yun Meng Bai , Fan Yang , Piao Luo , Lu Lin Xie , Jun Hui Chen , Yu Dong Guan , Hong-Chao Zhou , Teng-Fei Xu , Hui-Wen Hao , Bing Chen , Jia Hui Zhao , Cai Ling Liang , Ling-Yun Dai , Qing Shan Geng , Ji Gang Wang (2023).** Dissection transcriptomique unicellulaire des événements cellulaires et moléculaires sous-jacents à la fibrose hépatique induite par le triclosan chez la souris. *Rés Med Mil*; 10(1): 7.

### Z

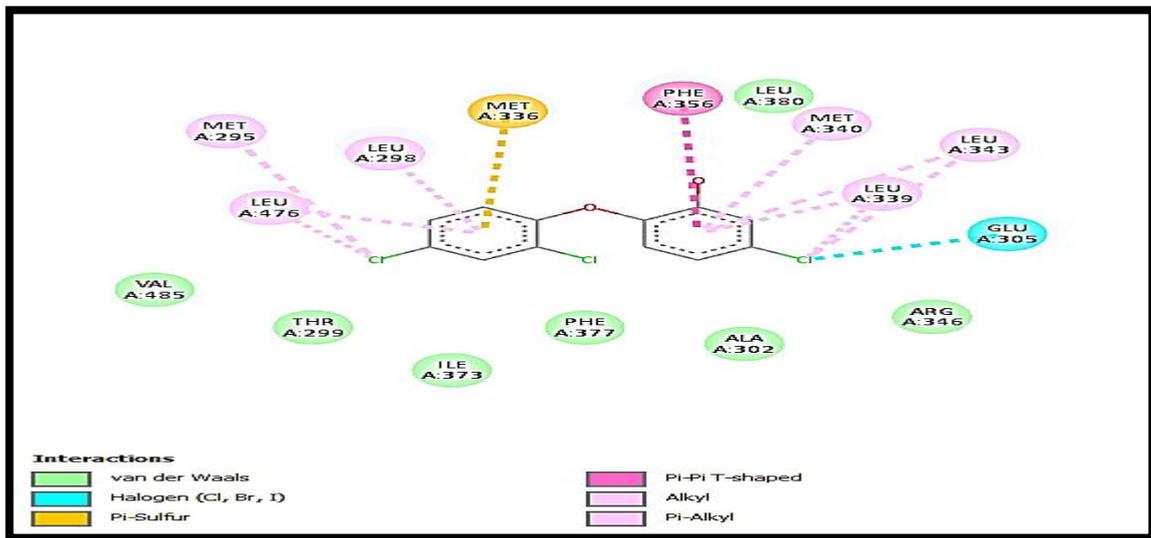
**Zhou HT, Chen HC, Ding WH (2018) .** Accurate analysis of parabens in human urine using isotope-dilution ultrahigh-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *J Pharm Biomed. Anal* ; 150, 469

**Zang L , Peut , Huang W , Ling Y , Soleil L , Wang X, Zeng A, Dahlgren RA , Wang C , Wang H (2019).** La *Lactobacillus plantarum* ST-III atténue les effets toxiques du triclosan sur le poisson zèbre (*Danio rerio*) via la modulation du microbiote intestinal. *Immunologie des poissons et crustacés* ; (84 ):1157-1169

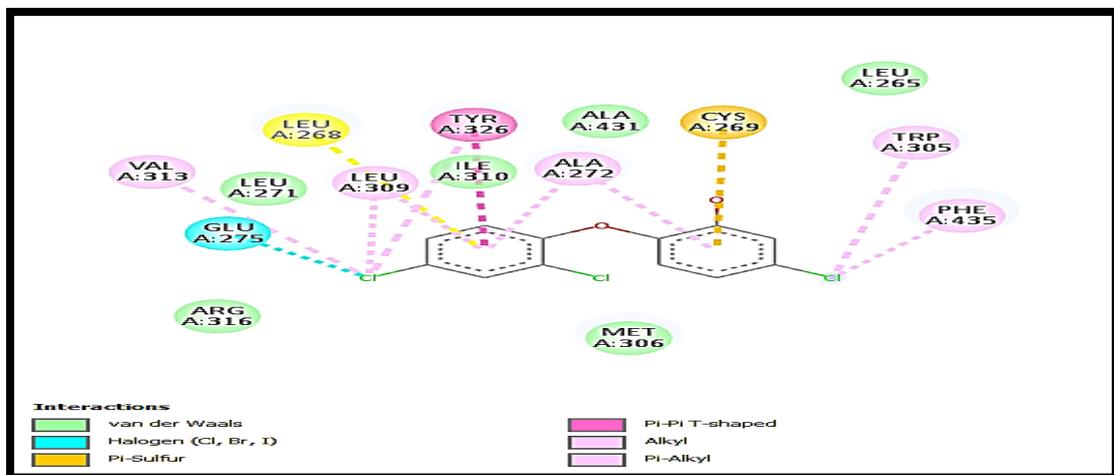
# **Annexes**



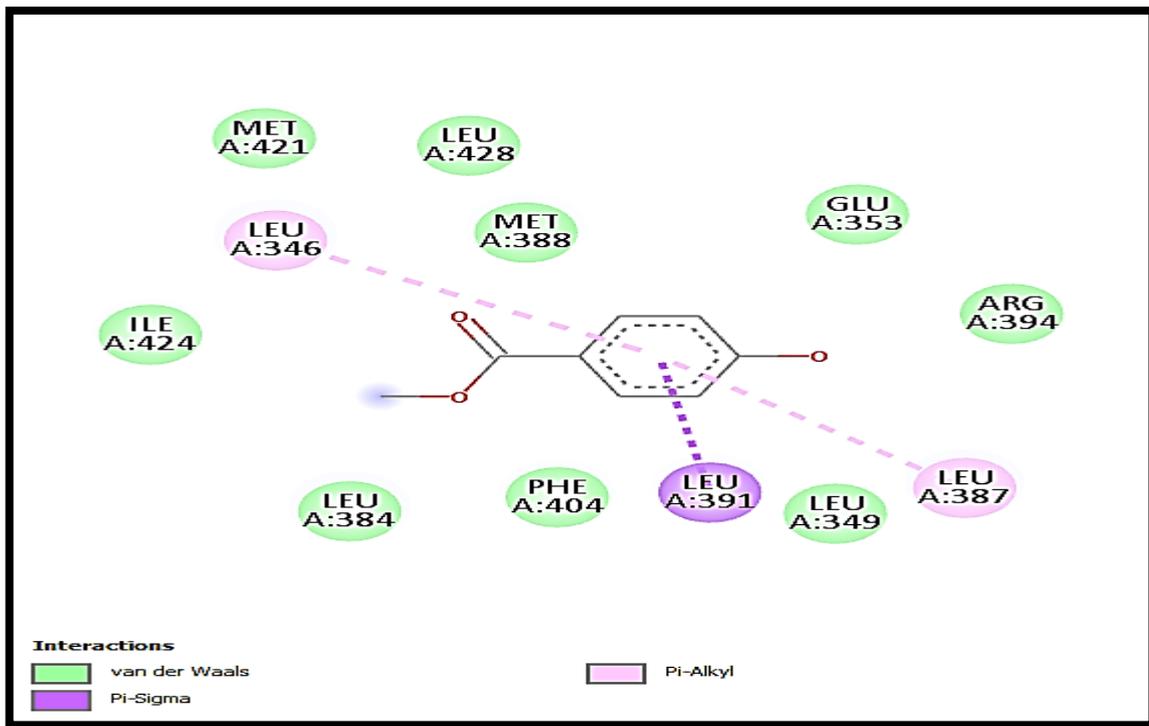
**Figure A1:** Diagramme 2D de l'interaction triclosan-recepteur alpha



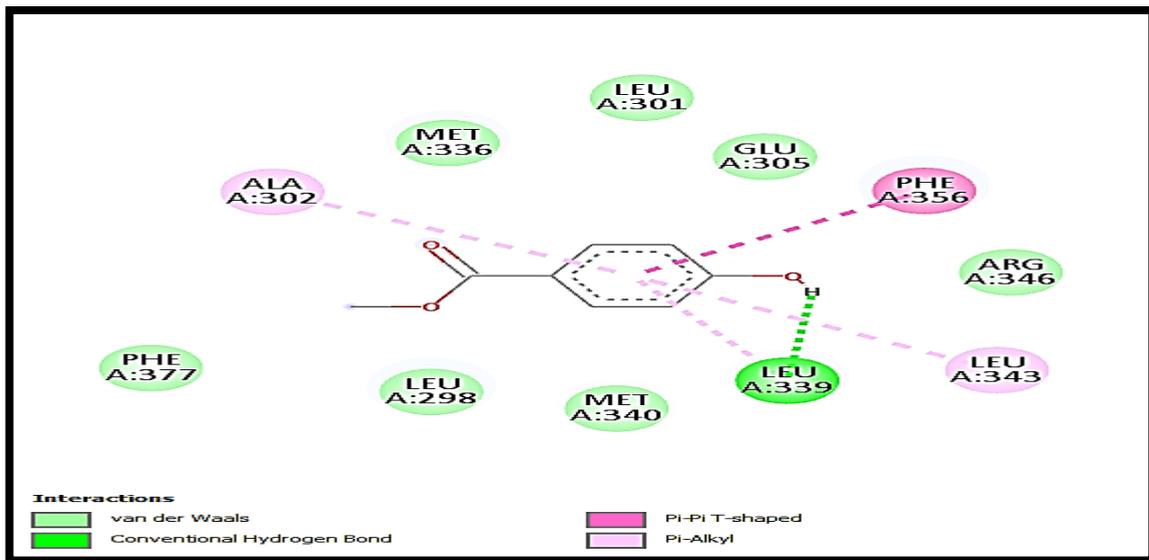
**Figure A2:** Diagramme 2D de l'interaction triclosan-recepteur beta



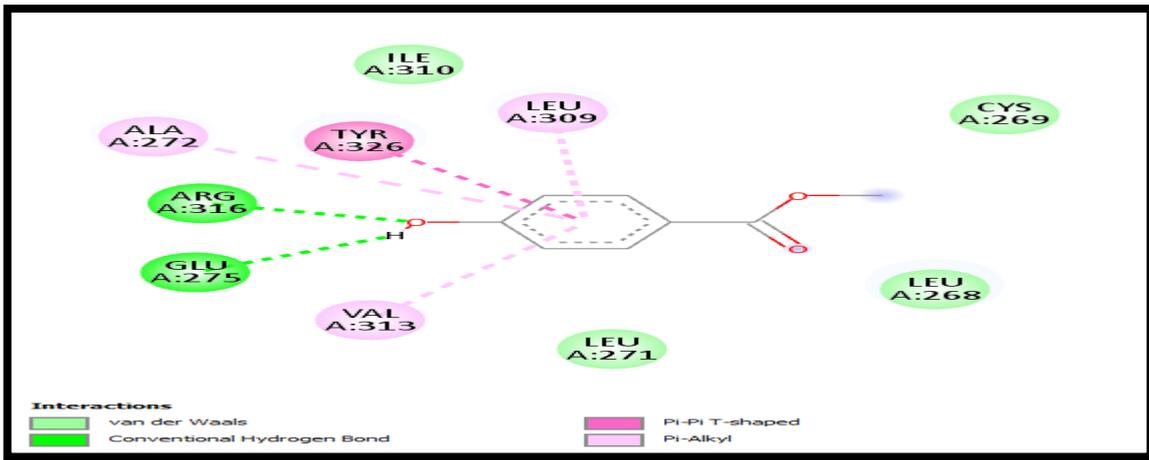
**Figure A3:** Diagramme 2D de l'interaction triclosan-recepteur gamma **Parabènes**



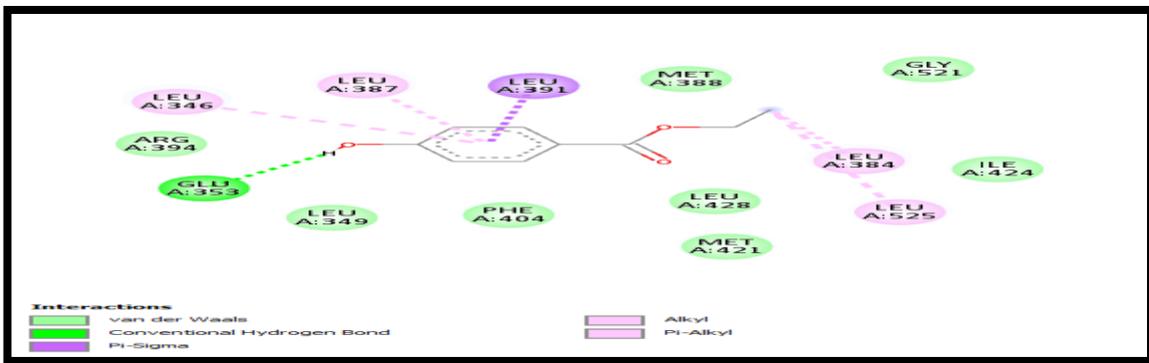
**Figure A4:** Diagramme 2D de l'interaction méthyl parabène-récepteur alpha



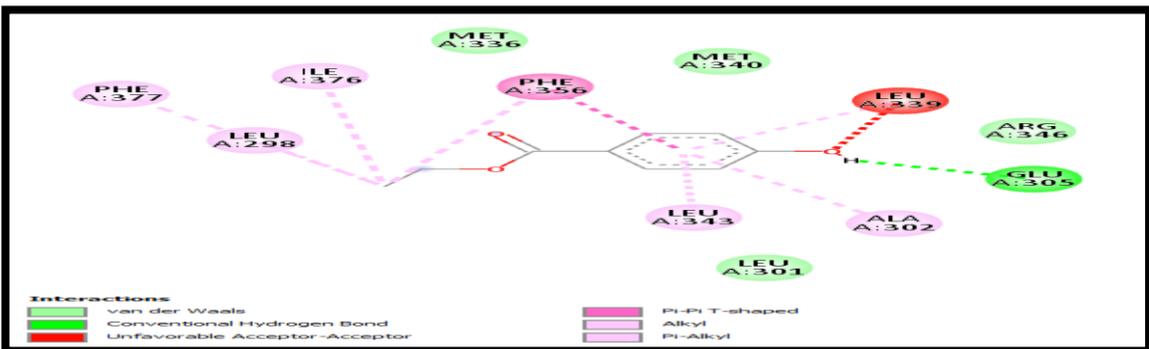
**Figure A5:** Diagramme 2D de l'interaction méthyl parabène-récepteur beta



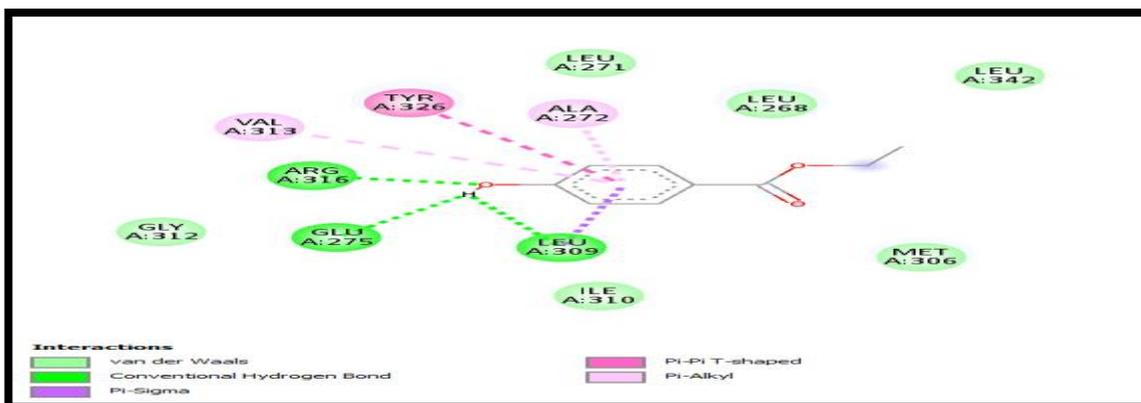
**Figure A6:** Diagramme 2D de l'interaction méthyl parabène-récepteur gamma



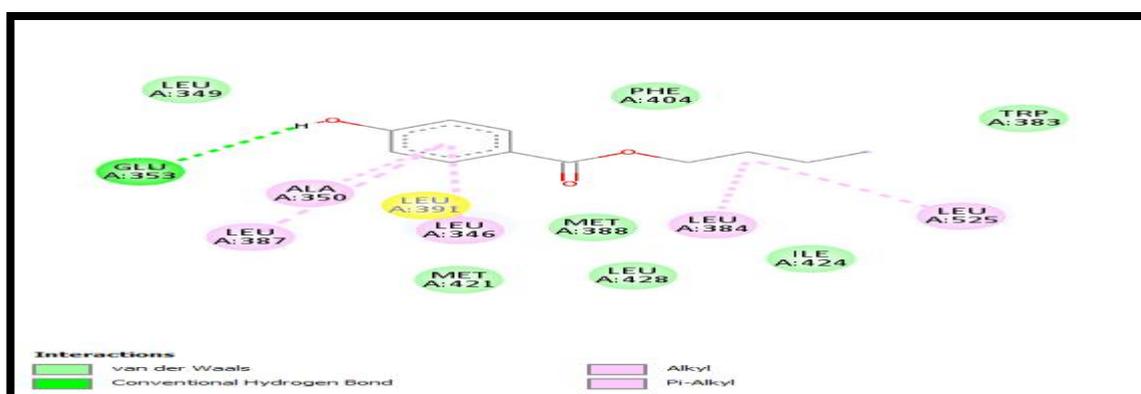
**Figure A7:** Diagramme 2D de l'interaction éthyle parabène-récepteur alpha



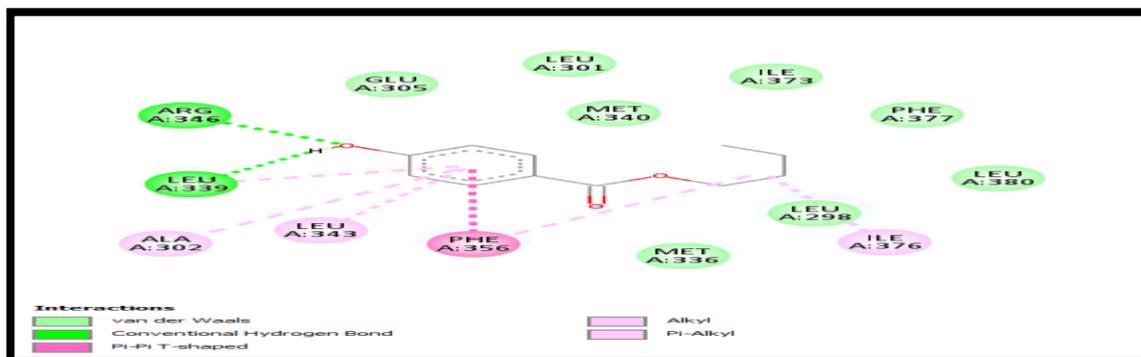
**Figure A8:** Diagramme 2D de l'interaction éthyle parabène-récepteur beta



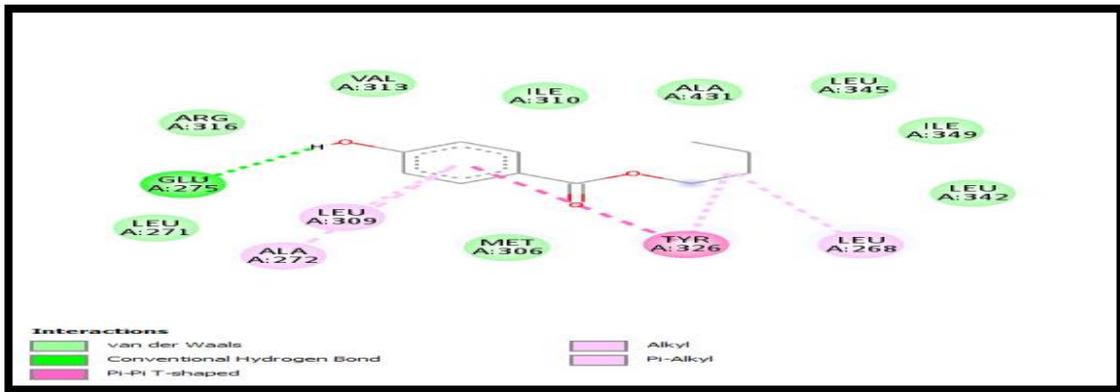
**Figure A9:** Diagramme 2D de l'interaction éthyle parabène-récepteur gamma



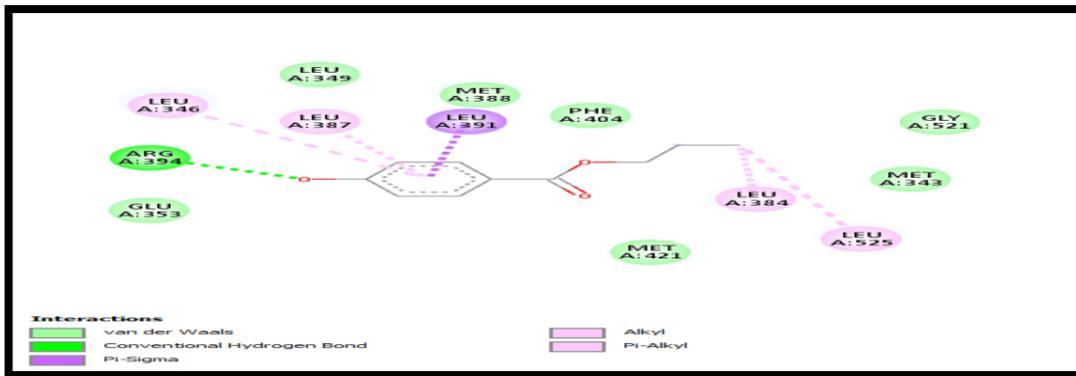
**Figure A10:** Diagramme 2D de l'interaction butyle parabène-récepteur alpha



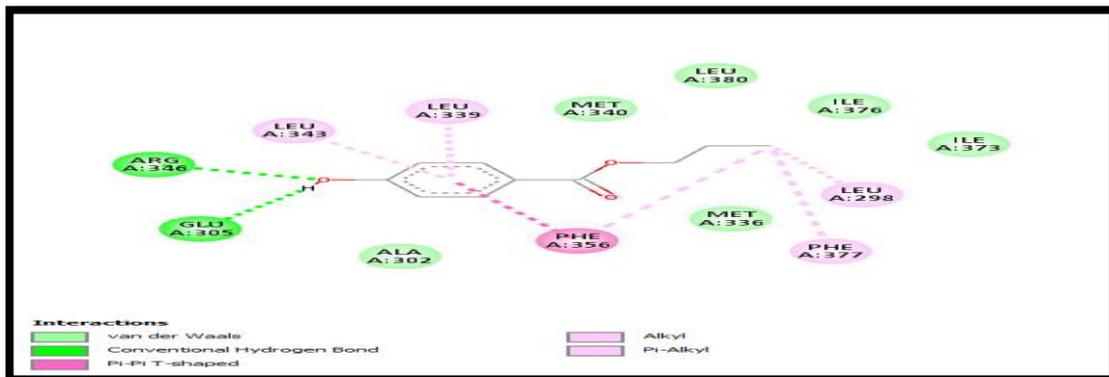
**Figure A11:** Diagramme 2D de l'interaction butyle parabène-récepteur beta



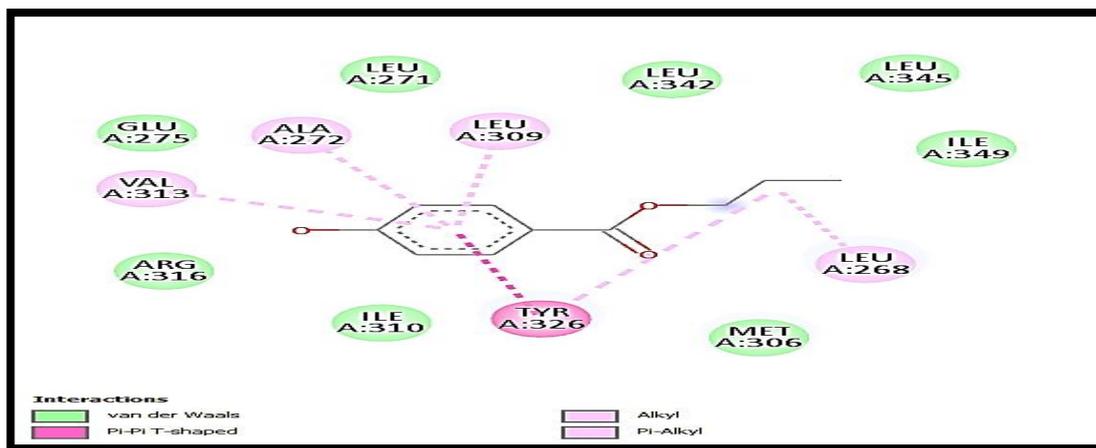
**Figure A12:** Diagramme 2D de l'interaction butyle parabène-récepteur gamma



**Figure A13:** Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur alpha



**Figure A14:** Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur beta



**Figure A15:** Diagramme 2D de l'interaction propyl parabène-récepteur gamma