



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABBES LAGHROUR -KHANCHELA
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE



N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Chimie.

Spécialité : Chimie Analytique et Environnement

Intitulé :

**Estimation de la toxicité aquatique d'une
série de composés polluants**

Réalisé par :

- CHEKHAB Romaissa
- SEKROUF Hadjer

Dirigé par : Dr. BOUAKKADIA. A

Membres de jury :

SAMAI Salima

BOUAKKADIA Amel

KERTIOU Nour Eddine

MCB

MCA

MCB

U.A.L. Khenchela

U.A.L. Khenchela

U.A.L. Khenchela

Présidente

Encadreur

Examineur

Promotion : 2021/2022.

REMERCIEMENTS

*Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite. Nous remercions notre promotrice **Dr Bouakkadia Amel** pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigoureuse scientifique, sa disponibilité, ses précieux conseils, la confiance qu'elle nous a accordé et pour son suivi régulier à l'élaboration de ce travail.*

Nos remerciements vont aussi aux membres de jury

Dr : Kertiou Nour Eddine et Dr : Samai Salima

De nous avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.

Un grand merci particulier à nos collègues et nos amies de la promotion Chimie

Analytique pour les sympathiques moments qu'on a passés ensemble, on les remercie pour leur confiance, leur disponibilité et leur fidélité.



Dédicaces

Avant tout je remercie le bon Dieu de nous avoir mis sur le bon chemin pour pouvoir réaliser ce travail que je dédie :

À moi-même pour tous mes efforts depuis 5 ans

A la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, À mon cher père : Larbi je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie

A la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, qui garde les nuits pour que je me rendorme, À ma très chère mère : halima je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie

À mes chères sœurs : salsabil et nourhane

À mes chers frères : imad, bast, manou

À toutes mes chères amies : « hanane, nabila, hadjer, selma , nadia , Khawla et boussi »

À tous les membres du tanween club

À mon binôme « hadjer»

ROMAISSA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

A celle qui m'arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour

Incessible, à la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières.

Ma mère NOURA

A mon support dans ma vie, qui m'appris ma supporté et ma dirigé vers la gloire

Mon père ABDELLEAH

A vous mon frère (Sofiane) et mes sœurs (wahida, bissa, nesrine, ahlam) qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A mes chères copines (romaïssa, rania) et ma cousine (ibtissem)

Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

HADJER

Résumé

Le travail que nous avons abordé se situe dans le cadre général de l'étude de la préservation de l'environnement. Pour cela nous avons choisi de prédire la toxicité aquatique d'une série de pesticides.

Nous avons optimisé et calculé les descripteurs moléculaires en utilisant des logiciels de modélisation moléculaires bien spécifiques (HyperChem, Dragon).

Le modèle QSAR obtenu a été élaboré avec la méthode de régression linéaire multiple RLM

La série des données a été divisé aléatoirement en deux sous-ensembles, un ensemble de 49 composés pour la construction du modèle et un ensemble de 22 composés pour la validation

Les paramètres statistiques obtenus pour les ensembles de calibration et de validation (Coefficient de détermination et de prédiction : R^2 ; Q^2 et écart type s) font ressortir la qualité et la pertinence du modèle calculé.

Le domaine d'application a été discuté à l'aide de diagramme de Williams

Mots clés: Modélisation, Régression linéaire multiple, Modèles QSAR, Pesticides, Toxicité aquatique

ملخص

العمل الذي كنا نناقشه يقع ضمن الإطار العام لدراسة الحفاظ على البيئة. لذلك اخترنا التنبؤ بالسمية المائية لسلسلة من مبيدات الآفات. قمنا بتحسين وحساب الأوصاف الجزيئية باستخدام برنامج نمذجة جزيئي محدد للغاية (HyperChem, Dragon)

تم تطوير نموذج QSAR الناتج باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد RLM تم تقسيم سلسلة البيانات بشكل عشوائي إلى مجموعتين فرعيتين، ومجموعة من 49 مركبًا لبناء النموذج ومجموعة من 22 مركبًا للتحقق من صحتها البارامترات الإحصائية التي تم الحصول عليها لمجموعتي المعايرة والتحقق (معامل التحديد والتنبؤ R^2 ; Q^2 والانحراف المعياري S) يبرزان نوعية النموذج المحسوب وأهميته. تمت مناقشة مجال التطبيق باستخدام مخطط Williams.

الكلمات المفتاحية: النمذجة، الانحدار الخطي المتعدد، نماذج QSAR ، مبيدات الآفات، السمية المائية

Abstract

The work we have been discussing is within the general framework of the study of environmental preservation. For this we have chosen to predict the aquatic toxicity of a series of pesticides.

We optimized and calculated the molecular descriptors using very specific molecular modeling software (HyperChem, Dragon).

The resulting QSAR model was developed using the RLM multiple linear regression method MLR.

The data series was randomly divided into two subsets, a set of 49 compounds for model construction and a set of 22 compounds for validation

The statistical parameters obtained for the calibration and validation sets (Coefficient of determination and prediction: R^2 ; Q^2 and standard deviation s) highlight the quality and relevance of the calculated model.

The area of application was discussed using Williams's diagram

Keywords: Modelling, Multiple linear regression, QSAR models, Pesticides, Aquatic toxicity

Symboles et abréviation

AM1 : Austin Model 1.

EC50 : Toxicité aquatique (*Daphnia*)

E_{istd} : Résidu de prédiction standardisé.

EQMC : Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de calibration.

EQMP : Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de prédiction.

EQMP_{ext} : Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de prédiction externe.

F : Statistique de Fisher.

GA : Algorithme génétique

H : Matrice de projection, ou matrice chapeau.

h_{ii} : Eléments diagonaux de la matrice chapeau.

MM+ : Mécanique Moléculaire.

N : Dimension de la population.

n-p : Nombre de degrés de liberté de la somme des carrés des résidus.

P : Nombre de descripteurs en comptant la constante (nombre de paramètres).

Q² : Coefficient de prédiction.

QSAR : Quantitative Structure/ Propriétés - Relationship.

QSPR : Quantitative Structure/ Property Relationships.

R² : Coefficient de détermination.

RLM : Régression linéaire multiple.

S: Erreur standard.

VIF : Facteur d'inflation de la variance

X : Matrice des valeurs observées des variables explicatives

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Classification des pesticides selon la nature de la cible visé | 6 |
| Tableau II: Quelques familles chimiques des pesticides | 7 |
| Tableau III: Composés étudiés et leur toxicité..... | 25 |
| Tableau IV: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50 | 37 |
| Tableau V: Valeurs de pEC50 expérimentales, calculées, prédites, h_{ii} , e_{istd} | 38 |
| Tableau VI: Matrice de corrélation..... | 40 |
| Tableau VII: Analyse de régression | 41 |
| Tableau VIII: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (49 composés) et celui de validation (22 composés)..... | 41 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: La composition d'un pesticide..... | 6 |
| Figure 2 : dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination | 10 |
| Figure 3: processus de transfert des pesticides vers les différents compartiments del'environnement | 11 |
| Figure 4: le comportement des pesticides sur sol | 11 |
| Figure 5: La présence des pesticides dans l'air dans sous 3 phase (liquide – solide - gaz)..... | 12 |
| Figure 6: les pesticides est la pollution dans l'eau | 13 |
| Figure 7: Modèle de l'étude de relation structure activité/propriété | 17 |
| Figure 8: Présentation de la méthodologie de QSAR | 18 |
| Figure 9: Procédure d'obtention et dévalidation d'un modèle QSAR/QSAR..... | 21 |
| Figure 10: Représentation graphique de la régression multilinéaire pour deux variables indépendantes x1 et x2 et une variable dépendante y | 23 |
| Figure 11: Diagramme de Williams | 42 |
| Figure 12 : Valeurs calculées en fonction des valeurs expérimentales de pEC50 | 43 |
| Figure 13: Test de randomisation..... | 44 |

Table des matières

| | |
|----------------------------|---|
| Introduction générale..... | 2 |
|----------------------------|---|

PARTIE 01: Etude bibliographique

Chapitre 01

| | |
|--|----|
| I. Généralité sur les pesticides | 4 |
| I.1. Introduction..... | 4 |
| I.2. Définition | 5 |
| I.3. Les composés d'un pesticide | 5 |
| I.4. Classification des pesticides | 6 |
| I.4.1. Classification selon la nature de la cible visée :..... | 6 |
| I.4.2. Classification selon la famille chimique | 7 |
| I.5. L'utilisation des pesticides | 8 |
| I.6. Mécanisme d'action des pesticides | 8 |
| I.7. Effet sur l'environnement | 9 |
| I.7.1. L'effet sur sol..... | 11 |
| I.7.2. L'effet sur l'air | 12 |
| I.7.3. L'effet sur l'eau | 12 |

Chapitre 02

| | |
|--|----|
| II. Modélisation QSAR/QSPR..... | 14 |
| II. 1. Introduction :..... | 14 |
| II. 2. Historique : | 15 |
| II. 3. Définition..... | 16 |
| II. 4. Principe des méthodes QSPR/QSAR..... | 18 |
| II.5. Les descripteurs de QSAR..... | 19 |
| II.5.1. Les descripteurs physico-chimiques | 19 |
| II.5.2. Les descripteurs électroniques | 19 |
| II.5.3. Les descripteurs topologiques | 19 |
| II. 6. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR | 20 |
| II. 7. Application de QSAR : | 22 |
| II. 8. Régression Linéaire Multiple :..... | 22 |

PARTIE 02: Application

| | |
|---|-----------|
| I. Calcul du modèle : | 37 |
| I. 1. Choix du modèle : | 37 |
| I.2. Choix d'une famille de descripteurs : | 37 |
| II. Développement du modèle | 40 |
| II. 1. Matrice de corrélation | 40 |
| II. 2. Equation et analyse de régression | 40 |
| II. 3. Domaine d'application : | 42 |
| II. 4. Qualité de l'ajustement | 43 |
| II.5. Test de randomisation | 44 |
| Conclusion Générale | 46 |
| Références bibliographiques | 47 |



Introduction générale



Introduction générale

Plusieurs ravageurs affectent négativement notre vie quotidienne. Maladies, insectes et plantes nuisibles s'attaquent aux cultures, forêts et plantes ornementales... Depuis la Grèce antique, les pesticides se sont développés comme un moyen de lutte, dans le sens où ils améliorent le bien-être des populations en éradiquant ou en limitant la propagation de substances saines très polluées. Maladies parasitaires mortelles et assurer une meilleure production alimentaire.

Les pesticides peuvent être groupés de différentes manières: par famille chimique, par le type de formulation (liquide, granulé...), etc. Toutefois, la classification la plus courante est la classification de ces produits selon la nature de l'espèce nuisible sur laquelle ils doivent agir. On retrouve ainsi les termes: d'herbicides (contre les " mauvaises herbes "), d'insecticides (contre les insectes, leurs larves et leurs oeufs), de fongicides (contre les champignons, virus, et bactéries), de molluscicides (contre les limaces et escargots), de rodenticides (contre les taupes et rongeurs), de corvicides (contre les oiseaux ravageurs), de nématocides (contre les vers), d'acaricides (contre les arachnides) [1].

Les pesticides ont contaminé presque toutes les parties de notre environnement, c'est vrai qu'ils tuent quelques espèces visées comme les insectes, champignons et les plantes indésirables. Les effets des pesticides sur l'environnement sont nombreux; ils ont un effet sur [2] :

- La contamination des eaux.
- Le sol.
- L'air.

Certains pesticides peuvent présenter une toxicité aiguë qui peut être éliminés facilement par l'organisme, ou s'accumuler dans l'organisme et induire des effets à long terme. Selon l'OMS (1991), cette toxicité influençant par différents facteurs pour l'homme telle que :

- Les modalités de l'exposition.
- Le degré d'absorption.
- La nature des effets de la matière active.
- L'accumulation de la persistance du produit dans l'organisme.

Le développement de nouvelles techniques de modélisation a permis la mise en place de nombreuses méthodes RQSP (en anglais QSPR : Quantitative Structure Property Relationship) et RQSA (en anglais QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) ; elles reposent pour la plupart sur « la recherche d'une relation entre un ensemble de nombres réels, appelés descripteurs moléculaires, et la propriété ou l'activité que l'on souhaite prédire ». Ces méthodes permettent de justifier les données expérimentales disponibles et de prédire les propriétés/activités pour des nouveaux composés ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles [3].

Par conséquent, la cible principale de ce travail est l'estimation de la toxicité aquatique d'une série de composés polluants.

Cette mémoire est divisée en deux parties distinctes :

La première partie est consacrée à la recherche bibliographique et se compose de deux chapitres :

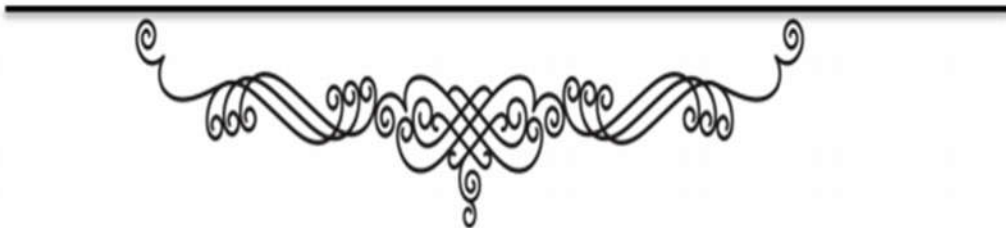
- Le premier est un aperçu des pesticides et de leurs effets toxiques sur l'environnement.
- Le chapitre 2 est un aperçu de la modélisation QSAR et de la régression linéaire multiple.

La deuxième partie de notre travail concernera la partie expérimentale de cette étude.

Et finalement arriver à une conclusion Général.



Partie bibliographique



CHAPITRE I :

GENERALITES SUR LES PESTICIDES



I. Généralité sur les pesticides

I.1. Introduction

Dans la Grèce antique, des substances naturelles étaient déjà employées pour lutter contre les nuisibles. Plus récemment, la chimie minérale a imaginé des pesticides à base de cuivre notamment, comme la fameuse bouillie bordelaise.

Enfin, les pesticides sont devenus réellement des substances chimiques non naturelles, de synthèse, développées lors de la révolution chimique du début du XX^e siècle (les organochlorés, les organophosphatés, le DDT, le 2,4-D).

Le terme pesticide dont la traduction étymologique est "tueurs de fléaux" dérive de "Pest", mot anglais désignant tout organisme vivant (virus, bactéries, champignons, herbes, vers, mollusques, insectes, rongeurs, mammifères, oiseaux) susceptible d'être nuisible à l'homme et/ou à son environnement, et le terme « pesticide » couvre un champ plus vaste et général que les expressions « produit phytosanitaire » ou « produit phytopharmaceutique » [4].

Aujourd'hui, plus de 350 produits sont utilisés en tant que tels dans la Communauté européenne. Mais leur effet sur la santé humaine et sur l'environnement s'avère généralement néfaste. On les soupçonne d'être cancérigènes ou mutagènes, de favoriser le diabète ou l'obésité, de polluer les sols ou encore de nuire aux insectes pollinisateurs.

Ainsi depuis quelques années, leur usage fait l'objet de réglementations visant à contrôler leur impact. Pourtant la consommation mondiale de pesticides continue d'augmenter et la France se place aux premiers rangs des producteurs et des utilisateurs.

Même si les deux termes sont souvent employés indifféremment pour désigner une substance destinée à prévenir ou à combattre les ravageurs ou les espèces indésirables, le terme pesticide est en principe plus large que le terme produit phytosanitaire. Les pesticides englobent en effet notamment les molécules à usage vétérinaire [5].

Comme on le sait tous, il réside dans l'environnement un grand nombre d'organismes vivants nocifs aux végétaux, aux animaux mais aussi à l'égard de l'homme. Dès lors, les activités agricoles parmi tant d'autres demeurent exposées aux organismes et donc demandeuses de moyens de prévention et de lutte. Ces moyens sont très diversifiés et les principaux sont les pesticides [6].

I.2. Définition

Sont des produits chimiques utilisés en agriculture pour détruire les ravageurs, les plantes adventices et les agents phytopathogènes. Les pesticides sont composés de : Solvants, Matières actives, divers adjuvants [7].

Les pesticides sont des substances, le plus souvent chimiques, utilisées pour tuer des organismes vivants ou animaux considérés comme nuisibles pour les cultures. Ils peuvent être de deux types : les produits phytosanitaires, servant à protéger ou contrôler les végétaux, et les biocides, destinés à détruire ou rendre inoffensifs les nuisibles. Les herbicides, les insecticides et les fongicides, sont les pesticides les plus répandus [8].

Les pesticides, sont des molécules dont les propriétés toxiques, utilisé pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocives ou gênantes au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux ou encore susceptible d'être administré à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme [9].

Une autre définition selon la référence qualifie le produit phytopharmaceutique, comme « la substance active et les préparations commerciales constituées d'une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur ». la substance active, selon la même source, anciennement dénommée matière active, est celle qui détruit ou empêche l'ennemi de la culture de s'installer, à laquelle sont associés dans la préparations un certain nombre de formulant (adjuvants, solvants, anti-mousses,...) qui la rendent utilisable par l'agriculteur [10].

I.3. Les composés d'un pesticide

Un pesticide est composé de deux types de substances :

- Une ou plusieurs matières actives: sont responsables de l'effet et de la toxicité intrinsèque d'un pesticide.

- Un ou plusieurs additifs: permettent l'utilisation de la formulation, assurent la stabilité des matières actives durant le stockage et /ou l'utilisation. Les matières additives sont souvent appelées des adjuvants. (Figure1)

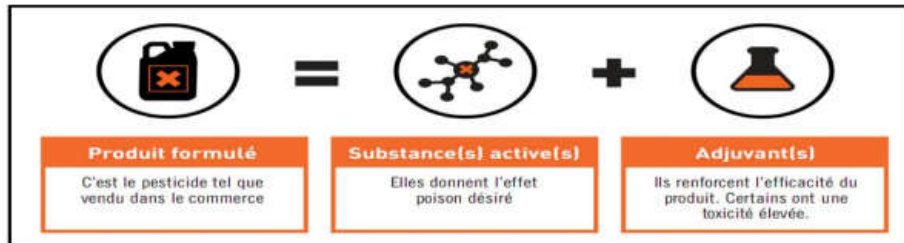


Figure 1: La composition d'un pesticide

I.4. Classification des pesticides

Les pesticides sont classés selon Calvet comme des substances actives et divisé en fonction de :

- La nature de la cible visée.
- La nature chimique de la principale substance active [11].

I.4.1. Classification selon la nature de la cible visée :

Plusieurs catégories de pesticides selon les organismes vivants visés, dont les principales sont consignées dans le tableau suivant [12]:

Tableau I : Classification des pesticides selon la nature de la cible visé

| pesticide | utilisation | Exemple |
|------------------|--|---|
| Les insecticides | utilisés contre les insectes nuisibles | Dichlorodiphényltrichloro éthan, Deltamethrine. |
| Les fongicides | utilisés contre les champignons phytopathogènes ou vecteurs de mycoses animales ou humaines. | Moncozèbe, hexagonal, chlorothalonil |
| Les herbicides | qui détruisent les plantes adventices des cultures et, de façon plus générale, toute végétation jugée indésirable. | 2-4D, glyphosate |
| Les acaricides | qui détruisent les acariens. | Abamectine, nicotine |
| Les nématicides | employés contre les nématodes phytoparasites. | Bromomethane, chloropicrine |

Chapitre 01 : Généralités sur les pesticides

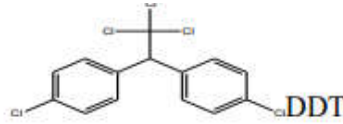
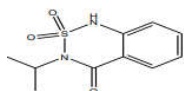
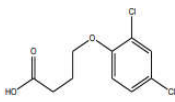
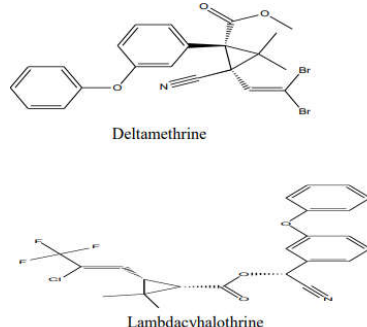
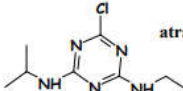
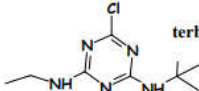
| | | |
|-------------------|---|-------------------------------|
| Les molluscicides | ou hélicides qui détruisent les gastéropodes. | Methiocarbe, mercaptodiméthur |
| Les rodenticides | qui tuent les rongeurs comme les rats | Warfarine, phosphure de zinc |
| Les avicides | destinés à éliminer les oiseaux ravageurs. | Strychnine |

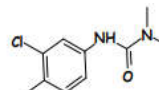
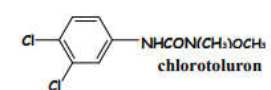
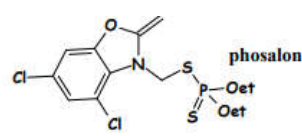
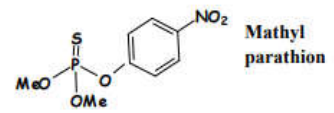
I.4.2. Classification selon la famille chimique

Le classement se fait en fonction de la nature chimique de la substance active on distingue :

- Organochlorés
- Triazine
- Urées substituées
- Acide et Amine
- Organophosphorés
- Pyréthrenoïde [13].

Tableau II: Quelques familles chimiques des pesticides

| Famille chimique | Exemple des pesticides | |
|------------------|---|--|
| Organochlorés |  DDT | |
| Acide et Amine |  Bentazone |  Acide 2.4dichloro |
| Pyréthrenoïde |  Deltamethrine Lambda-cyhalothrin | |
| Triazine |  atrazine |  terbutylazine |

| | |
|-------------------|---|
| Urées substituées | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>linuron</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>chlorotoluron</p> </div> </div> |
| Organophosphorés | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>phosalon</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Methyl parathion</p> </div> </div> |

I.5. L'utilisation des pesticides

Le bénéfice le plus considérable de l'introduction des pesticides est le gain très important sur le rendement dans les exploitations agricoles qui ont fait appel à ces substances [14].

L'utilisation des pesticides peut aussi jouer un rôle en matière de la santé publique, soit vis-à-vis certaines insectes comme les moustiques qui représentent des vecteurs de maladies graves tel que la malaria, soit vis-à-vis certains végétaux comme l'ambrosie, c'est une plante invasive possédant un pollen très allergisant qui provoque chez les personnes sensibles des pathologies notamment respiratoire (rhinite, trachéite) ou cutané (urticaire) [15].

En agriculture: des pesticides sont utilisés pour les traitements des fruits stockés tels que :

Les fruits dont la conservation doit garantir les qualités sanitaires, gustatives et organoleptiques. En sylviculture :

Lors de la production du bois pour limiter l'action des insectes et des champignons, lors d'action désherbage pour préparer le terrain forestier pour contrôler la santé humaine mondiale : la lutte contre les vectrices maladies telles que la malaria ou le typhus.

I.6. Mécanisme d'action des pesticides

Les mécanismes impliqués dans les processus de rétention sont d'origines multiples physico-chimiques et biologiques. La rétention est majoritairement caractérisée par la sorption [16].

- Modification de la perméabilité membranaire
- Perturbation de la division cellulaire
- Inhibition des enzymes de métabolisme.

Exemple : les organochlorés et les carbamates inhibent le cholinestérase qui est une enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine dans le cerveau [17].

I.7. Effet sur l'environnement

Les pesticides sont devenus un besoin pour les agricultures, car ils permettent l'intensification de l'agriculture afin de couvrir la demande exprimée dans les marchés sur les produits agricoles.

En vérité les pesticides ont un avantage concernant la protection des cultures et l'augmentation de la production.

Les pesticides ont contaminé presque toutes les parties de notre environnement [18].

Les pesticides sont un facteur majeur d'incidence sur la diversité biologique, de même que la perte d'habitat et le changement climatique. En effet, les conséquences de l'utilisation des pesticides se caractérisent tout d'abord à court terme par une intoxication directe ou indirecte des organismes, une réduction de l'offre de nourriture (insectes, graines d'adventices), des effets non mortels sur la reproduction et le comportement... Ils peuvent être ainsi à l'origine de déséquilibres sur les écosystèmes en affectant par exemple :

- les populations d'abeilles : 3 néonicotinoïdes (insecticides neurotoxiques) ont été suspendus par la Commission européenne en 2013
- les insectes auxiliaires (dont les prédateurs de certains nuisibles) ;
- les rongeurs ;
- les oiseaux ;
- les poissons [19].

C'est vrai qu'ils tuent quelques espèces visées comme les insectes, champignons et les plantes indésirables. Les effets des pesticides sur l'environnement sont nombreux ; ils ont un effet sur : [20].

- La santé humaine.
- La faune et la flore.
- La contamination des eaux.

- L'air.
- Le sol.

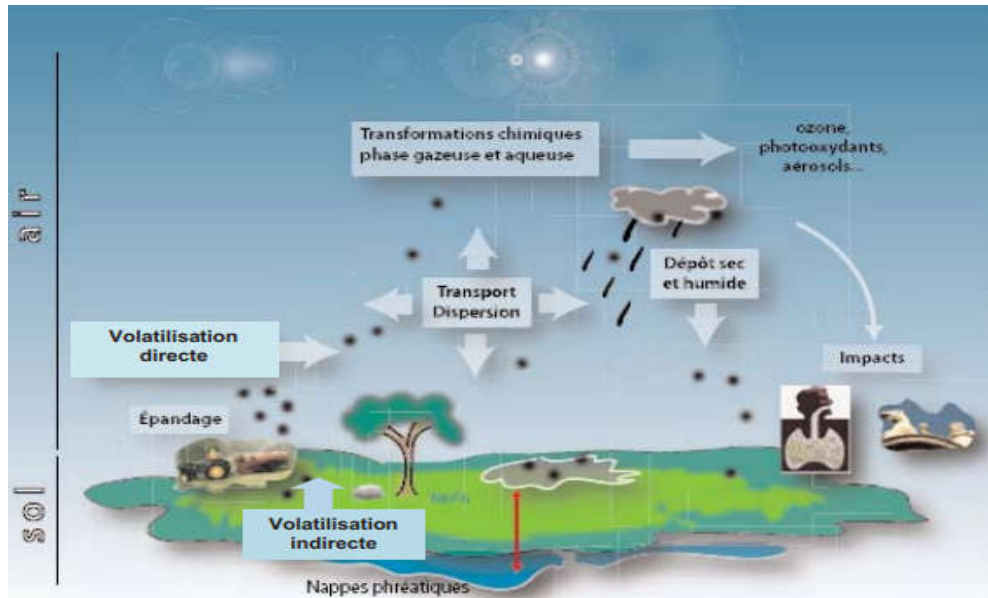


Figure 2 : dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination [21].

Cette figure explique les effets des pesticides sur tous les composants de l'environnement

L'impact d'un pesticide sur l'environnement dépend de [22] :

- Propriétés de la molécule : sa toxicité, sa mobilité et sa vitesse de dégradation
- La quantité de la matière active employée et de son mode d'application
- Les conditions météorologiques lors de l'application (pluie, vent, humidité)

Donc on peut dire que la relation entre les pesticides et l'environnement est à double sens

Effet positif : les pesticides jouent un rôle primordial pour l'amélioration des rendements des cultures agricoles et pour la conservation des récoltes que ce soit en traitements préventifs et/ou curatifs sans les produits phytosanitaires les récoltes diminueraient de moitié (denrées alimentaires) de plus l'emploi des pesticides permet de diminuer les coûts de production grâce à l'utilisation optimale des sources

Effet négatif (problème de pollution et d'écotoxicité) : les pesticides peuvent se volatiliser (ils sont alors retrouvés dans l'air) être lessivés et ruisseler être absorbés par les plantes les animaux ou les micro-organismes du sol ou rester dans le sol alors la toxicité des pesticides est directement liée à leur persistance ainsi qu'à leur bioaccumulation dans tous les compartiments de l'environnement

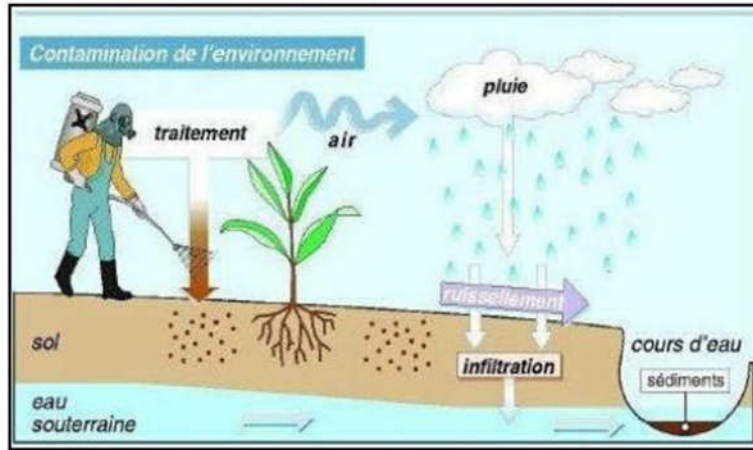


Figure 3: processus de transfert des pesticides vers les différents compartiments de l'environnement [23].

I.7.1. L'effet sur sol

Le sol compartiment clé dans le devenir des pesticides. La composition (granulométrie) et la structure du sol vont conditionner le transfert hydrique (conductivité hydraulique) et celui des pesticides. Certains paramètres peuvent également influencer directement la sorption des pesticides sur les éléments solides : matière organique, argiles, métaux, pH.

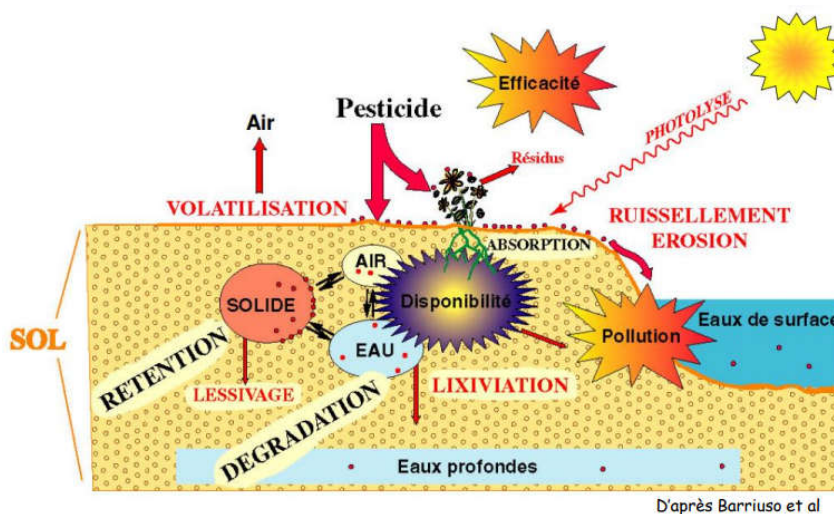


Figure 4: le comportement des pesticides sur sol [24].

Dégradation des pesticides dans les sols → modifications de leur structure moléculaire → produits de dégradation (métabolites) → nouveaux contaminants... et propriétés différentes
Persistance : durée de demi-vie de dissipation DT50 qui est le temps nécessaire pour réduire de moitié une quantité initiale donnée. Propriétés de la molécule : nature et intensité de l'adsorption est fonction des propriétés intrinsèques (structure chimique, la polarité, la solubilité, le pKa et la taille de la molécule) de la matière active.

La rétention des pesticides et de leurs métabolites dans le sol L'adsorption/désorption
Les facteurs influençant la sorption : temps, pratiques agricoles et environnement Phénomène de stabilisation : les résidus liés (stable à long terme) Processus de dégradation La transformation Les facteurs influençant la dégradation : nature du sol, biologique...
Dégradation et biodisponibilité Autres processus intervenant dans le devenir des pesticides : volatilisation et absorption par la plante [24].

I.7.2. L'effet sur l'air

Les pesticides les plus volatils, c'est-à-dire les plus enclins à passer à l'état gazeux, peuvent être disséminés par le vent. Ils peuvent alors **polluer l'air et le sol**, en cas de pluie par exemple, parfois loin du lieu où ils ont été appliqués [25].

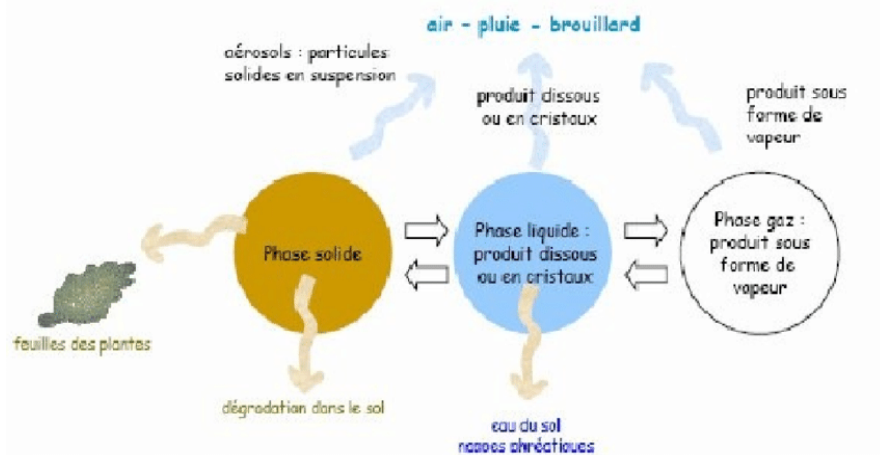


Figure 5: La présence des pesticides dans l'air dans sous 3 phase (liquide – solide - gaz).

I.7.3. L'effet sur l'eau

Les pesticides et leurs résidus se retrouvent dans les eaux de surfaces (cours d'eau et étendues d'eau) ainsi que dans les eaux souterraines et marines [26]. La pollution des eaux souterraines due aux pesticides est un problème mondial. Une fois que les eaux souterraines sont polluées par des produits chimiques toxiques, la contamination peut prendre plusieurs

années pour se dissiper ou être nettoyée. Le nettoyage peut également être très coûteux et complexe [27].

Les eaux de surface destinées à la consommation ne contiennent que faibles concentrations des pesticides, rien ne semble indiquer que ces concentrations puissent présenter un danger significatif pour la santé. Les pesticides trouvés dans l'eau potable sont particulièrement préoccupants, car ils pourraient avoir des effets sur la santé et causé des maladies graves tel que le cancer et les maladies génétiques héréditaires.

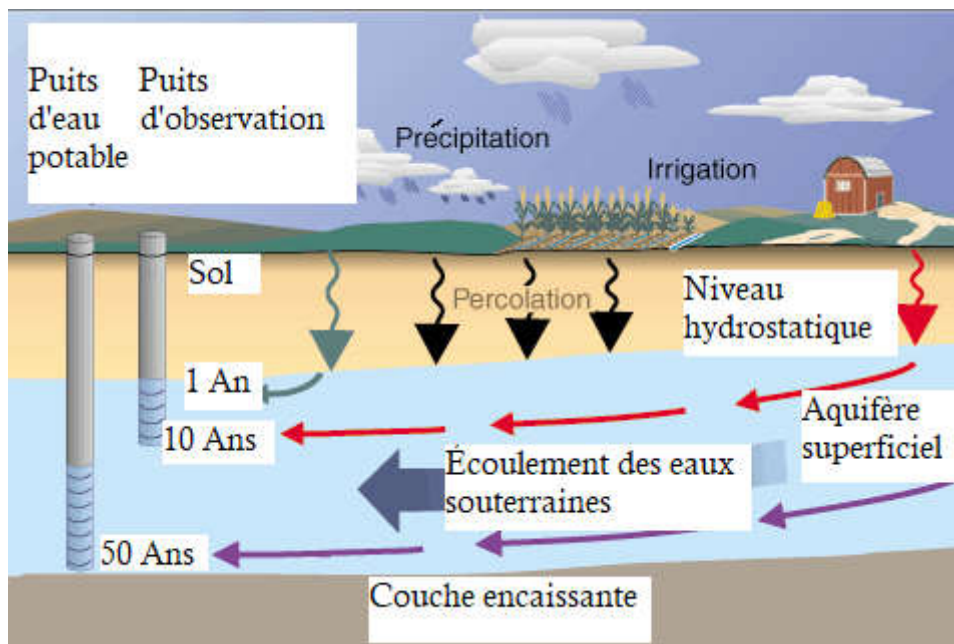
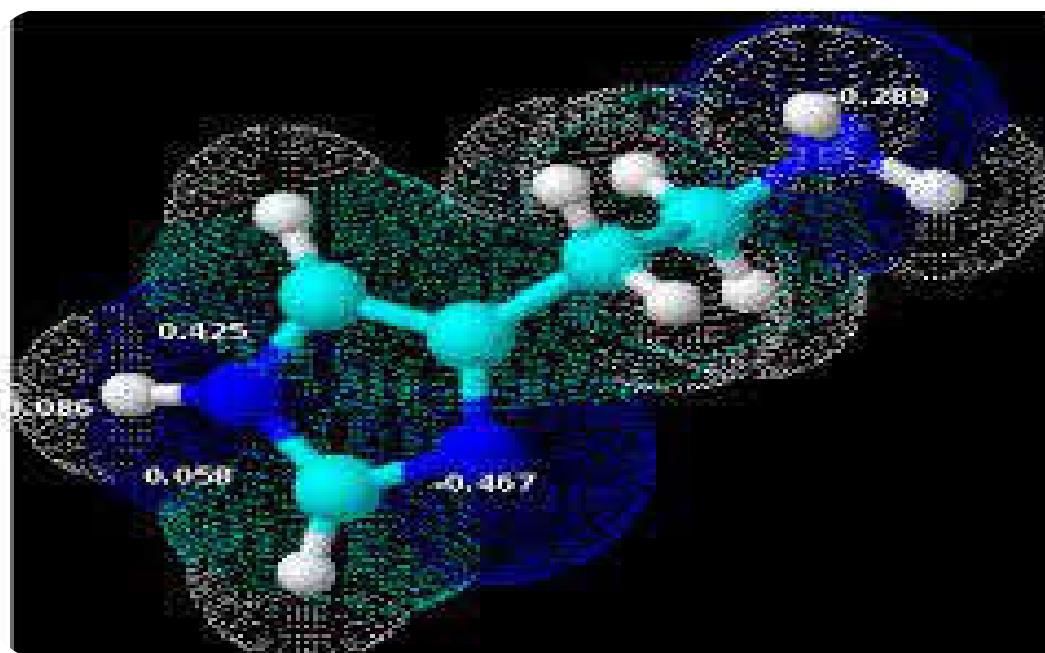


Figure 6: les pesticides est la pollution dans l'eau [28].

CHAPITRE II :

MODELISATION QSAR/QSPR



II. Modélisation QSAR/QSPR

II. 1. Introduction :

Il La connaissance des propriétés et des activités est d'une importance capitale pour pouvoir classer et utiliser les composés chimiques. La caractérisation expérimentale complète est difficile, voire impossible, pour des raisons de temps, de coût, de dangerosité de certains essais ou d'éthique (limitations des essais sur les animaux).

L'utilisation des méthodes alternatives à l'expérience est devenue plus qu'indispensable. Parmi ces méthodes, on trouve les méthodes de modélisation moléculaire qui permettent de justifier les données expérimentales disponibles et prédire les propriétés/activités pour des composés nouveaux ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles. Parmi ces méthodes de modélisation les plus utilisées, on peut citer les méthodes QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) et QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

Ces méthodes s'appuient sur le principe que les propriétés physico-chimiques et les activités biologiques des molécules dépendent fortement de leurs structures chimiques [29].

Il existe de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique. On peut différencier deux grandes classe de méthodes de simulation : d'une part les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules, d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structuraux et d'autre part ces méthodes permettant de calculer les paramètres physico-chimiques utilisés dans l'étude QSAR [30].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul Théoriques (Mécanique Moléculaire MM+, semi – empirique AM1) permettant d'évaluer les propriétés physico-chimiques comme la température fusion des hydrocarbures aliphatique que nous avons étudiés [31].

II. 2. Historique :

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Crova a observé que le point d'ébullition et le point de fusion des alcanes augmente avec le nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Il a observé également une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire, cela est considéré depuis comme la première formulation générale en RQSP.

Cinq ans après, en 1868, Crum-Brown et Fraser postulèrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique ».

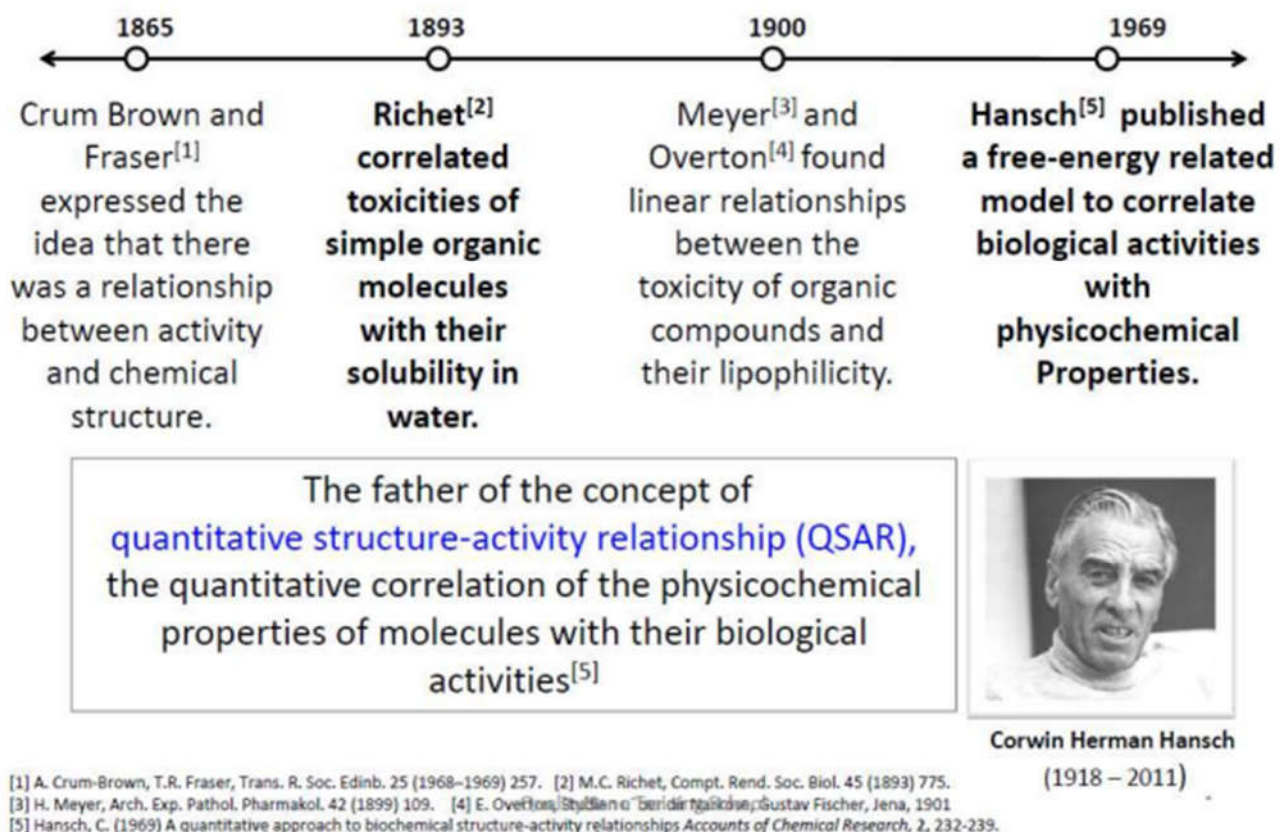
Quelques décennies plus tard, en 1893, Richeta a montré que la cytotoxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau. A la fin du 19ème siècle, Meyer en 1899 et Overton en 1901, ont indépendamment observé « une relation linéaire entre l'activité des narcotiques et leur coefficient de partage huile-eau ». Six ans après, en 1907, Fühner et Neubauer ont montré pour une série de narcotiques homologues, que l'activité augmentait en fonction de la progression géométrique de la série de composés, ceci montrant l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

En 1962, Hansena a montré l'existence d'une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques « σ » des substituants.

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes RQSA modernes. Hansch et Fujita ont établi les premières corrélations entre les propriétés physico-chimiques (log P, pKa, paramètres stériques et électroniques) et l'activité biologique (activité enzymatique, pharmacologique). Ces méthodes seront appelées par la suite l'analyse de Hansch et l'analyse de Free Wilson). Sept ans plus tard, Hansch et Lien ont réalisé une étude RQSA sur différentes familles d'antifongiques : benzoquinones, sels d'alkylpyridinium, imidazoles et phénols. Ils ont observé que quels que soient la famille et le champignon utilisé, l'activité antifongique dépend du coefficient de partage Eau-Octanol, expérimental ou calculé.

Ces études ont été extrapolées aux techniques séparatives en corrélant les propriétés physico-chimiques des analytes avec les temps de rétention obtenus expérimentalement : c'est l'étude quantitative des relations structure temps de rétention noté RQSR.

Maintenant, des méthodes 3D comme l'étude CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) et CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) permettent de traiter les relations structure-activité en trois dimensions, 3D RQSA/RQSP [32].



II. 3. Définition

La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique.

L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance requise pour donner une certaine réponse biologique.

L'expression mathématique peut être alors utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques.

La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicite, la solubilité et la perméabilité [33].

La forme mathématique (figure 1) la plus générale de QSAR est : [34]

$$\text{Activité} = f(x)$$

X : propriétés physico-chimiques et / ou propriétés structurelles

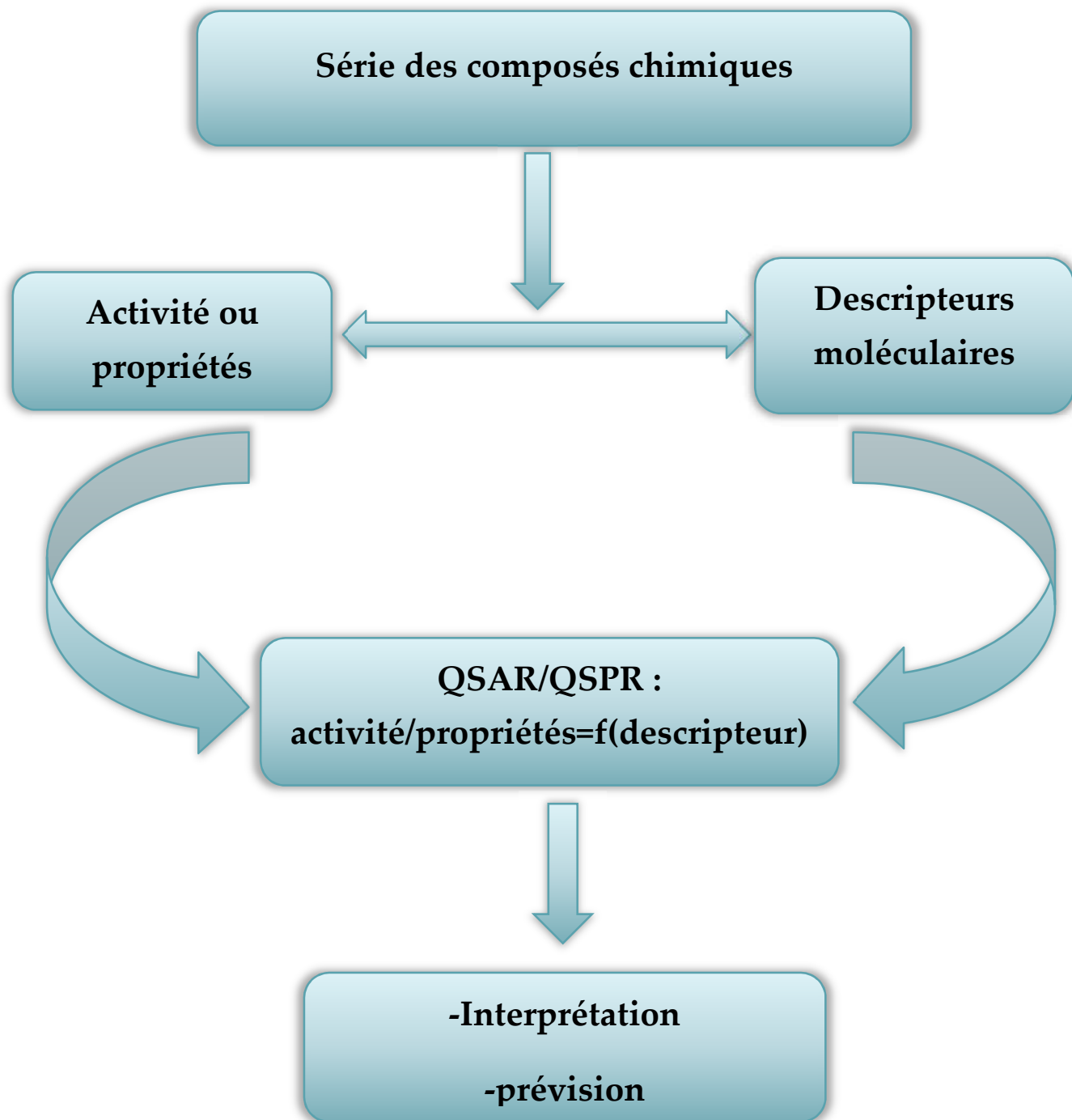


Figure 7: Modèle de l'étude de relation structure activité/propriété [35].

L'hypothèse fondamentale de QSAR est que les variations de l'activité biologique d'une série de substances chimiques qui ciblent un mécanisme d'action commun sont corrélées avec les variations de leurs propriétés structurales, physiques et chimiques. Ces propriétés peuvent être déterminées par des moyens expérimentaux ou informatiques beaucoup plus efficacement que son activité biologique en utilisant des approches *in vitro* ou *in vivo* [35].

Un modèle QSAR statistiquement validé est capable de prédire l'activité biologique d'un nouveau produit chimique dans la même série à la place des processus de synthèse chimique et d'évaluation biologique qui demandent beaucoup plus de temps et de main-d'œuvre. Appliquée judicieusement, QSAR peut économiser du temps, d'argent et de ressources humaines [36].

II. 4. Principe des méthodes QSPR/QSAR

L'étude QSAR/QSPR consiste à définir une relation mathématique entre une activité biologique, ou une propriété mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques.

La propriété étudiée pour de nouvelles molécules ou bien des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles [37].

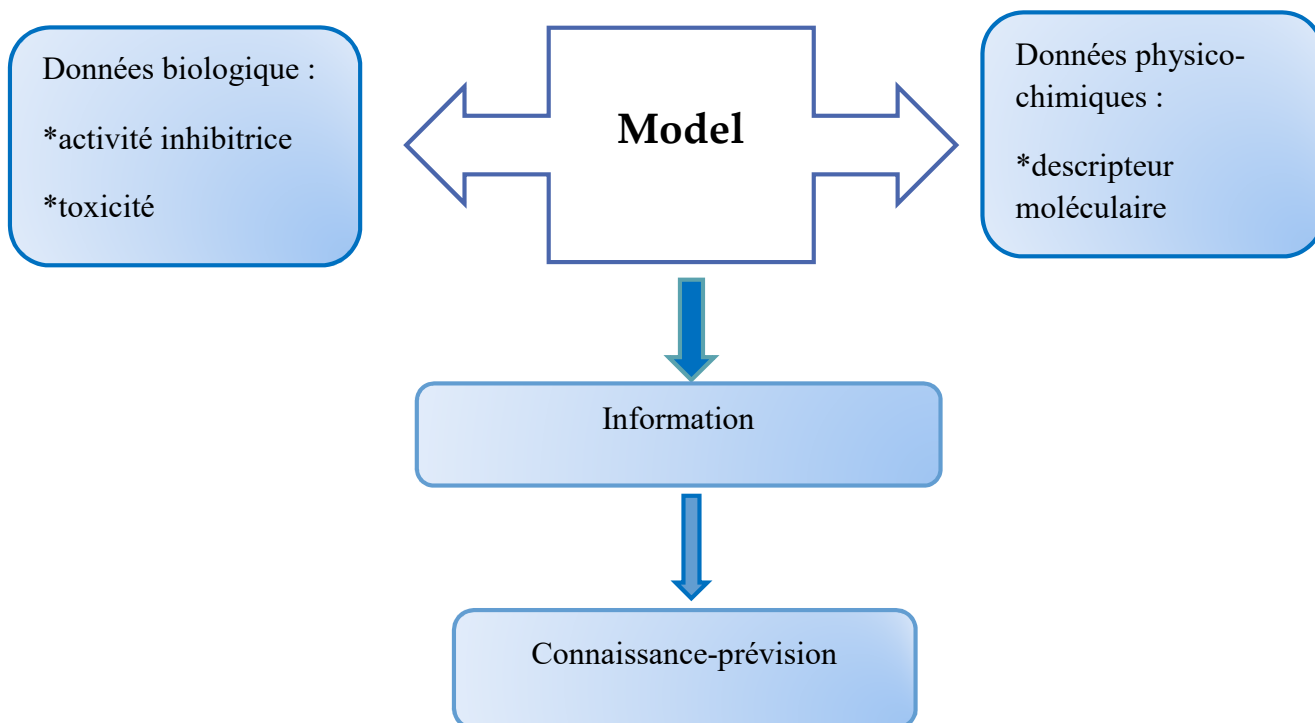


Figure 8: Présentation de la méthodologie de QSAR [38].

II.5. Les descripteurs de QSAR

Les descripteurs moléculaires sont déterminés pour chaque molécule ensuite liées mathématiquement à l'activité biologique mesurée. Ces descripteurs peuvent être des propriétés moléculaires simples telles que le coefficient de partage ($\log p$) et le poids moléculaire, ou un descripteur plus complexe des champs d'interaction dans l'espace 3D.

Dans ce dernier cas, les moléculaires sont super posés et alignés sur une grille, et les potentiels d'interaction sont déterminés pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille [39].

II.5.1. Les descripteurs physico-chimiques

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent généralement la structure bidimensionnelle de la molécule. Parmi ces descripteurs, certains reflètent la composition moléculaire du composé, soit le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycle, son poids moléculaire ... : Ce sont les descripteurs constitutionnels. Certains représentent la surface accessible au solvant (nommée « Connolly-Accessible Surface »), le volume de solvant couvert par cette surface, le caractère hydrophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol /eau représente par $\log p$.

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs [39].

II.5.2. Les descripteurs électroniques

Ces descripteurs caractérisent la distribution des charges des molécules (polarité des molécules) et les paramètres de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie) et LUMO (orbitale moléculaire non occupée de plus basse énergie) [40].

II.5.3. Les descripteurs topologiques

Ces descripteurs décrivent les connectivités atomiques dans la molécule. Ils sont pour la plupart représentés par des indices comme ceux de Balaban, Wiener... et sont issus de la théorie des graphes. Cette théorie a été développée par Euler en 1736 avec les sept ponts de Königsberg. Un graphe est un ensemble de point, certains reliés par des lignes ; il permet de

représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière [40].

II. 6. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR

La méthodologie générale d'une étude QSAR/QSPR est la suivante :

- a-** Constituer une base de données à partir des mesures expérimentales fiables de la propriété ou de l'activité de chaque composé.
- b-** Sélectionner les descripteurs en relation avec la propriété ou l'activité étudiée.
- c-** Diviser cette base de données, aléatoirement, en une série d'apprentissage (training set) qui contient généralement les 2/3 de la base de données et une série de test (test set) constituée par le 1/3 restant.
- d-** Etablir des modèles mathématiques en utilisant la série d'apprentissage.
- e-** Caractériser les modèles élaborés par leurs indices de validation internes et vérifier leur robustesse par un test de hasardisation (Randomization) de la variable dépendante Y(réponse).
- f-** Valider les modèles élaborés en utilisant la série de test et calculer leurs paramètres statistiques de validation externe.
- g-** Elaborer le domaine d'applicabilité du modèle retenu.
- h-** Explorer et exploiter les modèles validés pour comprendre les mécanismes et les modes d'action [41].

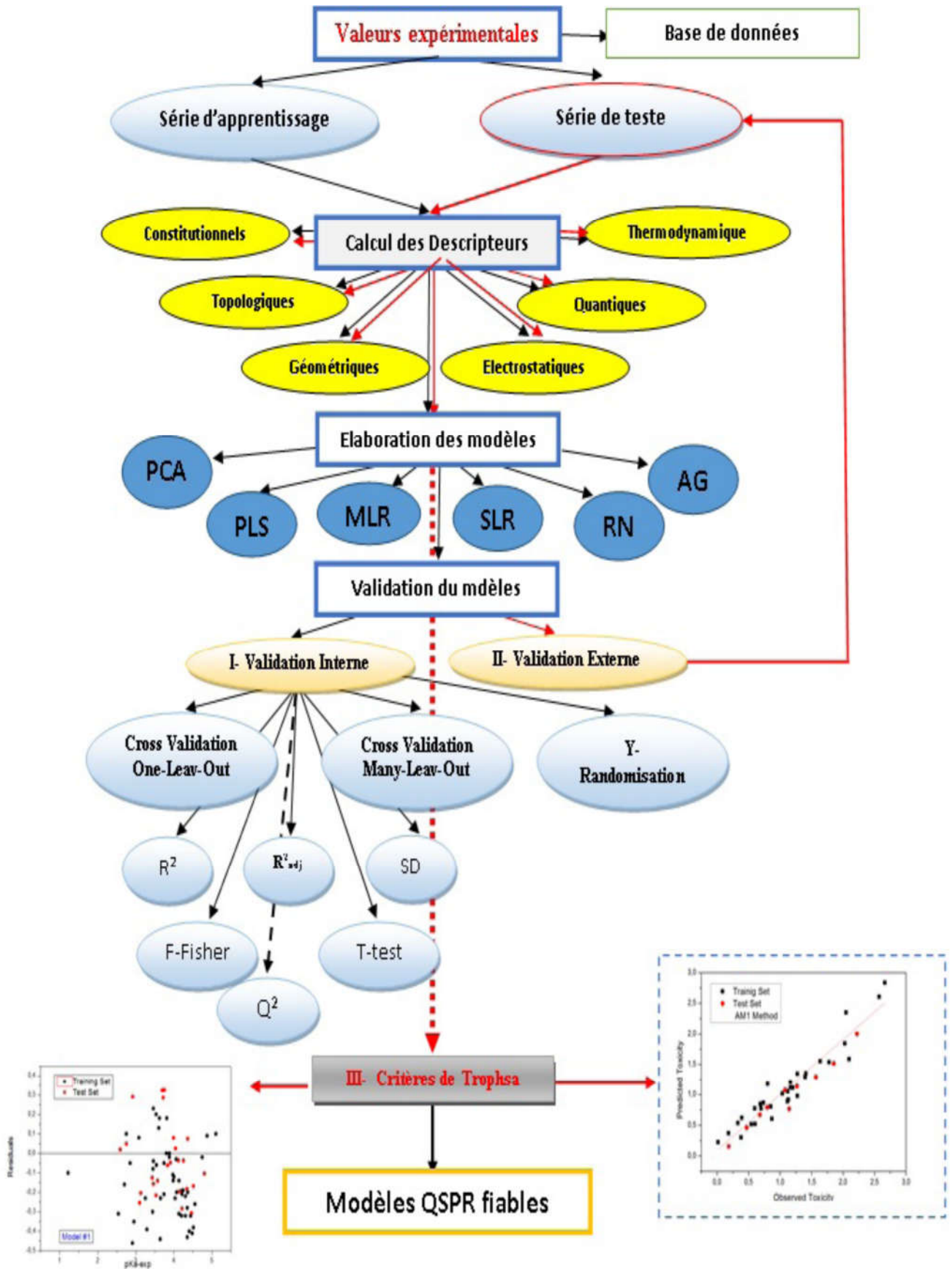


Figure 9: Procédure d'obtention et dévalidation d'un modèle QSAR/QSPR

II. 7. Application de QSAR :

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tel que :

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux auteurs produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement des produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimale, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.
- La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- La prédiction des effets conjugués des molécules. Que ce soit dans des mélanges ou des formulations [42].

II. 8. Régression Linéaire Multiple :

La régression linéaire multi (MLR) est la méthode la plus simple et la plus communément employée pour le développement de modèles prédictifs. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante y (ici, la propriété physico-chimique) et une série de n variables indépendantes x_i (ici, les descripteurs moléculaires). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (1)$$

Où a_i sont les coefficients de la régression.

La figure 03 donne une représentation graphique de la méthode pour deux variables dépendantes. Il s'agit en fait de définir le plan au plus proche de tous les points de l'espace (au sens des moindres carrés). Pour n variables, il s'agira d'un hyperplan d'ordre n .

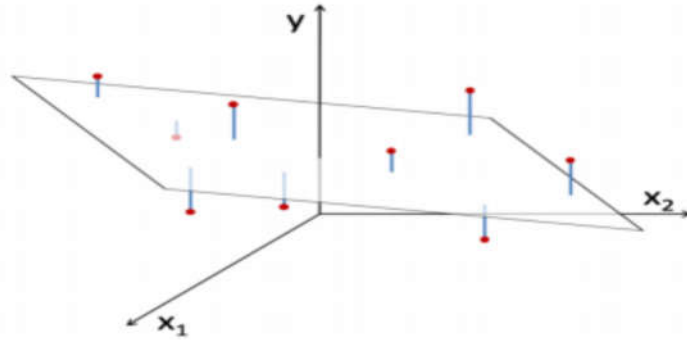


Figure 10: Représentation graphique de la régression multilinéaire pour deux variables indépendantes x_1 et x_2 et une variable dépendante y [43].

La détermination de l'équation (2) se fait alors à partir d'une base de données de p échantillons pour laquelle à la fois les variables dépendantes et la variable indépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système de p équations.

$$\begin{cases} y_1 = a_0 + a_1x_{1,1} + a_2x_{2,1} + \dots + a_nx_{n,1} + \varepsilon_1 \\ y_2 = a_0 + a_1x_{1,2} + a_2x_{2,2} + \dots + a_nx_{n,2} + \varepsilon_2 \\ y_p = a_0 + a_1x_{1,p} + a_2x_{2,p} + \dots + a_nx_{n,p} + \varepsilon_p \end{cases}$$

Où les résidus ε_i représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante y_i d'une part, sur les variables indépendantes x_i d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

Ce système d'équations peut être écrit sous la forme matricielle suivante :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,1} & \dots & x_{n,1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1,p} & \dots & x_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \vdots \\ a_p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_p \end{pmatrix}$$

Soit de manière condensée

$$Y = X A + \varepsilon$$

La méthode consiste alors à choisir les coefficients du vecteur A en faisant en sorte de minimiser la somme des carrés des écarts entre les valeurs prédites et les valeurs réelles sur l'intégralité de la base de données et ceci sous couvert de certaines hypothèses de départ.

En premier lieu, les variables indépendantes x_i , comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes entre elles et leur incertitude est négligeable. Ensuite, les différents échantillons y_i sont supposés indépendants entre eux et suivent une distribution normale. L'erreur ε est elle-même supposée suivre une distribution normale, centrée en 0.

Enfin, par nature, la dépendance de y vis-à-vis des x_i est supposée linéaire.

La valeur prédite de la variable dépendante est alors :

$$\hat{Y}_i = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 x_{1,i} + \dots + \hat{a}_n x_{n,i}$$

Les résidus peuvent donc être définis comme la différence entre les valeurs prédites et observées de y .

$$\varepsilon_i = y_i - \hat{y}_i$$

Il s'agit alors de trouver les coefficients \hat{a}_i afin de minimiser la somme des carrés de ces résidus pour l'intégralité de la base de données.

Bien entendu, la régression multilinéaire souffre de certains désavantages.

Le principal découle de sa linéarité. Elle est donc défailante pour la mise en évidence de dépendances non-linéaires. Cela dit, elle n'en reste pas moins une méthode simple et efficace dans la plupart des cas. De plus, pour peu que les variables indépendantes soient choisies de manière raisonnée, les équations obtenues peuvent être interprétées d'un point de vue phénoménologique [44].



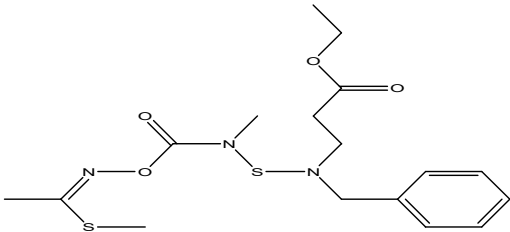
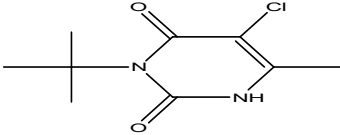
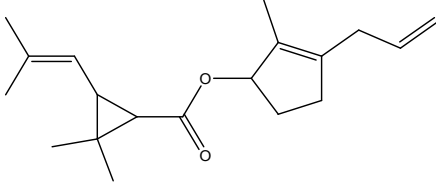
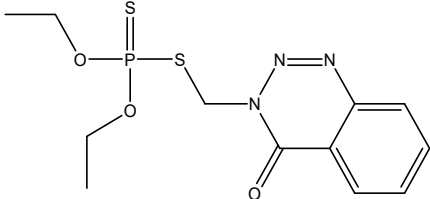
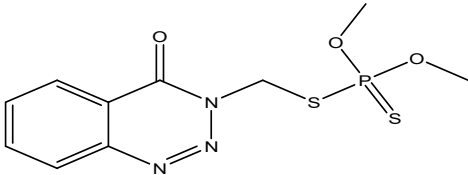
Partie application

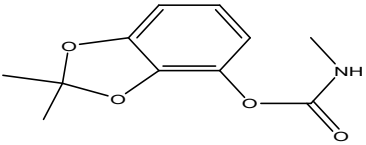
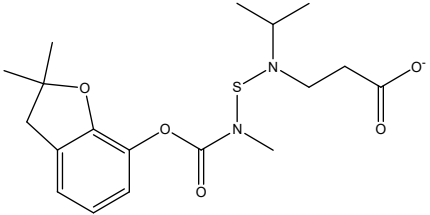
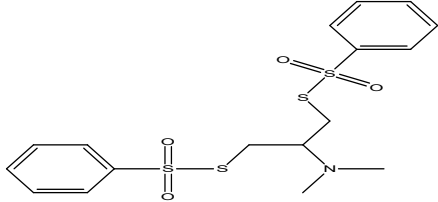
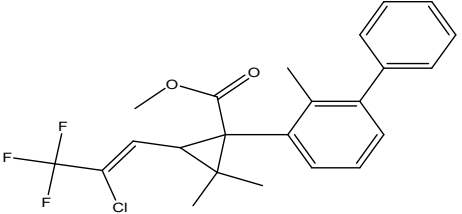
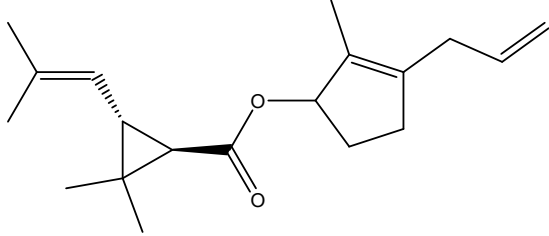
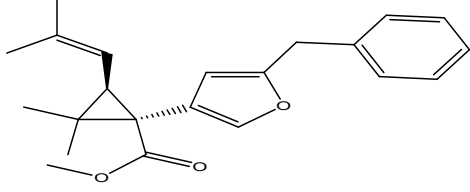


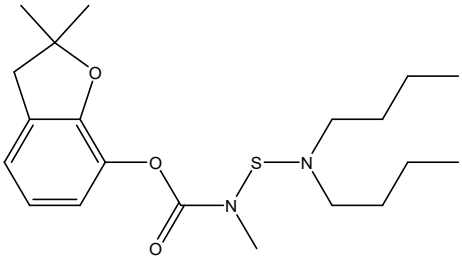
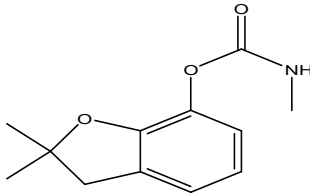
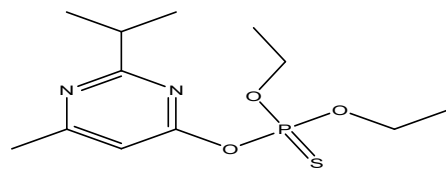
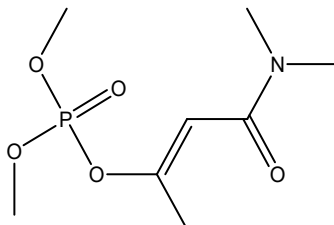
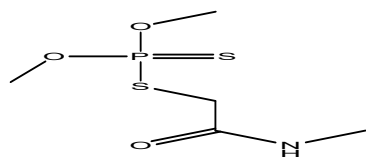
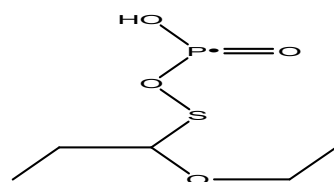
Dans cette partie expérimentale, nous allons déterminer la toxicité aquatique d'une série de composés polluants. Le meilleur modèle obtenu sera validé par l'approche QSAR.

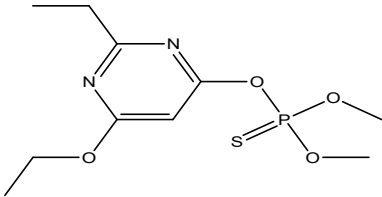
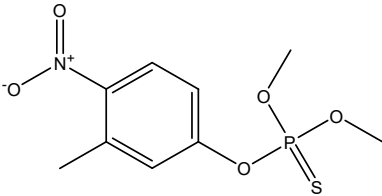
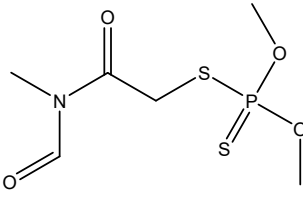
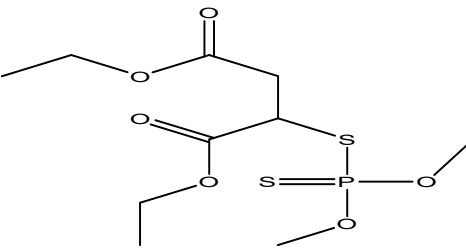
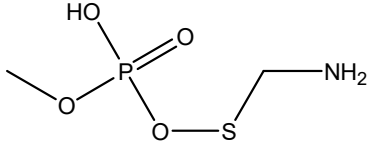
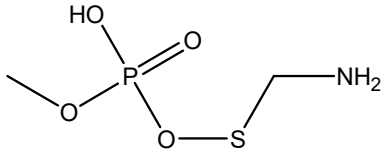
La liste des molécules étudiées dans notre travail se présente dans le tableau III, cette base des données contient 71 composés, avec l'activité à étudier:

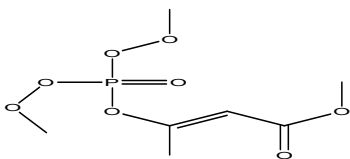
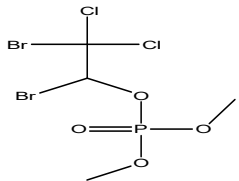
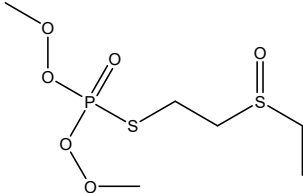
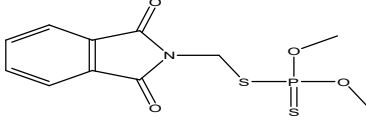
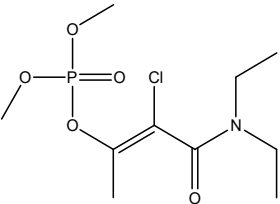
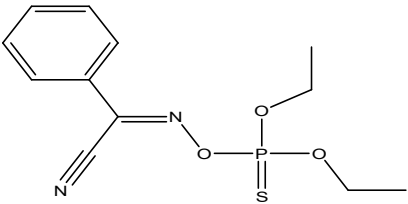
Tableau III: Composés étudiés et leur toxicité.

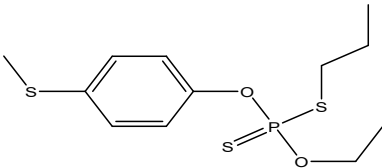
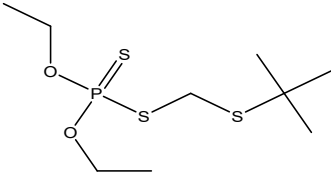
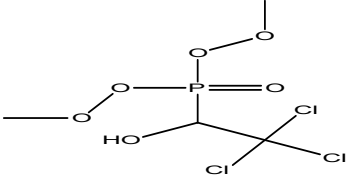
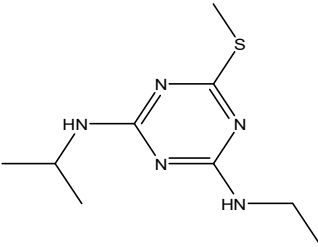
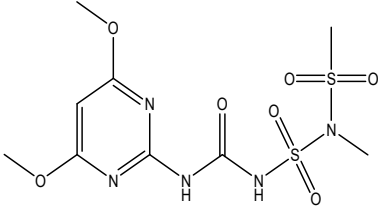
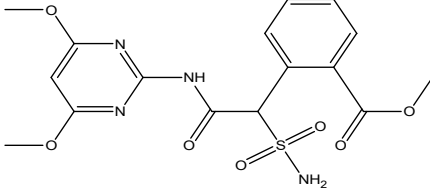
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|------------------|--------------------------|--|--------|
| Alanycarb | $C_{17}H_{25}N_3O_4S_2$ |  | -0,97 |
| Aldicarb | $C_7H_{14}N_2O_2S$ |  | 0,4 |
| Allethrin | $C_{19}H_{26}O_3$ |  | 1,44 |
| Azinephos-ethyl | $C_{12}H_{16}N_3O_3PS_2$ |  | 3,7 |
| Azinephos-methyl | $C_{10}PN_3H_{12}S_2O_3$ |  | 2.96 |

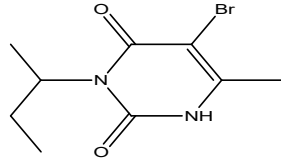
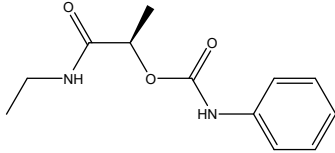
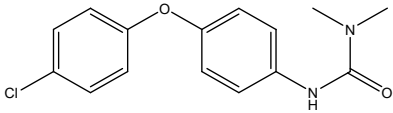
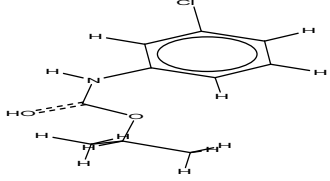
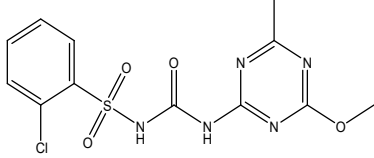
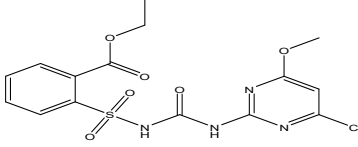
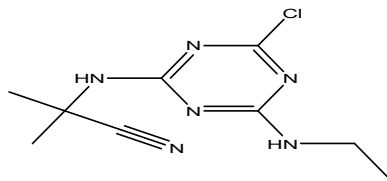
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|---------------|------------------------|--|--------|
| Bendiocarb | $C_{11}H_{13}NO_4$ |  | 0,8 |
| Benfuracarb | $C_{20}H_{30}N_2O_5S$ |  | -1 |
| Bensultap | $C_{17}H_{21}NO_4S_4$ |  | 0,68 |
| Bifenthrin | $C_{23}H_{22}ClF_3O_2$ |  | 3,8 |
| Bioallethrin | $C_{19}H_{26}O_3$ |  | 1,45 |
| Bioresmethrin | $C_{22}H_{26}O_3$ |  | 3,1 |

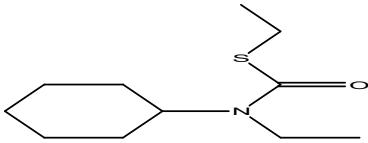
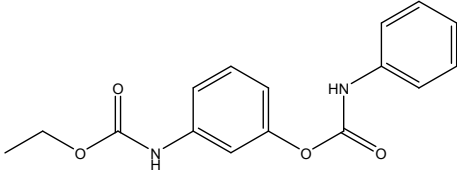
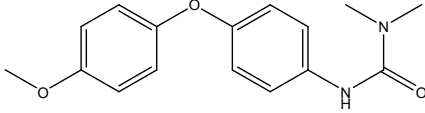
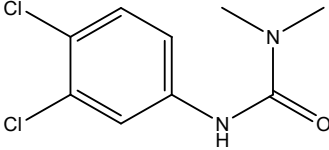
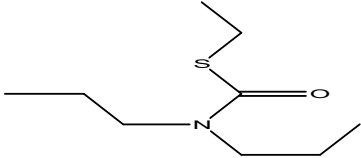
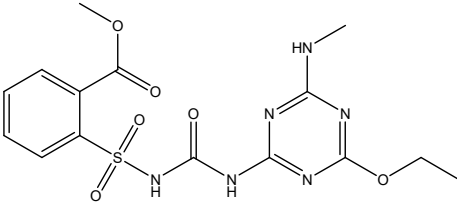
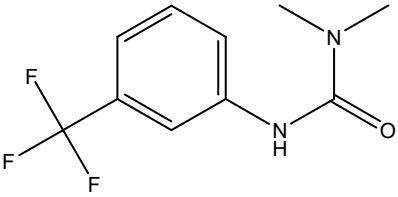
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|-------------|------------------------|--|--------|
| Carbosulfan | $C_{20}H_{32}N_2O_3S$ |  | 2,82 |
| Carbofuran | $C_{12}H_{15}NO_3$ |  | 1,82 |
| Diazinon | $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$ |  | 0 |
| Dicrotophos | $C_8H_{16}NO_3P$ |  | 0,22 |
| Dimethoate | $CH_{512}NO_3PS_2$ |  | 0,34 |
| Ethoprophos | $C_8H_{19}O_2PS_2$ |  | 1,3 |

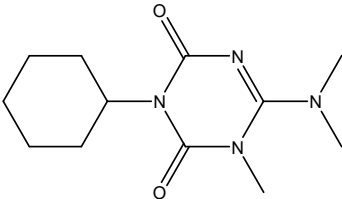
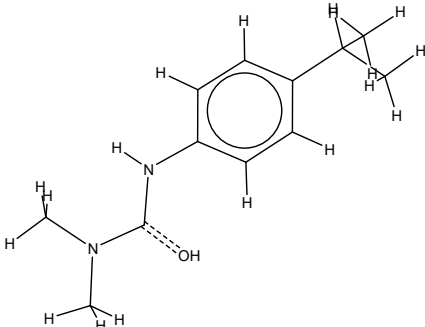
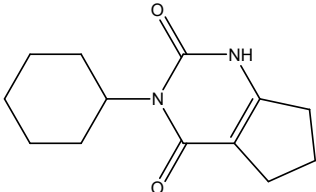
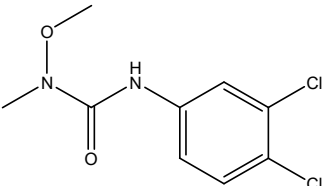
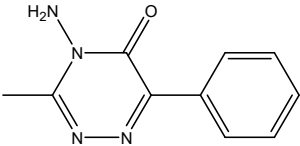
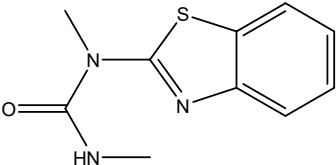
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|---------------|------------------------|--|--------|
| Etrimfos | $C_{10}H_{17}N_2O_4PS$ |  | 2,42 |
| Fenitrothion | $C_9H_{12}NO_5PS$ |  | 2,8 |
| Formothion | $C_6H_{12}NO_4PS_2$ |  | -1,21 |
| Malathion | $C_{10}H_{19}O_6PS_2$ |  | 2,66 |
| Methamidophos | $C_2H_8NO_2PS$ |  | 0,57 |
| Methidathion | $C_6H_{11}N_2O_4PS_3$ |  | 2,14 |

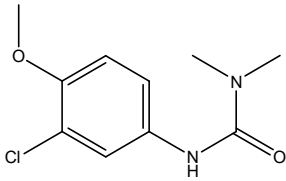
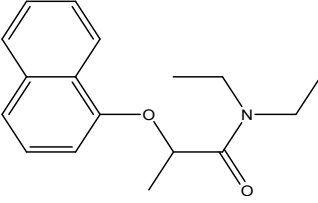
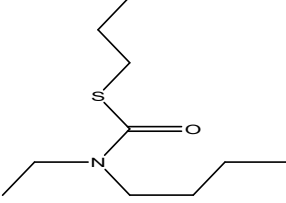
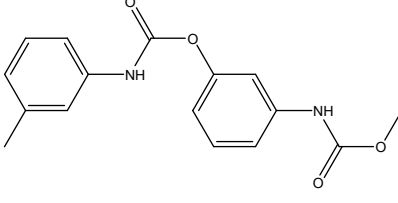
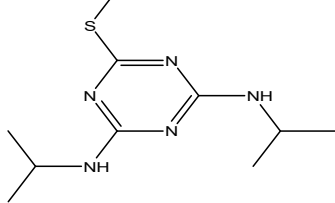
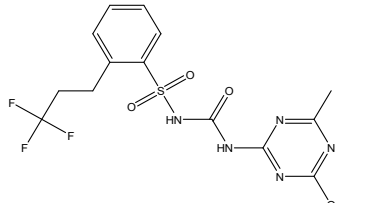
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|-------------------|------------------------|--|--------|
| Mevinphos | $C_7H_{13}O_6P$ |  | 3,8 |
| Naled | $C_4H_7Br_2Cl_2O_4P$ |  | 2,3 |
| Oxydometon-methyl | $C_6H_{15}O_4PS_2$ |  | 0,96 |
| Phosmet | $C_{11}H_{12}NO_4PS_2$ |  | 2,07 |
| Phosphamidon | $C_{10}H_{19}ClNO_5P$ |  | 1,7 |
| Phoxim | $C_{12}H_{15}N_2O_3PS$ |  | 3,19 |

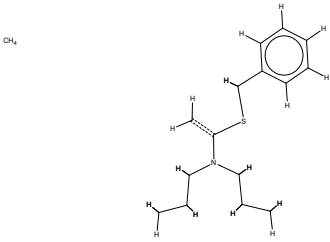
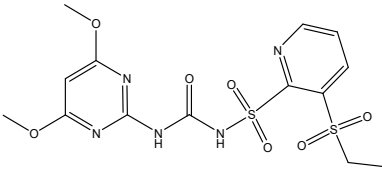
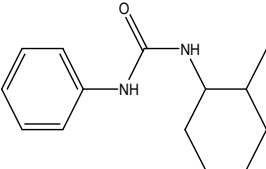
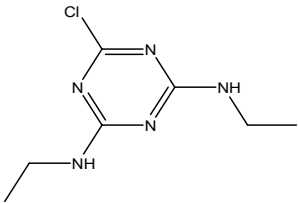
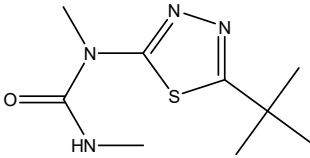
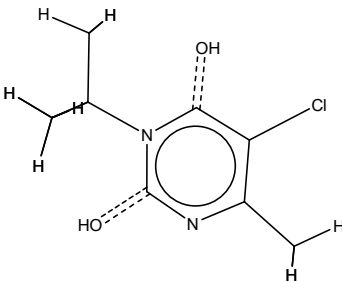
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|--------------------|-----------------------|--|--------|
| Sulprofos | $C_{12}H_{19}O_2PS_3$ |  | 3 |
| Terbufos | $C_9H_{21}O_2PS_3$ |  | 2.52 |
| Trichlorfon | $C_4H_8Cl_3O_4P$ |  | 3,02 |
| Trichlorfon | $C_9H_{17}N_5S$ |  | -1,45 |
| Amidosulfuron | $C_9H_{15}N_5O_7S_2$ |  | -1,56 |
| Bensulfuron methyl | $C_{16}H_{18}NCO_7S$ |  | -2 |

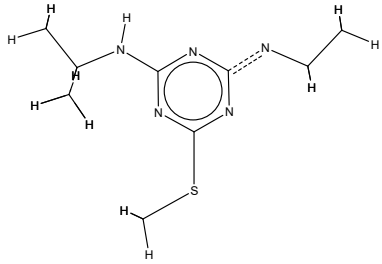
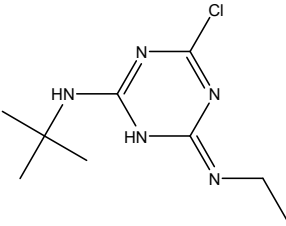
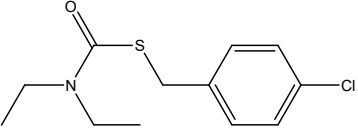
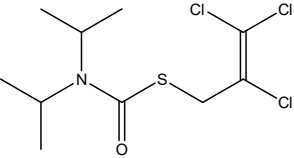
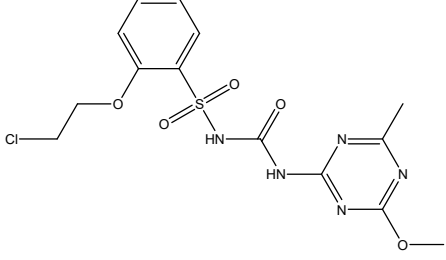
| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|-------------------|-------------------------|--|--------|
| Bromacil | $C_9H_{13}BrN_2O_2$ |  | -2.,08 |
| Carbetamide | $C_{12}H_{16}N_2O_3$ |  | -1,73 |
| Chloroxuron | $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ |  | -0,63 |
| Chlorpropham | $C_{10}H_{12}ClNO_2$ |  | -0,9 |
| Chlorsulfuron | $C_{12}H_{12}ClN_5O_4S$ |  | -2,57 |
| Chlorimuron ethyl | $C_{15}H_{15}ClN_4O_6S$ |  | -3 |
| Cyanazine | $C_9H_{13}ClN_6$ |  | -1,62 |

| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|------------------------|-----------------------|--|--------|
| Cycloate | $C_{11}H_{21}NOS$ |  | -0,41 |
| Desmedipham | $C_{16}H_{16}N_2O_4$ |  | 0,23 |
| Difenxuron | $C_{20}H_{20}N_2O_3$ |  | -1,9 |
| Diuron | $C_9H_{10}Cl_2N_2O$ |  | -0,15 |
| EPTC | $C_9H_{19}NOS$ |  | -1,19 |
| Ethametsulfuron methyl | $C_{14}H_{15}N_5O_6S$ |  | -1,53 |
| Fluometuron | $C_{10}H_{11}F_3N_2O$ |  | -1,73 |

| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|--------------------|-----------------------|--|--------|
| Hexazinone | $C_{12}H_{20}N_4O_2$ |  | -1,54 |
| Isoproturon | $C_{12}H_{18}N_2O$ |  | -2,71 |
| Lenacil | $C_{13}H_{18}N_2O_2$ |  | -1,52 |
| Linuron | $C_9H_{10}Cl_2N_2O_2$ |  | 0.92 |
| Metamitron | $C_{10}H_{10}N_4O$ |  | -2,01 |
| Methabenzthiazuron | $C_{10}H_{11}N_3OS$ |  | -1,49 |

| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|--------------|--------------------------|--|--------|
| Metoxuron | $C_{10}H_{13}ClN_2O_2$ |  | -2,33 |
| Napropemide | $C_{17}H_{21}NO_2$ |  | -1,16 |
| Pebulate | $C_{10}H_{21}NOS$ |  | -0,77 |
| Phenmedipham | $C_{16}H_{16}N_2O_4$ |  | -0,51 |
| Prometryn | $C_{10}H_{19}N_5S$ |  | -1,10 |
| Prosulfuron | $C_{15}H_{16}F_3N_5O_4S$ |  | -2,08 |

| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|--------------|---------------------|--|--------|
| Prosulfocarb | $C_{14}H_{21}NOS$ |  | -0,11 |
| Rimsulfuron | $C_{14}H_{21}NOS$ |  | -2,56 |
| Siduron | $C_{14}H_{20}N_2O$ |  | -1,26 |
| Simazine | $C_7H_{12}ClN_5$ |  | -1,96 |
| Tebuthiuron | $C_9H_{16}N_4OS$ |  | -2,47 |
| Terbacil | $C_9H_{13}ClN_2O_2$ |  | -1,83 |

| Composé | Formule | Structure | pEC 50 |
|---------------|-------------------------|--|--------|
| Terbutryn | $C_{10}H_{19}N_5S$ |  | -0,42 |
| Terbutylazine | $C_9H_{16}ClN_5$ |  | -1,33 |
| Thiobencarb | $C_{12}H_{16}ClNOS$ |  | 1,00 |
| Triallate | $C_{10}H_{16}Cl_3NOS$ |  | 0,37 |
| Triasulfuron | $C_{14}H_{16}ClN_5O_5S$ |  | -2,00 |

I. Calcul du modèle :

I. 1. Choix du modèle :

Les molécules sont dessinées par le logiciel ChemDraw (ChemDraw ultra 7.0) [45]. Puis elles sont optimisées en utilisant le logiciel HyperChem [46]. Les descripteurs moléculaires ont été calculés à l'aide du logiciel informatique Dragon [47], plus de 1600 descripteurs sont calculés.

L'ensemble des données a été décomposé en deux sous-ensembles aléatoirement, 70% de la totalité des composés pour la construction du modèle et 30% pour la validation externe.

D'après l'algorithme génétique dans la version MobyDigs [48], plusieurs modèles sont obtenus pour chaque jeu de groupe ; le choix a été opté pour le modèle qui conduit aux meilleurs statistiques des 100 modèles générés par algorithmes génétiques. Sa validation est effectuée par 22 composés, alors que sa calibration par 49.

I.2. Choix d'une famille de descripteurs :

Les descripteurs entrant dans le modèle obtenu par algorithme génétique, leurs classes et de brèves définitions sont donnés dans le tableau IV.

Tableau IV: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50

| N | Descripteur | Classe | Signification |
|---|--------------|------------------------------------|---|
| 1 | MATS6e | List of 2D autocorrelation indices | Moran autocorrelation - lag 6 / weighted by atomic Sanderson electronegativities |
| 2 | BEHm1 | Burden eigenvalue descriptors | highest eigenvalue n. 1 of Burden matrix / weighted by atomic masses |
| 3 | RDF100v | RDF descriptors | Radial Distribution Function - 10.0 / weighted by atomic van der Waals volumes |
| 4 | Mor13m | 3D-MoRSE descriptors | 3D-MoRSE - signal 13 / weighted by atomic masses |
| 5 | HATS7v | GETAWAY descriptors | leverage-weighted autocorrelation of lag 7 / weighted by atomic van der Waals volumes |
| 6 | Psychotic-50 | Molecular properties | Ghose-Viswanadhan-Wendoloski antipsychotic-like index at 50% |

Les valeurs du pEC50 expérimentales et prédites, les valeurs des Leviers, et les valeurs des erreurs standardisées sont présentées dans le tableau V au-dessous :

Tableau V: Valeurs de pEC50 expérimentales, calculées, prédites, hii, e_{istd}

| Composé | pEC50 exp | pEC50 calc | hii | e _{istd} |
|------------------------|-----------|------------|-------|-------------------|
| Alanycarb | -0,97 | 0,19 | 0,182 | 1,59 |
| Aldicarb | 0,4 | -0,98 | 0,156 | -1,8 |
| Azinephos-ethyl | 3,7 | 2,82 | 0,169 | -1,17 |
| Bendiocarb | 0,8 | 2,04 | 0,152 | 1,6 |
| Benfuracarb | -1 | -1,77 | 0,127 | -0,95 |
| Bensultap | 0,68 | 0,2 | 0,433 | -1,13 |
| Bifenthrin | 3,8 | 4,32 | 0,515 | 1,56 |
| Bioresmethrin | 3,1 | 2,38 | 0,324 | -1,31 |
| Carbofuran | 1,82 | 0,82 | 0,146 | -1,28 |
| Etrimfos | 2,42 | 2,7 | 0,11 | 0,33 |
| Fenitrothion | 2,8 | 1,76 | 0,084 | -1,19 |
| Formothion | -1,21 | 0,17 | 0,201 | 1,95 |
| Malathion | 2,66 | 1,59 | 0,105 | -1,28 |
| Methamidophos | 0,57 | 0,54 | 0,148 | -0,04 |
| Mevinphos | 3,8 | 2,88 | 0,203 | -1,31 |
| Oxydometon-methyl | 0,96 | 1,28 | 0,071 | 0,36 |
| Phoxim | 3,19 | 1,86 | 0,084 | -1,54 |
| Sulprofos | 3 | 3,91 | 0,202 | 1,29 |
| Terbufos | 2,52 | 2,64 | 0,148 | 0,15 |
| Trichlorfon | 3,02 | 2,13 | 0,179 | -1,2 |
| Ametryn | -1,45 | -0,48 | 0,054 | 1,06 |
| Bensulfuron methyl | -2 | -1,32 | 0,172 | 0,91 |
| Bromacil | -2,08 | -1,89 | 0,11 | 0,22 |
| Carbetamide | -1,73 | -1,54 | 0,066 | 0,22 |
| Chloroxuron | -0,63 | -1,19 | 0,107 | -0,67 |
| Chlorpropham | -0,9 | -0,6 | 0,078 | 0,35 |
| Chlorimuron ethyl | -3 | -1,63 | 0,114 | 1,66 |
| Desmedipham | 0,23 | -1,17 | 0,143 | -1,78 |
| Difenxuron | -1,9 | -2,43 | 0,086 | -0,61 |
| Eptc | -1,19 | -0,18 | 0,079 | 1,16 |
| Ethametsulfuron methyl | -1,53 | -1,59 | 0,133 | -0,08 |
| Fluometuron | -1,73 | -0,6 | 0,096 | 1,33 |
| Lenacil | -1,52 | -0,88 | 0,093 | 0,75 |
| Linuron | 0,92 | -1,85 | 0,071 | -3,13 |
| Metamitron | -2,01 | -1,53 | 0,081 | 0,55 |
| Metoxuron | -2,33 | -1,82 | 0,09 | 0,6 |
| Napropemide | -1,16 | -0,24 | 0,036 | 0,98 |
| Pebulate | -0,77 | 0,48 | 0,078 | 1,42 |
| Phenmedipham | -0,51 | -0,84 | 0,097 | -0,39 |

| Composé | pEC50 exp | pEC50 calc | hii | eistd |
|---------------------|-----------|------------|-------|-------|
| Prometryn | -1,1 | -0,31 | 0,054 | 0,87 |
| Prosulfuron | -2,08 | -2,53 | 0,123 | -0,55 |
| Prosulfocarb | -0,11 | 0,41 | 0,213 | 0,76 |
| Rimsulfuron | -2,56 | -2,05 | 0,196 | 0,71 |
| Siduron | -1,26 | -1,72 | 0,139 | -0,58 |
| Terbacil | -1,83 | -1,42 | 0,314 | 0,73 |
| Terbutryn | -0,42 | 0,18 | 0,039 | 0,65 |
| Thiobencarb* | 1 | -0,65 | 0,117 | -2,01 |
| Triallate* | 0,37 | 0,25 | 0,101 | -0,15 |
| Triasulfuron * | -2 | -1,54 | 0,182 | 0,62 |
| Allethrin* | 1,44 | 2,31 | 0,119 | 0,94 |
| Azinphos-methyl* | 2,96 | 1,66 | 0,118 | -1,4 |
| Bioallethrin* | 1,45 | 2,29 | 0,12 | 0,9 |
| Diazinon* | 0 | 2,24 | 0,079 | 2,36 |
| Dicrotophos* | 0,22 | 1,06 | 0,242 | 0,97 |
| Dimethoate* | 0,34 | 0,1 | 0,202 | -0,27 |
| Methidathion* | 2,14 | 2,62 | 0,12 | 0,52 |
| Naled* | 2,3 | 2,26 | 0,383 | -0,05 |
| Phosphamidon* | 1,7 | 1,79 | 0,319 | 0,11 |
| Amidosulfuron* | -1,56 | -0,2 | 0,168 | 1,5 |
| Chlorsulfuron* | -2,57 | -0,49 | 0,155 | 2,28 |
| Cyanazine* | -1,62 | -0,75 | 0,078 | 0,91 |
| Diuron* | -0,15 | -1,27 | 0,079 | -1,18 |
| Hexazinone* | -1,54 | -0,82 | 0,058 | 0,75 |
| Isoproturon* | -2,71 | -1,55 | 0,062 | 1,21 |
| Methabenzthiazuron* | -1,49 | -1,51 | 0,069 | -0,02 |
| Simazine* | -1,96 | -0,59 | 0,112 | 1,47 |
| Tebuthiuron* | -2,47 | -0,52 | 0,046 | 2,02 |
| Terbutylazine* | -1,33 | -0,4 | 0,064 | 0,97 |

*Composés de validation

II. Développement du modèle

II. 1. Matrice de corrélation

La matrice de corrélation entre la variable dépendante et les variables explicatives est présentée dans le tableau VI

Tableau VI: Matrice de corrélation.

| | pec50 | MATS6e | BEHm1 | RDF100v | Mor13m | HATS7v |
|---------------------|-------|--------|--------|---------|--------|--------|
| MATS6e | 0.215 | | | | | |
| | 0.138 | | | | | |
| BEHm1 | 0.399 | 0.126 | | | | |
| | 0.004 | 0.389 | | | | |
| RDF100v | 0.076 | -0.055 | 0.608 | | | |
| | 0.604 | 0.708 | 0.000 | | | |
| Mor13m | 0.513 | -0.143 | -0.173 | -0.391 | | |
| | 0.000 | 0.328 | 0.234 | 0.005 | | |
| HATS7v | 0.181 | -0.091 | 0.183 | 0.431 | -0.295 | |
| | 0.214 | 0.532 | 0.209 | 0.002 | 0.040 | |
| Psychotic-50 | 0.403 | -0.137 | 0.217 | 0.549 | -0.014 | 0.362 |
| | 0.004 | 0.347 | 0.135 | 0.000 | 0.923 | 0.011 |

Les descripteurs BEHm1, Mor13m, et Psychotic-50 sont corrélés avec la variable dépendante pEC50 ($p < 0,005$). Les autres descripteurs (MATS6e, RDF100v, et le HATS7v) sont moins corrélés avec pEC50, mais comme même ces descripteurs portent des informations complémentaires au pEC50. La suspension d'un descripteur d'entre eux entraîne une dégradation des capacités prédictives du modèle, ils portent des informations importantes au pEC50.

II. 2. Equation et analyse de régression

L'équation de régression du modèle calculé est la suivante :

$$\text{pEC50} = -10.4(\pm 2.048) + 1.89(\pm 0.4784) \text{ MATS6e} + 3.02(\pm 0.5324) \text{ BEHm1} - 0.370(\pm 0.1264) \text{ RDF100v} + 0.648(\pm 0.09218) \text{ Mor13m} + 12.2(\pm 3.558) \text{ HATS7v} + 0.116(\pm 0.02508) \text{ Psychotic-50} \quad (1)$$

Tableau VII: Analyse de régression

| Predictor | Coef | SE Coef | T | P | VIF |
|--------------|---------|---------|-------|-------|-------|
| Constant | -10.431 | 2.048 | -5.09 | 0.000 | |
| MATS6e | 1.8887 | 0.4784 | 3.95 | 0.000 | 1.098 |
| BEHm1 | 3.0235 | 0.5324 | 5.68 | 0.000 | 1.751 |
| RDF100v | -0.3696 | 0.1264 | -2.92 | 0.006 | 2.959 |
| Mor13m | 0.64814 | 0.09218 | 7.03 | 0.000 | 1.397 |
| HATS7v | 12.237 | 3.558 | 3.44 | 0.001 | 1.331 |
| Psychotic-50 | 0.11611 | 0.02508 | 4.63 | 0.000 | 1.673 |

Les valeurs de T des descripteurs sont presque proches ce qui confirme la bonne homogénéité de la contribution des descripteurs dans le modèle. Les valeurs des VIF inférieur à 5, ce qui traduit l'indépendance des six descripteurs intervenant dans le modèle. Les paramètres statistiques sont présentés dans le tableau VIII. Les paramètres statistiques reproduit dans le tableau ci-dessous montrent une bonne explication de la variabilité pEC50, par les descripteurs choisis, de l'ordre de 80% presque pour le coefficient de détermination, et une robustesse du modèle due à la valeur de Q^2 , alors que les valeurs de l'erreur quadratique moyenne de prédiction et de calcul sont petites et proches; en outre ce modèle est significatif avec une valeur du paramètre de Fisher: ($F=24,9$), Les statistiques montrent aussi que le modèle à une assez grande capacité prédictive externe, ceci traduit par la valeur de Q^2_{ext} et la faible valeur de EQMPext.

Tableau VIII: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (49 composés) et celui de validation (22 composés)

| Les paramètres statistiques | |
|------------------------------------|-------------|
| F | 24.9 |
| R² | 78.1 |
| R²_{adj} | 75 |
| Q² | 70.7 |

| Les paramètres statistiques | |
|-----------------------------|------|
| Q^2_{ext} | 64.6 |
| S | 0.99 |
| EQMC | 0.92 |
| EQMP | 1.06 |
| EQMP _{ext} | 1.12 |

II. 3. Domaine d'application :

Le domaine d'application a été discuté à l'aide de diagramme de Williams, ou nous avons représenté les erreurs standardisées en fonction des leviers (h_{ii}). Il est présenté dans la figure 11.

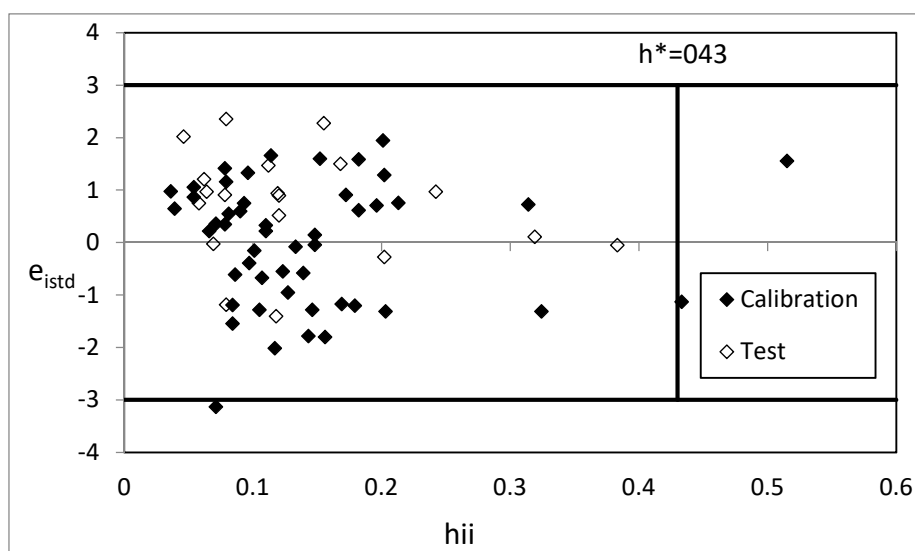


Figure 11: Diagramme de Williams

D'après le graphe on remarque que tous les erreurs standardisées sont comprises entre les limites ± 3 à l'exception d'un seul point qui est aberrant, on remarque aussi une existence de deux points influents de l'ensemble de calibrage, ces deux points influents présentent un bras de levier important. Les composés ont des valeurs de levier supérieur à la valeur critique, $h^*=0.61$ ($h^* = [3(k+1)]/n$).

II. 4. Qualité de l'ajustement

La qualité de l'ajustement a été vérifiée par le graphe des valeurs calculées de l'ensemble de calibration et les valeurs prédites de l'ensemble de validation en fonction de celles expérimentales du pEC50.

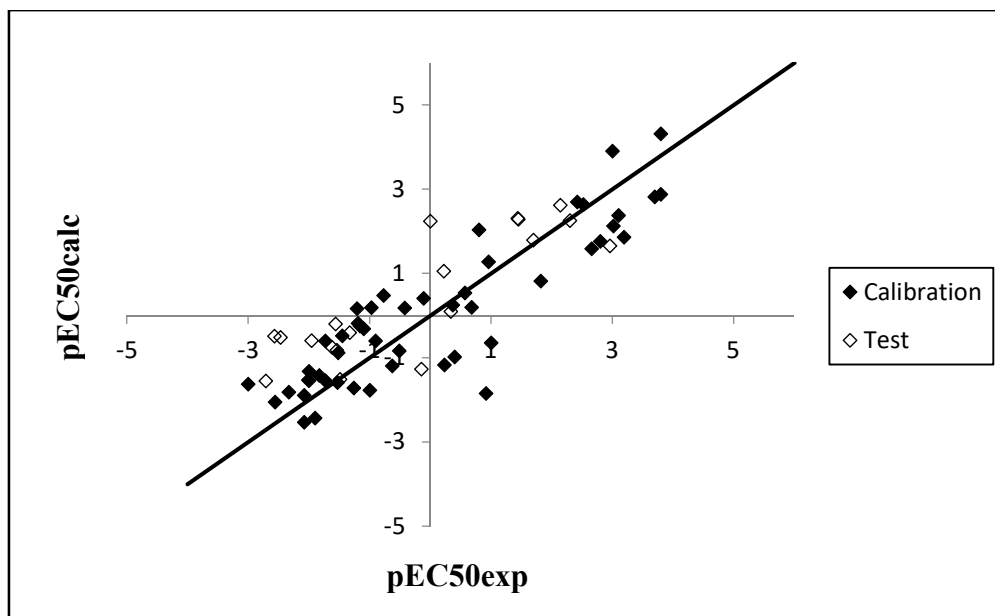


Figure 12 : Valeurs calculées en fonction des valeurs expérimentales de pEC50

D'après le graphe on remarque une dispersion qui n'est pas faible autour de la première bissectrice des deux ensembles de calibration et de validation. Ceci est confirmé par la valeur de Q^2 , élevée (= 70 %).

II.5. Test de randomisation

Dans le but de montrer que le modèle obtenu n'est pas dû au hasard nous avons appliqué le test de randomisation de Y (Figure 13), dans cette figure on a présenté le graphe des coefficients statistiques Q^2 et R^2 .

Il est clair que les statistiques obtenues pour les vecteurs pEC50 modifiés sont plus petites que celles du modèle réel, les cercles vides regroupés dans la région des valeurs négatives de Q^2 ont des valeurs petites de R^2 , seul le cercle noirci a des valeurs élevés et proches pour ces deux statistiques, il représente notre modèle calculé, donc il n'est pas dû au hasard.

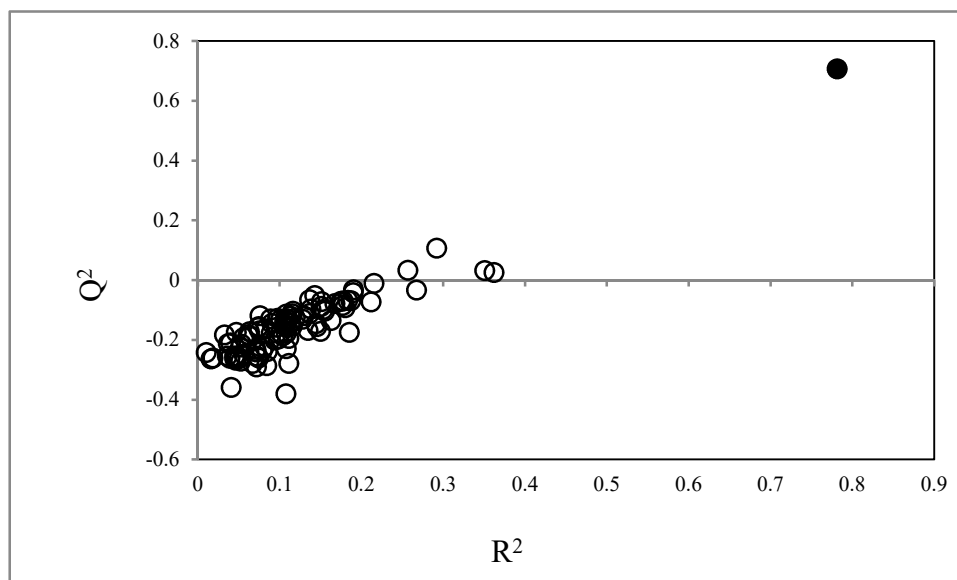
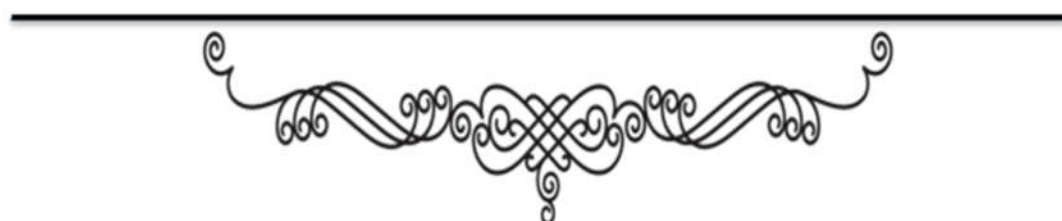


Figure 13: Test de randomisation.



Conclusion générale



Conclusion Générale

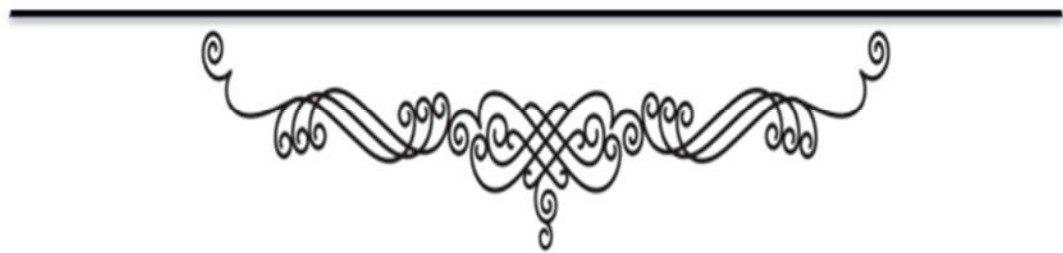
Nous avons utilisé la méthodologie QSAR pour relier la toxicité aquatique d'une série de composés polluants (pesticides) ayant des propriétés chimiques et des origines diverses, à des descripteurs moléculaires théoriques caractéristiques de la molécule entière ou de ses fragments, calculés à l'aide de logiciels spécialisés du commerce.

Nous avons recherché une corrélation linéaire entre la variable dépendante et les variables explicatifs sélectionnés par algorithme génétique, utilisant la régression linéaire multiple.

Le modèle obtenu conduit aux bons résultats : qualité de l'ajustement, robustesse interne et externe, capacité prédictive. Tous les composés sont dans le domaine d'application, qui est donnée par le diagramme de Williams, à l'exception de trois composés de l'ensemble de calibration, un est aberrant sur l'axe des y et deux sur l'axe des x qui présentent des points influents.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Les références :

- [1] Hadidi. N, Mefardji. F. (2018). Contrôle de la pollution des eaux par les pesticides : modèle QSPR, Mémoire de Master 2. Université de Khenchela, p10-18.
- [2] Vincent.Ch, Panneton.B. (2000). La lutte physique en phytoprotection. Institut national de la recherche agronomique. Paris, p 8.
- [3] Camard. JP, Magdeleine C. (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé connaissances des usages en zone non agricole. Paris, p5-6
- [4] Berrah. A. (2011). Etude sur les pesticides. Mémoire de Master 2. Université de Tébessa, Algérie, p 2-11.
- [5] <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/agriculture-pesticide-9169/>
- [6] <http://pesticides.e-monsite.com/pages/i-le-fruit-des-pesticides/1-definition-et-mode-d%20action.html>
- [7] <https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/Organotoxicit%C3%A9.pdf>
- [8] <https://www.science-et-vie.com/definitions-science/pesticide-59803>
- [9] Organisation Mondiale de la Santé, 1991. GENÈVE
- [10] ACTA (2005). Recueil des effets non intentionnels des produits phytosanitaires. 8ème édition. Paris, p 492.
- [11] Calvet. R. (2005). Les pesticides dans les sols. Edition France Agricole
- [12] Inserm. (2013). (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Expertise collective. Pesticides, effets sur la santé, Disponible sur <http://editions.inserm.fr/zh5/109743>.
- [13] Douafer. L. (2010). Evaluation de la pollution des sols de quelques biotopes de l'Est Algérien par l'utilisation d'un bio indicateur, *helixaspersa* (mollusca, gasteropoda) : Inventaire, activité enzymatique et composition physico-chimique du sol.
- [14] Cooper. J, Dobson.H. (2007). The benefits of pesticides to Man Kindard and the Environment, Corp protection, p 1337-1348.

- [15] Socorro. J. (2015). Etude de la réactivité hétérogène de pesticides adsorbés sur les articles modèles atmosphérique, cinétiques et produits de dégradation. Thèse de doctorat, Marseille, p24.
- [16] [https://www.smde24.fr/wpcontent/uploads/2019/01/2018_11_16_Universite_Limoges](https://www.smde24.fr/wpcontent/uploads/2019/01/2018_11_16_Universite_Limoges.pdf)
.pdf
- [17] [https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/Organotoxicit%C3%A9](https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/Organotoxicit%C3%A9.pdf)
.pdf
- [18] Aktar Md.W, Dwaipayan. S, Ashim. C. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards, Toxicol Interdiscip, Slovak Toxicology Society SETOX, Inde, p15.
- [19] <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/article/quels-sont-les-impacts-des-pesticides-sur-notre-environnement>
- [20] Vincent C et al.(2000). La lutte physique en Phytoprotection. Institut national de la recherche agronomique, Paris, p 8
- [21] https://ecophytopic.fr/sites/default/files/phytos_dans_air_08.pdf
- [22] Guimont .S. (2005). Devenir des pesticides dans les sols en fonction de l'état d'humidité et du mode de circulation de l'eau dans le sol, thèse de doctorat, Institut national polytechnique de lorraine. France. 341.
- [23] Belal. O, Toubal. S. (2001). La désaération des pesticides dans l'environnement (Exposé). p15.
- [24] https://www.smde24.fr/wpontent/uploads/2019/01/2018_11_16_Universite_Limoges.pdf
- [25] <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/environnement/pesticides/effets-sur-lenvironnement>
- [26] Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, Commissariat général au Développement durable, Les impacts des pesticides. Op.cit, p2.
- [27] Aktar Md. W, Dwaipayan .S, Ashim. C. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards, Toxicol Interdiscip. Slovak Toxicology Society SETOX. Inde, p9.

- [28] <https://www.safewater.org/french-fact-sheets/2017/2/18/pesticides-pollution-eau>
- [29] Errahoui. (2015). Etude des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires. « Modélisation QSAR ». Thèse de doctorat en chimie physique. Université Abou BekrBelkaïd de Tlemcen, p 8-23.
- [30] Beghou .M. (2016). Mémoire de master en chimie : thème Estimation statistique des températures de fusion pour quelques hydrocarbures aliphatiques. Introduction générale, p 1.
- [31] Bultinck . P. (2004). Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery. Dekker. New York.
- [32] Chtita. S. (2017). Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Thèse de doctorat en Chimie. Université Moulay Ismail, p 20-26.
- [33] Benazzouz. H, Khebiza. A. (2018). Relation Structure Activité : Etude Qualitative Et Quantitative Et Développement De Recherche Sur Les Coumarines. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université Abou Bekr Bel Kaid Tlemcen, p 6-7.
- [34] Free.SM, Wilson. JW. (1964). A mathematical contribution to structure-activity studies. Journal of Medicinal Chemistry, p 395-9.
- [35] De Benedetti. PG, Fanelli.F. (2014). Multiscale quantum chemical approaches to QSAR mode ling and drug design. Drug discovery today, p 1921-7.
- [36] Saeed. YI, Bahram. H. (2015). Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: Ahistorical perspective. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, p 177-204.
- [37] Chtita. S. (2017). Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments.
- [38] Saihi. Y. (2015). Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, thèse doctorant, université Badji Mokhtar – Annaba.
- [39] Lacroix. M. (2007). Optimisation d’une méthode de dosage de neurotransmetteurs par le couplage LC/FLUO/MS, études théoriques par spectrométrie de masse haute résolution,

modélisation moléculaire et étude quantitative de relation structure-temps de rétention (3D-QSAR) B, "thèse de doctorant.

[40] Zergui.A. (2019). Application de la méthode DFT dans l'étude quantitative des relations structure -activité d'un ensemble de composés à visées thérapeutique. Mémoire de Master. Université de Biskra, P36.

[41] Yousfi. Y. (2017). Etude QSAR de l'activité anti oxydante d'une série de composés phénoliques. Master. Université Tlemcen, P21.

[42] Salah.T. (2013). Développement des modèles QSAR pour la prédiction des activités inhibitrices Antitrypanosomiennes des dérivés de cryptolepine, mémoire de master université Biskra.

[43] Lejeune. M. (2004). Statistiques. La théorie et ses applications. Springer-Verlag, Paris.

[44] Hamad. B, Khahla. S. (2014). Contribution à la Prédiction de Coefficient de partage octanol /eau par la technique QSPR. Mémoire de master académique. Université d'El-Oued, p19-22.

[45] ChemDraw Ultra 7.0 for windows.

[46] Hyperchem™ Release 6.03 for windows, Molecular Modeling system, 2000.

[47] Todeschini. R , Consonni.V. Pavan. M. (2005). DRAGON, Software for the calculation of Molecular Descriptors. Release 5.3 for windows, Milano.

[48] Todeschini. R, Ballabio. D. Consonni. V, Mauri. A, Pavan. M. Milano. (2009). MOBYDIGS Software for Multilinear Regression Analysis and variable Subset Selection by Genetic Algorithm. Release I.1 for Windows.