



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ «Abbès LAGHROUR» DE KHENCHELA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



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 :

**La toxicité aquatique relative aux
pesticides : Etude QSAR**

Réalisé par :

- Gaagai Khawla

Dirigé par : Dr. BOUAKKADIA A

- Beghami Haniya

Membres de jury :

GUERRAB Fahima

MAA

U.A.L. Khenchela

Président

BOUAKKADIA Amel

MCB

U.A.L. Khenchela

Encadreur

KERTIOU Nour Eddine

MCB

U.A.L. Khenchela

Examineur

Promotion: 2019/2020



Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir réaliser ce travail de recherche.

A notre encadreur :

M^{me} : BOUAKKADIA Amel

Nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez guidés dans l'élaboration de ce mémoire par votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide. Merci de nous avoir fait partager vos connaissances, nous avons été heureux de travailler avec vous et nous tenons à vous en remercier sincèrement.

A notre présidente du jury :

Dr : GUERRAB Fahima

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail, Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A notre examinateur du jury :

Dr : KERTIOU Nour Eddine

Nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'honneur que vous nous avez fait en participant au jury

Nous remercions notre famille surtout nos très chers parents pour le soutien financier, moral.

Nous remercions nos amis et camarades de promotion pour les années passées ensemble, dans les meilleurs moments comme dans les pires.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire,
À tous mes proches particulièrement :
A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de
joie
Et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,
Que Dieu le protège et prolonge sa vie
A toi mon père **Abd Elouassie**
A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur,
ma vie et mon bonheur, maman **Fahima** que j'adore
Que Dieu la protège et prolonge sa vie
Aux personnes dont j'ai bien aimé dans ma vie, à mes chers frères
Taki Eddine, Salah Eddine
A mes chères sœurs **Khouloud, Anfel**
A mes grands-pères et mes grands-mères
A mon binôme **Haniya**
Aux personnes qui m'ont toujours aidé en encourageant, qui étaient toujours à
mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études
Supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude, et mes amis de cœur
Mouna, Chaima, Donya, Amel, Abir, Nabila, Fadwa,
Roumaissa, Imen, Nirmine, Milka, Houda, Tesnime, Salsabile.
A toute personne qui m'aime.
A toute personne que j'aime

.....**Khawla**



Dédicaces

Je dédie cet humble travail:

À la flamme qui illumine ma vie, qui a tant souffert pour me voir arriver à mon
dut, À ma chère Mère **Beldia**

À mon Père **Abed Alhamid** qui me guide vers le pas de la réussite et savoir
Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le
respect que j'ai toujours pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que
tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

À mes frères **Fateh** et **Charef Adin**

À mes sœurs **Asma, Wahiba, Racha, Barka** et **Bouchra**

À mon binôme **Khawla**

A tous les enseignants de département des Sciences de la Matière de
l'université de kenchela

A l'enseignant **ABAR MOHAMED**

À toutes mes chères amies : **Bouthayna, Iman, Nadjet, Soumia, Sawsan,**
Basma, Samah.

À toutes mes camarades surtout les étudiants de Chimie analytique

Merci infiniment

...**Haniya**

Sommaire

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

PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 01

I- Généralités sur les pesticides.....	6
I. 1. Introduction:	6
I. 2. Définition des pesticides	6
I. 3. Historique des pesticides :.....	7
I. 4. Les composés des pesticides :	7
I. 5. Classification des pesticides :.....	8
I. 5.1. Classification selon la nature de la cible visée :.....	8
I. 5.2. Classification selon la famille chimique :	9
I. 6. Le rôle et importance des pesticides:.....	11
I. 7. L'utilisation des pesticides:.....	11
I. 8. Conception des pesticides:.....	12
I. 9. Mode d'action des pesticides :	12
I. 10. Toxicité des pesticides :	13
I. 11. Les propriétés des pesticides :	14
I. 12. Effets des pesticides sur l'environnement:	14
I. 12.1- Effet des pesticides sur les milieux aquatique :.....	14
I. 12.2. La Contamination des pesticides dans le sol :	15
I. 12. 3. La contamination des pesticides dans l'air :	16
I. 12. 4. La Contamination des pesticides dans l'eau :.....	16

CHAPITRE 02

II. Généralités sur les modélisation QSAR	19
II. 1. Introduction :	19
II. 2. Historique :.....	19
II. 3. Définition :.....	20
II. 4. Principe :	22
II. 5. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR:.....	22
II. 6. Application de QSAR :.....	23
II. 7. Régression Linéaire Multiple :	24

PARTIE II: APPLICATION

I-	Calcul du modèle :.....	35
I-	1- Choix du modèle :.....	35
I-	2- Choix d'une famille de descripteurs :	36
II-	Développement du modèle :.....	38
II-	1- Matrice de corrélation :.....	38
II-	2- Equation et analyse de régression :	38
II-	3- Diagramme de Williams :	40
II-	4- Qualité de l'ajustement :.....	40
II-	5- Test de randomisation :.....	41
	Conclusion générale	43
	Références bibliographiques	45

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des pesticides selon la cible visée	8
Tableau II: Structure chimique caractéristique de certaines familles de pesticides	9
Tableau III: Exemples de la diversité chimique et fonctionnelle des pesticides	12
Tableau IV: Composés étudiés et leurs toxicités	28
Tableau V: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pIC50.....	36
Tableau VI: Valeurs de pIC50 expérimentales, prédites, h_{ii} , e_{istd}	36
Tableau VII: Matrice de corrélation.....	38
Tableau VIII: Analyse de régression.....	399
Tableau IX: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (33 composés) et celui de validation (10 composés).....	39

Liste des figures

Figure 1: Les compositions d'un pesticide.	8
Figure 2: Processus et transfert des pesticides dans les sols	16
Figure 3: Modèle de l'étude de relation structure activité/propriété [3].....	21
Figure 4: présentation de la méthodologie de QSAR.....	23
Figure 5: Représentation graphique de la régression multi-linéaire pour deux variables indépendantes x_1 et x_2 et une variable dépendante y	24
Figure 6: Diagramme de Williams	40
Figure 7: Qualité de l'ajustement	41
Figure 8: Test de randomisation.....	42

Symboles et abréviation

AM1	Austin Model 1.
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.
e_i	Résidu : différence entre les valeurs observées et estimées.
$e_{i \text{ std.}}$	Résidu de prédiction standardisé.
F	Statistique de Fisher.
GA:	Algorithme génétique
H	Matrice de projection, ou matrice chapeau.
h_{ii}	Eléments diagonaux de la matrice chapeau.
LMO:	Validation croisée par omission d'un ensemble d'observations.
MP	Point de fusion (melting point)
N	Dimension de la population.
n-p	Nombre de degrés de liberté de la somme des carrés des résidus.
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
P	Nombre de descripteurs en comptant la constante (nombre de paramètres).
PRESS	Somme des carrés des erreurs de prédiction.
Q^2	Coefficient de prediction.
QSAR	Quantitative Structure/ Proprieties - Relationships.
QSPR :	Quantitative Structure/ Property Relationships.
R^2	Coefficient de determination.
RLM:	Régression linéaire multiple.
S	Erreur standard.
SCE	Somme des carrés des écarts.
SCT	Somme des carrés totaux.
TEPP	Tétra-éthylpyrophosphate
VIF:	Facteur d'inflation de la variance.
X	Matrice des valeurs observées des variables explicatives.

X'	Matrice transposée de X
------	---------------------------

ملخص:

إن العمل الذي ناقشناه هو جزء من الدراسة العامة للحفاظ على البيئة. لهذا، اخترنا إجراء دراسة حول تقييم سمية المبيدات الأكثر استخدامًا في البيئات المائية. تم تقسيم سلسلة البيانات بشكل عشوائي إلى مجموعتين فرعيتين، مجموعة واحدة من 33 مركبًا لبناء النموذج ومجموعة من 10 مركبات للتحقق. تم اختيار الوصفات الجزيئية الهامة بواسطة الخوارزمية الجينية، باستخدام نهج QSAR. الإحصائيات المختلفة الموضوعة لمجموعات المعايير والتحقق (معامل التحديد والتنبؤ: R^2 ؛ Q^2 والانحراف المعياري) سيتم تأكيده. نوقش مجال التطبيق باستخدام مخطط ويليام. الكلمات المفتاحية: النمذجة، السمية المائية، دراسة QSAR، الانحدار الخطي المتعدد

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 faire une étude sur l'évaluation de la toxicité des pesticides les plus utilisés en milieux aquatique.

La série des données a été divisé aléatoirement en deux sous-ensembles, un ensemble de 33 composés pour la construction du modèle et un ensemble de 10 composés pour la validation.

La sélection des descripteurs moléculaires significatifs a été faite par algorithme génétique, en utilisant une approche QSAR.

Les différentes statistiques établies pour les ensembles de calibration et de validation (Coefficient de détermination et de prédiction : R^2 ; Q^2 et écart type s) seront confirmée.

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

Mots clés : Modélisation, Toxicité aquatique, Etude QSAR, Régression linéaire multiple

Abstract:

The work we have discussed is part of the general study of the preservation of the environment. For this, we have chosen to carry out a study on the evaluation of the toxicity of the pesticides most used in aquatic environments.

The data series was randomly divided into two subsets, one set of 33 compounds for building the model and a set of 10 compounds for validation.

The selection of significant molecular descriptors was made by genetic algorithm, using a QSAR approach.

The different statistics established for the calibration and validation sets (Determination and prediction coefficient: R^2 ; Q^2 and standard deviation s) will be confirmed.

The area of application was discussed using a Williams's diagram.

Key words : Modélisation, Aquatique toxicity, QSAR study, Multiple linéaire régression

Introduction générale

Introduction générale

Plusieurs organismes nuisibles ont une incidence néfaste sur nos vies quotidiennes. Les maladies, les insectes et plantes nuisibles s'attaquent aux cultures, aux forêts et aux plantes d'ornement...Depuis la Grèce antique, des pesticides ont été mis au point comme un moyen de lutte qui a contribué, dans un sens, à l'amélioration de la santé publique, cela en éradiquant ou en limitant la propagation des maladies parasitaires très meurtrières et en garantissant une meilleure production alimentaire[1].

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 œufs), 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 nématicides (contre les vers), d'acaricides (contre les arachnides) [2].

Les pesticides sont devenus un besoin pour les agriculteurs, 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, mais malheureusement leurs risques ont dépassés l'utilité de ces derniers, parce qu'ils endommagent l'environnement [3].

Les pesticides ont contaminé presque toutes les parties de notre environnement, c'est vrai qu'ils tuent quelques espèces visés comme les insectes, champignons et les plantes indésirables. Les effets des pesticides sur l'environnement sont nombreux; ils ont un effet sur [4] :

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

Il faut faire en évidence que Les produits toxiques à effets intentionnels sont de deux sortes : les toxiques d'origine naturelle tel que les venins, et les toxiques d'origine anthropogéniques en particulier les pesticides, qui donnent lieu à une production et à une dissémination de masse. Notre étude va examiner en premier lieu ces pesticides et leurs toxicités [5].

Certains pesticides peuvent présenter une toxicité aigüe 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 différentes facteurs pour l'homme telle que :

- ✓ La dose.
- ✓ 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 [6].

Ainsi, l'objectif principal de ce travail est la toxicité aquatique relative aux pesticides : Etude QSAR.

Cette mémoire est organisée en deux parties distinctes:

La première partie, consacrée à l'étude bibliographique, comprend deux chapitres :

- ✓ Le premier est une généralité sur les pesticides et leurs effets toxique sur l'environnement.
- ✓ Le deuxième chapitre est un aperçu sur modélisation QSAR et la régression linéaire multiple.

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

Enfin, une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus.

***PARTIE I : ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE***

CHAPITRE 01
LES PESTICIDES

I- Généralités sur les pesticides

I. 1. Introduction:

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 [7].

Les pesticides sont des produits destinés à combattre des organismes considérés comme nuisibles, que ce soit des plantes (herbicides), des champignons (fongicides), des bactéries (bactéricides), des insectes (insecticides) ou d'autres animaux (raticides, taupicides, molluscicides, etc.). On confond parfois les pesticides avec les produits phytopharmaceutiques (ou produits phytosanitaires), même s'il existe des différences entre les deux notions, ces derniers étant plus spécifiquement dédiés à la protection des plantes [8].

L'impact sur l'environnement des pesticides utilisé pour l'agriculture est aujourd'hui une menace sérieuse à moyen terme pour la qualité des nappes souterraines et la qualité de l'air. En effet, la pollution environnementale causée par les pesticides et en grandes parties dépendante des phénomènes naturels dont l'intensité relève des aléas météorologique mais aussi des techniques agricoles utilisées qui sont parfois inadaptées Les pesticides a des effets nocifs sur l'homme mais aussi sue les animaux et les plantes [9].

I. 2. Définition des pesticides:

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** » [5].

Les pesticides, sont des molécules dont les propriétés toxiques permettent de lutter contre les organismes nuisibles, ces derniers représentent toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des

dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, ou le transport des denrées alimentaires, des produits agricoles...etc [10].

I. 3. Historique des pesticides :

Au cours des siècles, les connaissances et les compétences nécessaires pour protéger les cultures contre les ravageurs et les maladies ont grandement évolué, les personnes ont toujours utilisés des produits chimiques botaniques et inorganiques dans leurs efforts de réduire les dommages produits par les ravageurs et les maladies au niveau de leurs cultures et de leurs animaux [11].

Les pesticides ont été reconnus depuis longtemps.

Dès avant 2500 BCE, les humains ont utilisé des pesticides pour protéger leurs récoltes. Le premier pesticide utilisé est par l'époussetage du soufre élémentaire utilisé dans la Sumeria environ 4500 ans.

Par le 15ème siècle, les produits chimiques toxiques comme l'arsenic, le mercure et le plomb ont été appliquées à des cultures pour tuer les parasites.

Au 17ème siècle, le sulfate de nicotine a été extrait de feuilles de tabac pour l'utilisation d'un insecticide.

Le 19ème siècle a vu l'introduction de deux autres pesticides naturels, pyrèthre, qui est dérivé de chrysanthèmes, la roténone et qui est dérivé de la racine des légumes tropicaux.

En 1939, Paul Müller a découvert que le DDT(Dichlorodiphényltrichloroéthan) est un insecticide très efficace. Il est rapidement devenu le plus largement utilisé des pesticides dans le monde.

Dans les années 1940, les fabricants ont commencé à produire de grandes quantités de pesticides de synthèse et leur utilisation s'est généralisée.

Certaines sources estiment les années 1940 et 1950 pour le début de l'ère des pesticides.

L'usage des pesticides a augmenté de 50 fois depuis 1950 et 2,3 millions de tonnes (2,5 millions de tonnes impériales) de pesticides industriels sont maintenant utilisés chaque année.

Soixante-cinq pour cent de tous les pesticides dans le monde sont utilisés dans les pays développés, mais l'utilisation dans les pays en développement est de plus en plus élevée [5].

I. 4. Les composés des pesticides :

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)**

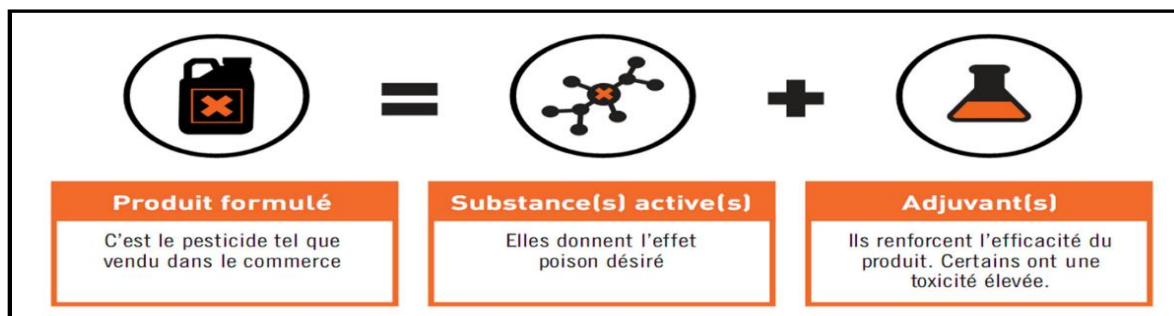


Figure 1: Les compositions d'un pesticide.

I. 5. Classification des pesticides :

Selon Calvet (2005) [12], les substances actives sont classées en fonction de :

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

I. 5.1. 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 :

Tableau I: Classification des pesticides selon la cible visée [13]

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 nématocides	employés contre les nématodes phytoparasites.	Bromomethane, chloropicrine
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

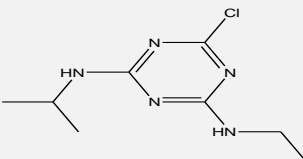
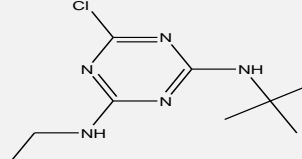
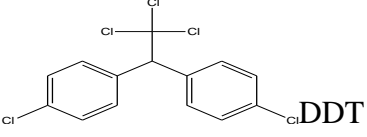
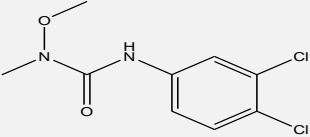
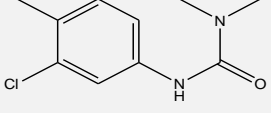
I. 5.2. Classification selon la famille chimique :

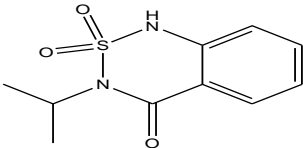
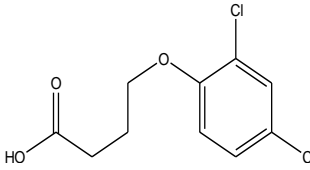
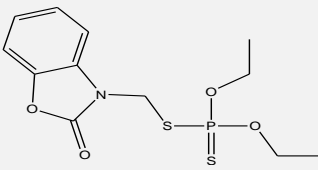
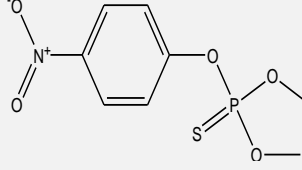
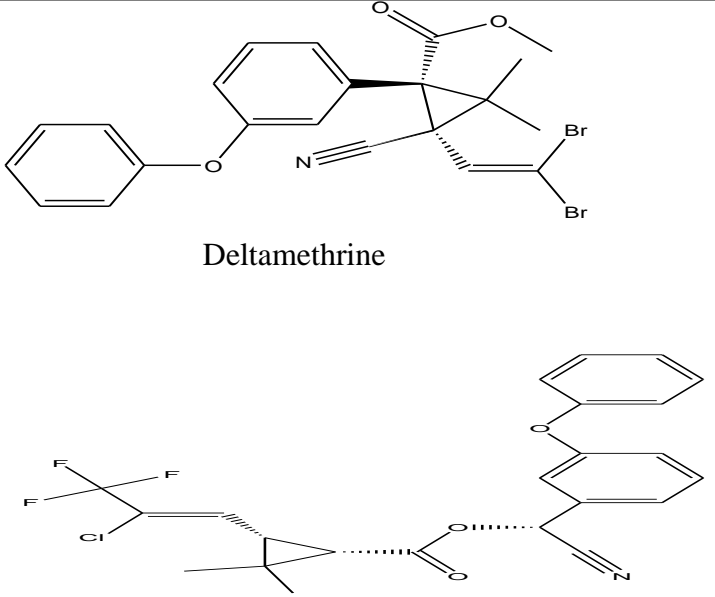
Les pesticides peuvent également être classés en fonction de la famille chimique à laquelle appartiennent les substances actives.

- Les pesticides organiques : Sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines, les urées substituées et les pyréthrénoïdes.

Les structures chimiques de certaines familles sont présentées dans le tableau II.

Tableau II: Structure chimique caractéristique de certaines familles de pesticides [14].

Famille chimique	Exemple des pesticides	
Triazine	 <p>Atrazine</p>	 <p>Terbutylazine</p>
Organochlorés	 <p>DDT</p>	
Urées substituées	 <p>Linuron</p>	 <p>Chlortoluron</p>

<p>Acide et Amine</p>	 <p>Bentazone</p>	 <p>Acide 2.4dichloro</p>
<p>Organophosphorés</p>	 <p>phosalon</p>	 <p>Parathion-méthyl</p>
<p>Pyréthrenoïde</p>	 <p>Deltamethrine</p> <p>Lambdacyhalothrine</p>	

- Les pesticides inorganiques: ont mis en évidence que les pesticides inorganiques sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent de graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation dans le sol [Le plomb, l'arsenic et le mercure sont fort toxiques].
- Les Biopesticides : Ce sont des substances dérivées de plantes et d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, les bactéries, les virus, les nématodes, composés chimiques dérivés de plantes et phéromones d'insectes [15].

I. 6. Le rôle et importance des pesticides:

Les pesticides ont des risques sur la santé humaine par l'accumulation de ces derniers dans la chaîne alimentaire, et donc ils vont être consommés par l'être humain, d'une autre part ils ont un impact sur la pollution des eaux, le sol, la vie de la faune et la flore et aussi la santé des agriculteurs [16]. Malgré tous ces risques; on ne peut pas dépasser les avantages des pesticides, et parmi lesquels on peut citer: [17]

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leurs actions.
- Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (par exemple, les régulateurs de croissance).
- Assurer la conservation des produits végétaux, sauf si ces substances ou produits font l'objet de dispositions particulières concernant les agents conservateurs.
- Détruire les végétaux indésirables ou détruire des parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux [18].

I. 7. 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 [19].

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) [18].

- 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 [20].

I. 8. Conception des pesticides:

Un pesticide est généralement composé de plusieurs molécules comprenant:[21]

- **La matière active** produisant l'effet toxique recherché.
- **Des adjuvants** dont le but est de modifier les qualités du produit pour en faciliter l'utilisation par exemple : dans le cas d'un herbicide, permettre une meilleure pénétration dans la plante.
- **Un diluant** qui est une matière solide ou liquide (solvant) incorporé à une préparation et destiné à en abaisser la concentration en substance active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales dans le cas des liquides, de l'argile ou talc dans le cas des solides [22].

I. 9. Mode d'action des pesticides :

Tableau III: Exemples de la diversité chimique et fonctionnelle des pesticides [12].

Pesticides	Organismes cibles	Exemples de familles chimiques	Exemples de molécules	Modes d'action
Herbicide	Plantes concurrençant les cultures "mauvaises herbes "	Acides chlorophénoxy alcanoïques	2,4D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique)	Perturbation de la régulation de l'auxine
		Acides benzoïques	Dicamba	
		Carbamates	Carbétamide	Blocage des centres organisateurs des microtubules et désorganisation du fuseau
		Organophosphorés	Glyphosate	Inhibition de la biosynthèse des acides aminés aromatiques

		Sulfonylurées	Metsulfuron-méthyle	Nhibition de la biosynthèse des acides aminés ramifiés
		Triazines	Atrazine	Inhibition de la photosynthèse
		Urées substituées	Isoproturon, linuron	
Fongicide	Champignons parasites des cultures "maladies "	Carbamates	Propamocarbe	Inhibition de la formation des microtubules
		Triazoles	Tébuconazole	Inhibition de la biosynthèse des stérols
		Organophosphorés	Fosétyl-Al	Inhibition de la germination des spores et de la croissance mycélienne
		Dérivés soufrés, sulfate de cuivre	Bouillie bordelaise	Inhibition de la germination des spores
Insecticide	Insectes ravageurs "ravageurs "	Triazines	Triazoxide	Perturbation de la biosynthèse des mélanines
		Carbamates	Aldicarbe	Perturbation du système nerveux
		Pyréthroïdes	Cyperméthrine	
		Organophosphorés	Malathion	
		Organochlorés	Aldrine	
		Néonicotinoïdes	Thiaméthoxame	
		Amidinohydrazons	Hydraméthylnon	Perturbation du système respiration

I. 10. Toxicité des pesticides :

Les pesticides présentent des risques et des dangers pour la santé humaine et l'environnement car ils provoquent la plupart des effets nocifs. La contamination de l'homme par les pesticides peut se faire par différentes voies ; il peut les absorber via les aliments, l'eau, par contact avec la peau ou encore par inhalation.

En 1975, l'OMS (L'Organisation mondiale de la Santé) a établi une classification des pesticides en fonction de leur toxicité avec comme critère la dose létale 50 (DL50). Le degré de toxicité des pesticides est étudié sur des rats et animaux de laboratoire au moyen de la DL 50. La DL 50 est une caractéristique de la toxicité aiguë ; c'est la quantité de pesticide ingérée nécessaire pour provoquer la mort de 50% des rats participant à une expérience en laboratoire. Cette dose létale 50 est exprimée en ppm (OMS, 1975).

Suite aux nombreuses constatations sur le terrain, après épandages insouciant de pesticides toxiques effectués ces 20 dernières années, les scientifiques ont mis en évidence trois types d'effets sur la faune et l'homme :

- Des effets cancérogènes: provoquant des tumeurs.
- Des effets mutagènes: entraînant des modifications du matériel génétique de la cellule.
- Des effets tératogènes: entraînant des malformations de l'embryon [2].

I. 11. Les propriétés des pesticides :

Les pesticides sont caractérisés par plusieurs propriétés, comme la solubilité, la pression de vapeur, la température de fusion ou d'ébullition.....

I. 12. Effets des pesticides sur l'environnement:

Lorsque les pesticides sont mal utilisés, ou utilisés en trop grandes quantités, ou sont disséminés dans l'environnement de manière incontrôlée par dérive de pulvérisation, lixiviation ou ruissellement, les substances chimiques peuvent contaminer l'eau, l'air et les sols. Ils exercent des effets néfastes sur les végétaux et les espèces sauvages, ainsi que sur la diversité biologique. La contamination de l'environnement peut se produire pendant et après l'application, lors du nettoyage de l'équipement ou en cas d'élimination non contrôlée et illégale des pesticides ou des récipients qui les contenaient [23].

I. 12.1- Effet des pesticides sur les milieux aquatique :

Les pesticides organiques de synthèse ont commencé à être utilisés à grande échelle après la seconde guerre mondiale. Très vite des effets secondaires indésirables ont été mis en évidence. Ces effets sont de deux types : les effets écotoxiques directs et les effets écologiques indirects. En effet, ce n'est pas seulement la toxicité aigüe ou chronique des pesticides qui perturbe les écosystèmes, mais également leur fonction première qui est de tuer ou de combattre certaines espèces considérées comme nuisibles.

Parmi les effets écotoxiques, le plus connu est celui d'accumulation dans la chaîne alimentaire. N'étant pas éliminé par l'organisme, la molécule active s'accumule dans le corps et se concentre au fur et à mesure que l'on progresse dans la chaîne alimentaire, jusqu'à atteindre dans certains organes des prédateurs finaux (le foie, les organes reproducteurs) des concentrations qui affectent leurs fonctions vitales.

Mais à ces effets écotoxiques directs viennent s'ajouter des effets écologiques dits indirects. Par exemple, un insecticide efficace va éliminer un grand nombre d'insectes. Les oiseaux insectivores vont être privés de leur nourriture habituelle, ce qui va affecter en cascade toute la chaîne alimentaire et perturber fortement les écosystèmes [8].

I. 12.2. La Contamination des pesticides dans le sol:

Le sol est un matériau à la fois minéral et organique. La partie minérale représente la fraction la plus importante

- Minéraux primaire : Issus de l'altération du substrat géologique sous l'action conjuguée de la température, de l'air et de l'eau.
- Minéraux secondaires : produit d'altération comme les argiles, les oxydes et les hydroxydes.

Le sol joue un rôle fondamental dans le devenir des pesticides qui peuvent être appliqués [24]. Un traitement important des sols avec des pesticides peut entraîner une baisse des populations de microorganismes du sol bénéfiques. Selon la scientifique du sol Elaine Ingham : " Si nous perdons les bactéries et les champignons, le sol se dégrade". L'utilisation excessive d'engrais chimiques et de pesticides a des effets sur les organismes du sol [25].

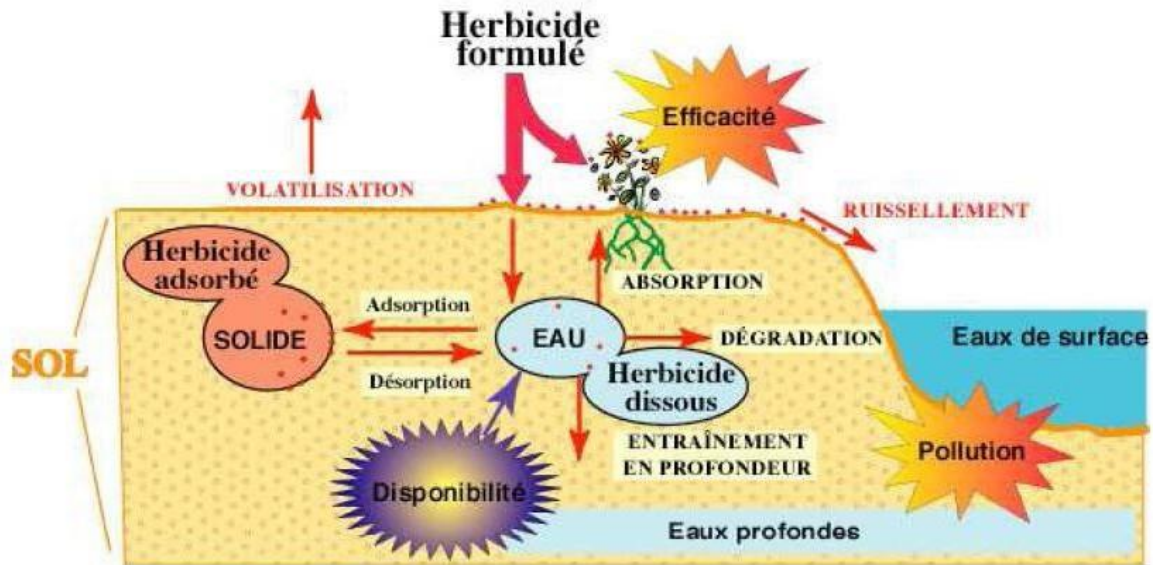


Figure 2: Processus et transfert des pesticides dans les sols

I. 12. 3. La contamination des pesticides dans l'air :

L'air est un compartiment assez mal connu. Ce sont pourtant quelques 15 m³ qui transitent dans nos poumons chaque jour, sans oublier la respiration cutanée. Les mesures réalisées en France dans l'atmosphère depuis 2000 indiquent que les pesticides sont présents aussi bien dans les zones agricoles qu'en milieu urbain. Des biocides sont également détectés en zone urbaine. En l'absence de réglementation relative à la présence de pesticides dans l'air que nous respirons, des limites indicatives de concentration sont définies. Ces valeurs limites sont établies à partir d'informations fournies par les tests toxicologiques des substances.

Il existe deux types de valeurs en France :

- La VLCT (valeur limite d'exposition à court terme): Ce sont les valeurs mesurées sur une durée maximale de 15 minutes. Elles sont établies pour prévenir les risques toxiques immédiats ou à court terme.
- La VME (valeur limite moyenne d'exposition) : Mesurée ou estimée sur la durée moyenne d'un poste de travail de 8 heures, elles sont indicatives pour la protection des travailleurs à moyen ou long terme [2].

I. 12. 4. La Contamination des pesticides dans 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 continentales sont les milieux pour lesquels les données sont les plus nombreuses, et font l'objet d'une compilation annuelle par l'IFEN (L'Institut de Formation d'Éducateurs de Normandie). Ces données mettent en évidence une contamination quasi-généralisée des eaux de surface et des eaux souterraines par les pesticides, et la prépondérance des herbicides parmi les molécules les plus fréquemment détectées. Une contamination significative peut être générée par des pertes en pesticides très faible : une fuite de moins de 1/1000e de la masse d'herbicide épanchée sur une parcelle peut suffire par exemple pour contaminer l'eau qui s'en écoule au-dessus du seuil de potabilité.

Les données collectées ne permettent toutefois pas de quantifier avec précision les niveaux de contamination, ou de calculer l'exposition des organismes [2].

Chapitre 02 :
Modélisation QSAR

II. Généralités sur les modélisation QSAR

II. 1. Introduction :

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 [28].

II. 2. Historique :

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Croso 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 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 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. Hanschet 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 Hanschet 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 [29].

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 [30].

La forme mathématique (figure 1) la plus générale de QSAR est : [31]

Activité = f (x)

X : propriétés physico-chimiques et / ou propriétés structurales

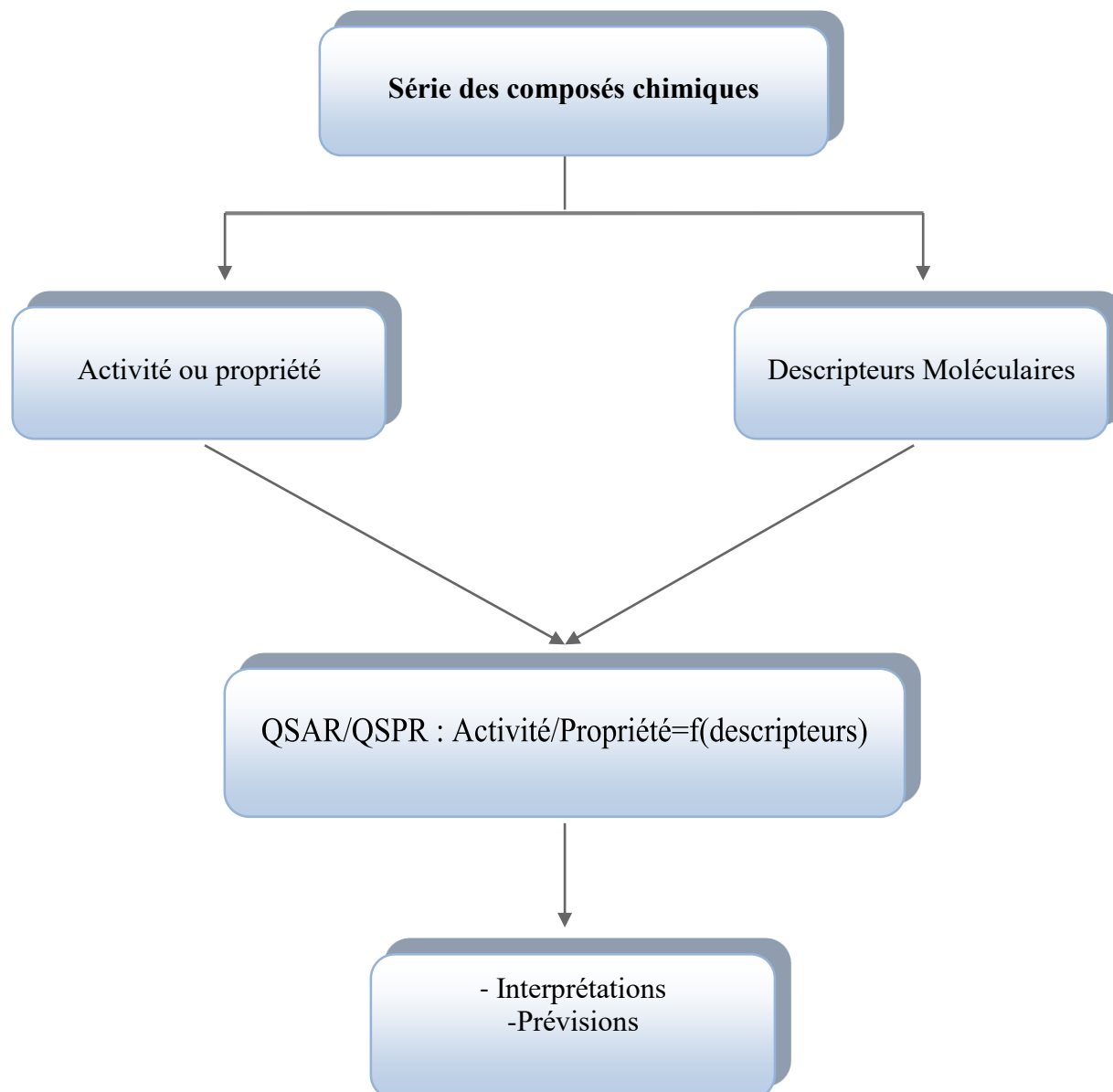


Figure 3:Modèle de l'étude de relation structure activité/propriété [32].

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* [32].

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 [33].

Les QSARs sont actuellement appliquées dans de nombreuses disciplines, dont beaucoup concernent la conception de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux [30].

II. 4. Principe :

La modélisation de la relation structure-activité quantitative comporte généralement trois étapes: [34]

1. Recueillir ou, si possible, concevoir un ensemble de d'information de produits chimiques.
2. Choisir des descripteurs capables de relier correctement la structure chimique à l'activité biologique.
3. Appliquer des méthodes statistiques qui corrèlent les changements de structure avec les changements dans l'activité biologique.

L'obtention d'un modèle QSAR de bonne qualité avec la capacité de prédire l'activité d'un produit chimique dépend de nombreux facteurs dans l'approche et l'exécution de chacune des trois étapes.

La forme générale d'un tel modèle est la suivante [28] :

$$\text{Propriété/ Activité} = f(D1, D2, \dots Dn \dots) \quad (01)$$

D1, D2, ...Dn sont des descripteurs des structures moléculaires.

II. 5. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR:

La méthodologie générale d'une étude QSAR/QSPR est la suivante [35] :

- 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 (Randomisation) 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.

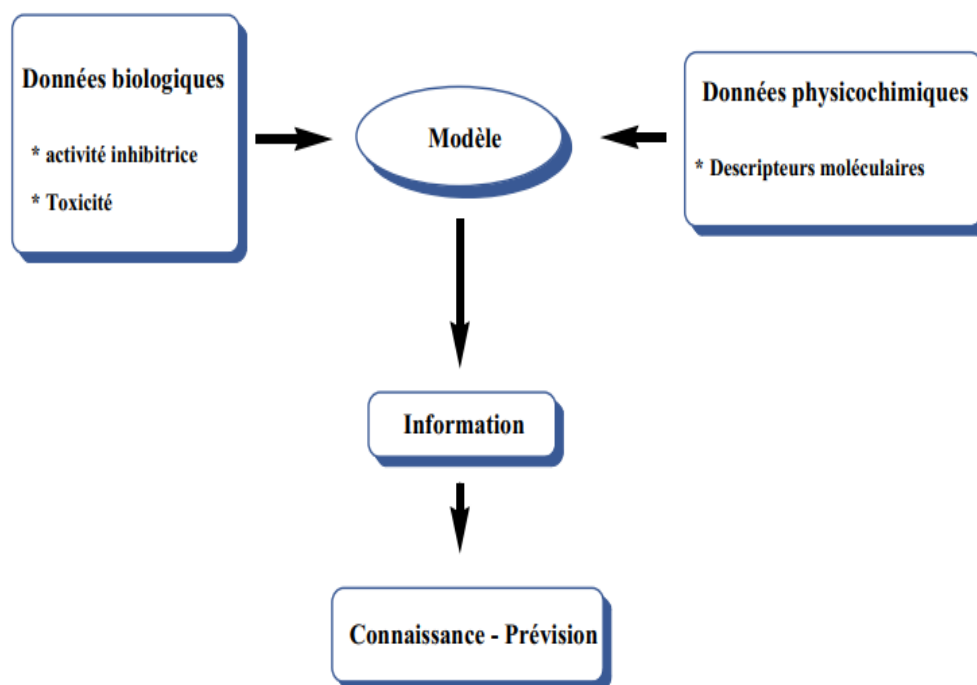


Figure 4:présentation de la méthodologie de QSAR

II. 6. Application de QSAR :

Les applications des méthodes QSPR/QSAR sont très nombreuses, elles touchent tous le domaines ou la structure chimique intervient, entre autre on peut citer :

• **Propriétés physico-chimiques** :point d'ébullition, Point de fusion, densité, indice de réfraction, température critique, viscosité, solubilité, pression de vapeur, tension superficielle, Coefficients de partition : eau/octanol, air/eau, huile/air, lait/plasma [35].

• **Activités biologiques [28]** : Anti VIH, Anti malaria, Anti Diabète, Anti Cancer, Anti-oxydante, Antiinflammatoire...

• **Autres propriétés/activités :**

- Prédiction de la toxicité aquatique des composés chimiques vis-à-vis des espèces environnementales.
- Toxicité des nanoparticules
- Toxicité des pesticides et des colorants

- Propriétés inhibitrices de corrosion
- Concentration micellaire critique
- Prédiction de plusieurs propriétés dangereuses telle que l'explosibilité et l'inflammabilité de certaines familles de molécules chimiques.
- Conception des médicaments et de nombreux autres produits tels que les agents tensio-actifs, parfums, les colorants et les produits de la chimie fine.

II. 7. 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 :

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (2)$$

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

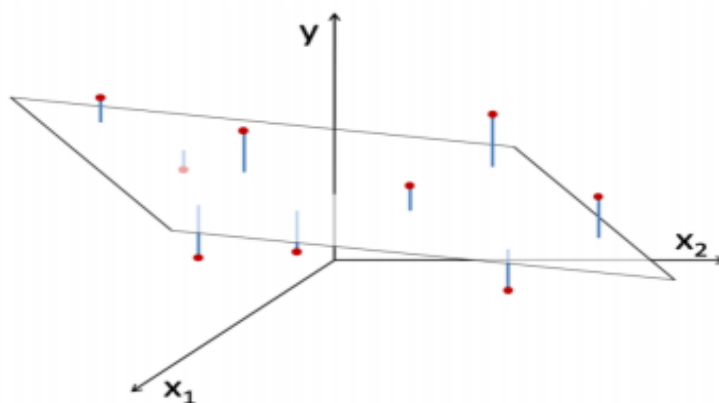


Figure 5: Représentation graphique de la régression multilinéaire pour deux variables indépendantes x_1 et x_2 et une variable dépendante y [36].

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.

$$\left\{ \begin{array}{l} y_1 = a_0 + a_1 x_{1,1} + a_2 x_{2,1} + \dots + a_n x_{n,1} + \varepsilon_1 \\ y_2 = a_0 + a_1 x_{1,2} + a_2 x_{2,2} + \dots + a_n x_{n,2} + \varepsilon_2 \\ \dots \\ y_p = a_0 + a_1 x_{1,p} + a_2 x_{2,p} + \dots + a_n x_{n,p} + \varepsilon_p \end{array} \right. \quad (3)$$

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 :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,1} & \dots & x_{n,1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1,p} & \dots & x_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \vdots \\ a_p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_p \end{pmatrix} \quad (4)$$

Soit de manière condensée

$$Y = X A + \varepsilon \quad (5)$$

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 :

$$\hat{Y}_i = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 x_{1,i} + \dots + \hat{a}_n x_{n,i} \quad (6)$$

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

$$\varepsilon_i = y_i - \hat{y}_i \quad (7)$$

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

$$\text{Min} [\sum (\varepsilon_i)^2] = \text{min} [\sum (y_i - \hat{y}_i)^2] = \text{min} [\sum (y_i - \hat{a}_0 - \hat{a}_1 x_{1,i} - \dots - \hat{a}_n x_{n,i})^2] = \text{min} (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\mathbf{A}})^T (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\mathbf{A}}) \quad (8)$$

Les coefficients peuvent être obtenus à partir de l'équation matricielle suivante :

$$\hat{\mathbf{A}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (9)$$

Bien entendu, la régression multilinéaire souffre de certains désavantages.

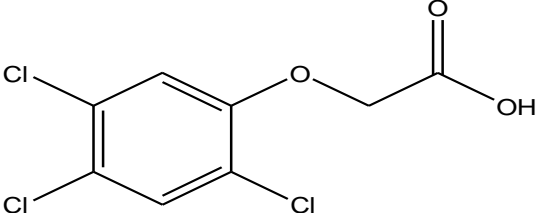
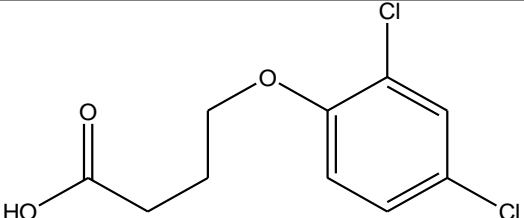
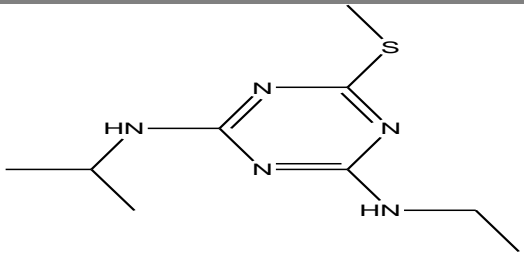
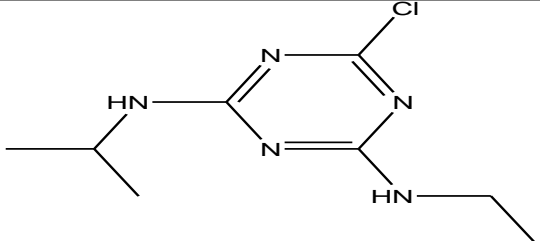
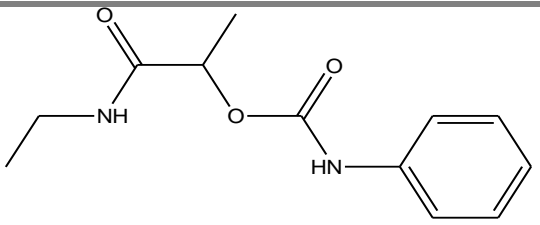
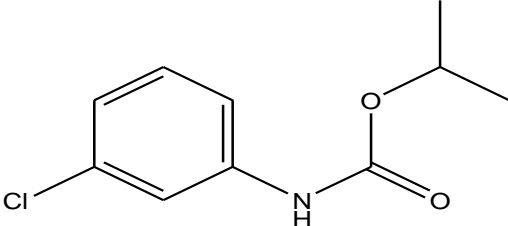
Le principal découle de sa linéarité. Elle est donc défailante pour la mise en évidence de dépendances non-linéaires. Cela dit, elle n'en reste pas moins une méthode simple et efficace dans la plupart des cas. De plus, pour peu que les variables indépendantes soient choisies de manière raisonnée, les équations obtenues peuvent être interprétées d'un point de vue phénoménologique [37].

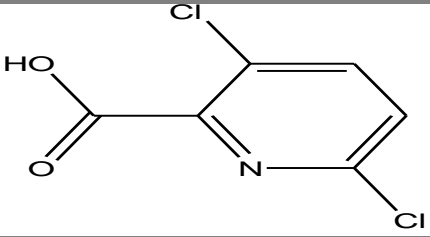
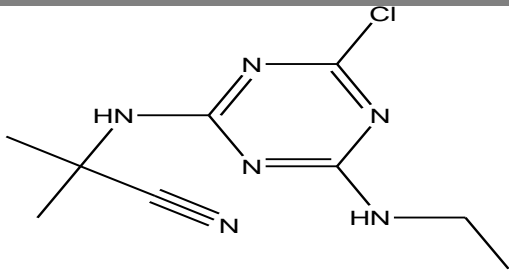
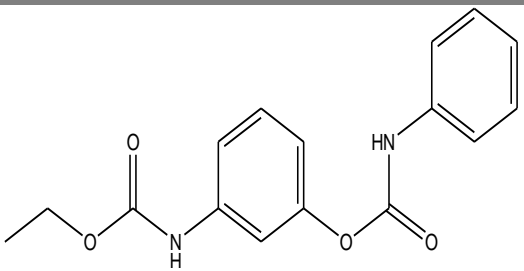
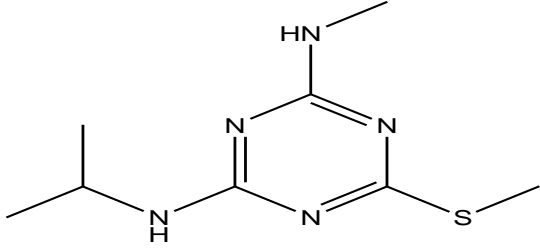
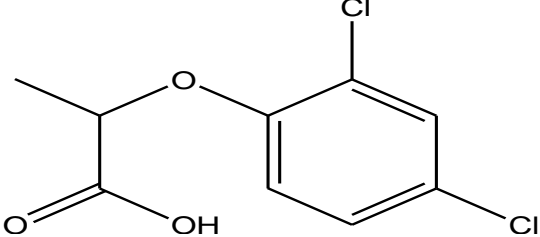
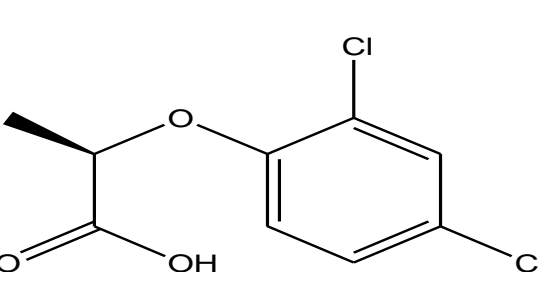
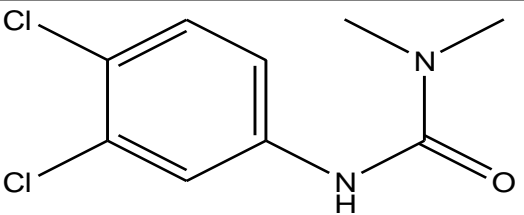
PARTIE II :
APPLICATION

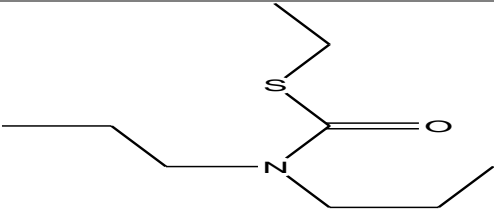
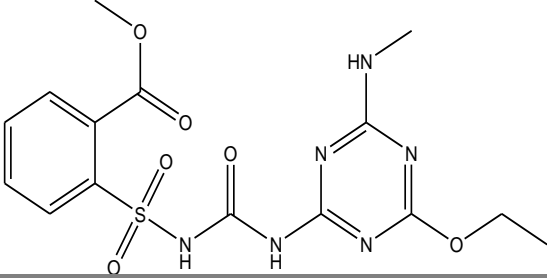
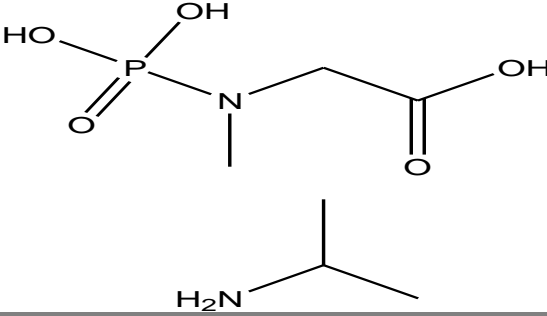
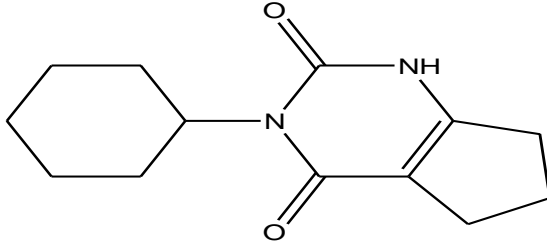
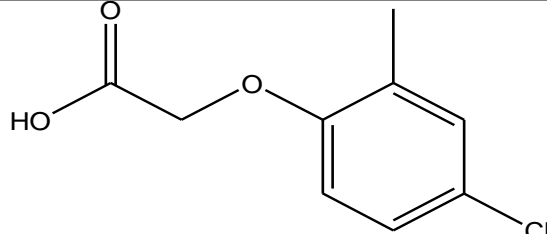
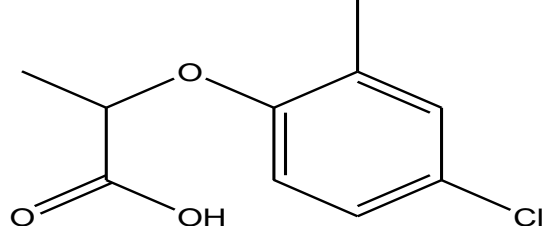
Dans cette partie expérimentale, nous allons déterminer la concentration des pesticides dans les algues par modélisation d'un ensemble d'estimation. Le Meilleur modèle obtenu sera validé par l'approche hybride algorithme génétique et régression multilinéaire GA/MLR.

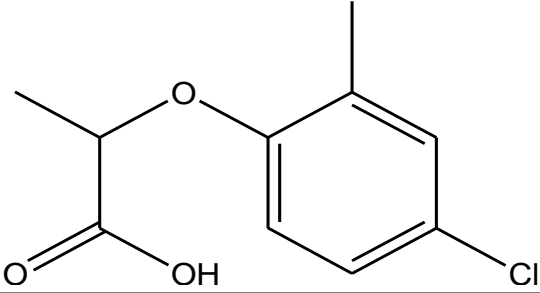
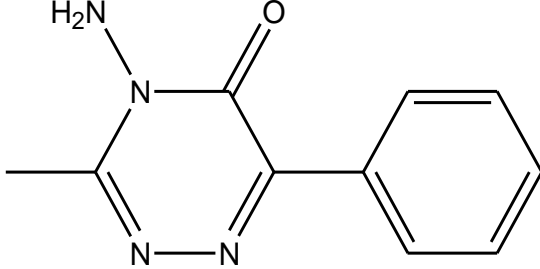
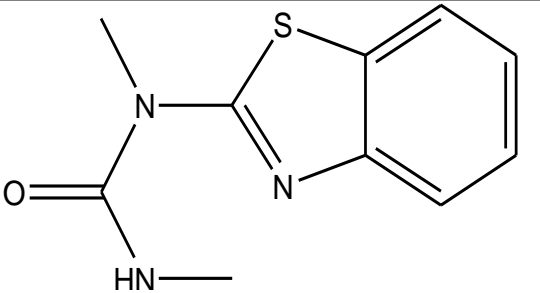
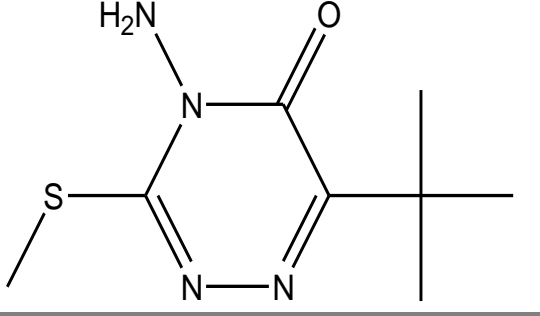
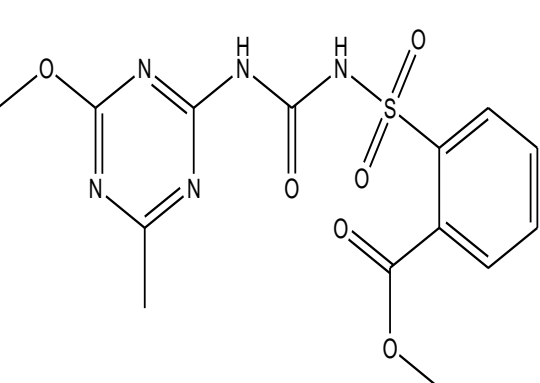
La liste des molécules étudiées dans notre travail se présente dans le Tableau IV, cette base des données contient 43 composés, avec la propriété à étudier.

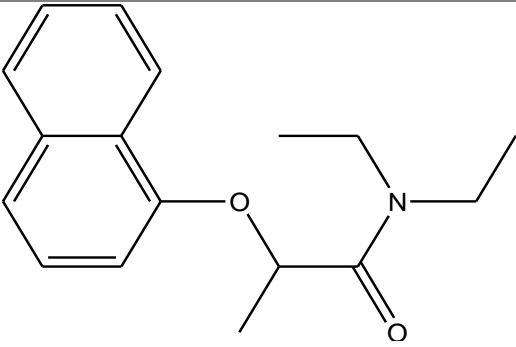
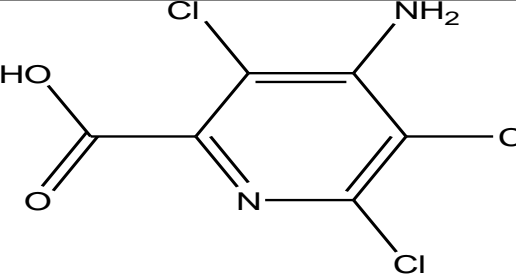
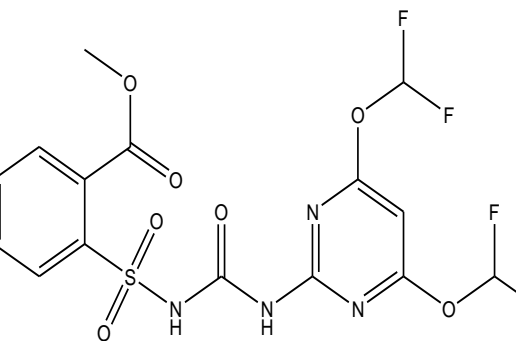
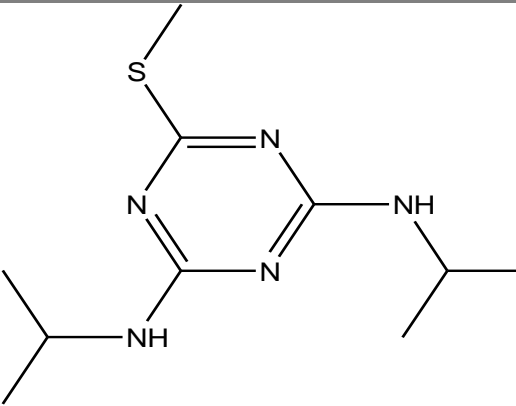
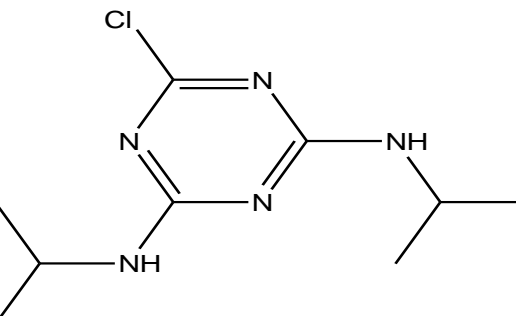
Tableau IV: Composés étudiés et leurs toxicités

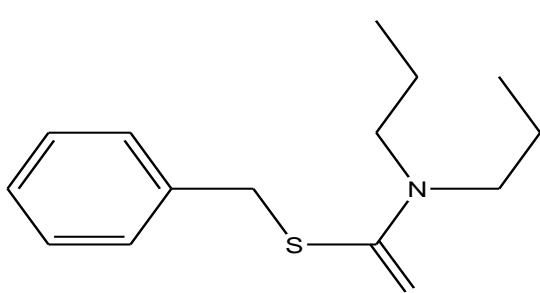
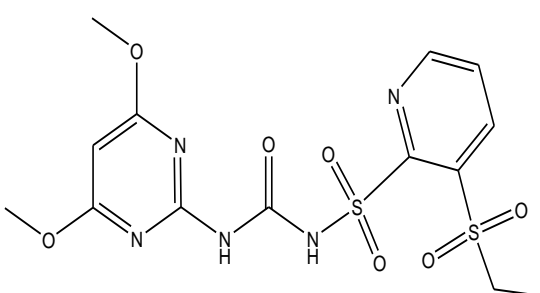
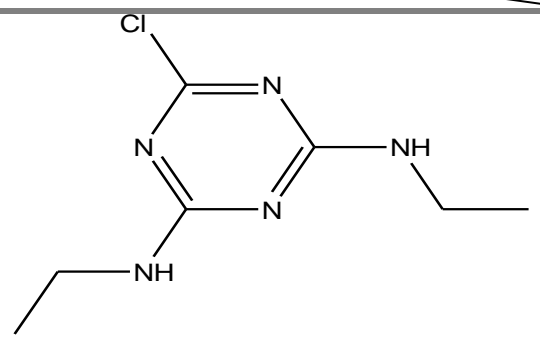
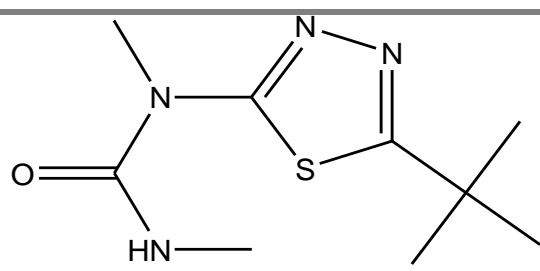
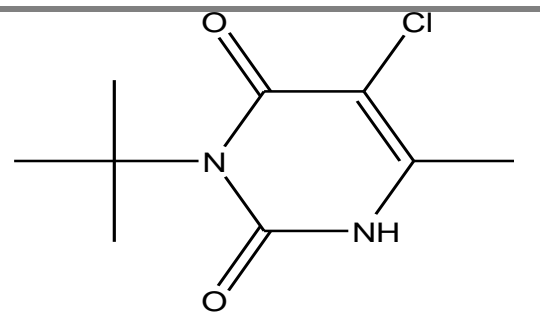
Compounds	Formule	Structure	pIC50
2, 4,5-T	$C_8H_5Cl_3O_3$		-1.69897
2,4-DB	$C_{10}H_{10}Cl_2O_3$		-1.39794
Ametryn	$C_9H_{17}N_5S$		2.45593
Atrazine	$C_8H_{14}ClN_5$		1.35654
Carbetamide	$C_{12}H_{16}N_2O_3$		-2.32222
Chlorpropham *	$C_{10}H_{12}ClNO_2$		-0.51851

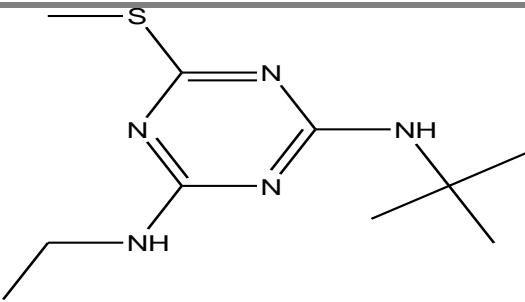
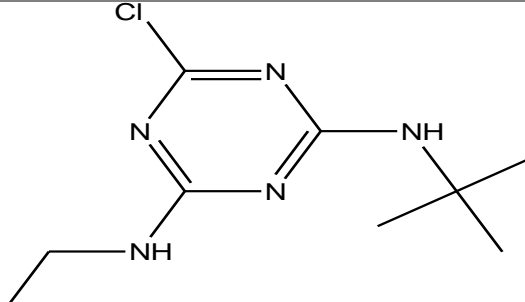
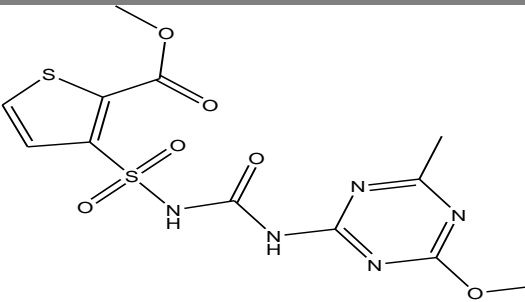
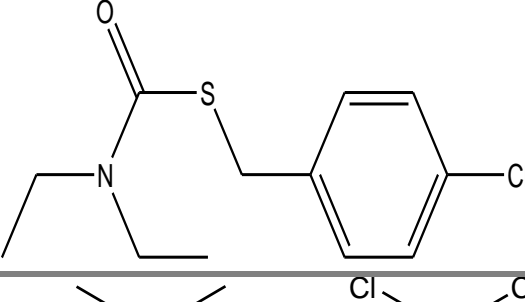
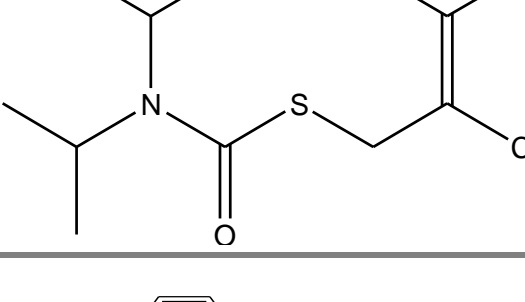
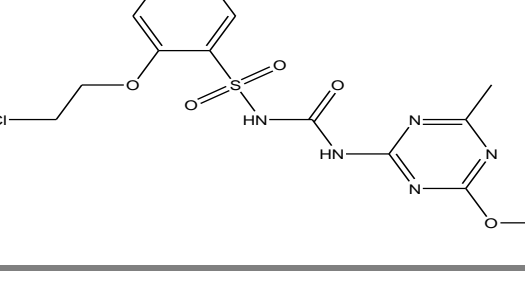
Clopyralide	$C_6H_3Cl_2NO_2$		-0.85126
Cyanazine	$C_9H_{13}ClN_6$		1.69897
Desmedipham	$C_{16}H_{16}N_2O_4$		-0.02119
Desmetryn	$C_8H_{15}N_5S$		2.39794
Dichlorprop	$C_9H_8Cl_2O_3$		-2.34242
Dichlorprop p *	$C_9H_8Cl_2O_3$		-2.34242
Diuron	$C_9H_{10}Cl_2N_2O$		2

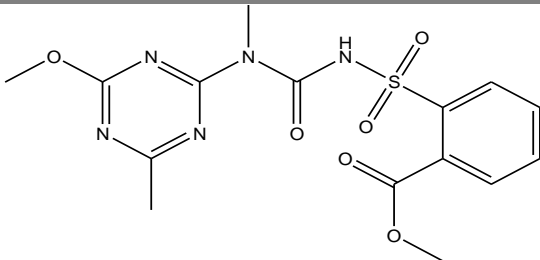
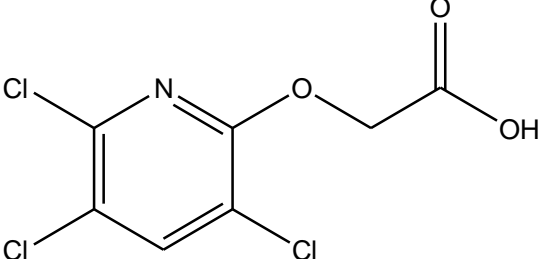
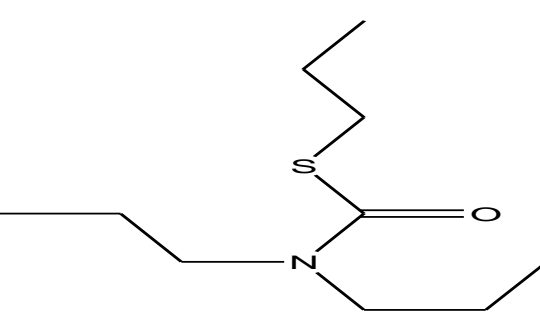
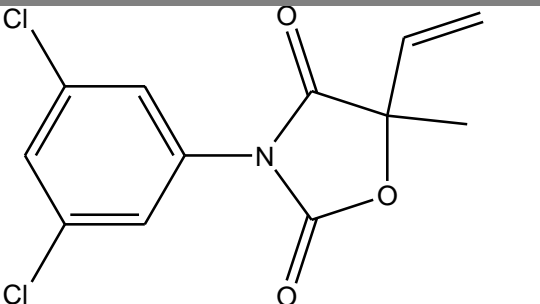
EPTC *	$C_9H_{19}NOS$		-0.14613
Ethametsulfuron methyl	$C_{15}H_{18}N_6O_6S$		-0.38021
Glyphosate	$C_6H_{17}N_2O_5 P$		0
Lenacil	$C_{13}H_{18}N_2O_2$		1.85387
MCPA	$C_9H_9ClO_3$		-2.34242
Mecoprop	$C_{10}H_{11}ClO_3$		-2.34242

Mecoprop P	$C_{10}H_{11}ClO_3$		-2.34242
Metamitron	$C_{10}H_{10}N_4O$		0.65758
Methabenzthiazuron	$C_{10}H_{11}N_3OS$		0.92445
Metribuzin	$C_8H_{14}N_4OS$		2.10791
Metsulfuron methyl	$C_{14}H_{15}N_5O_6S$		-0.46234

Napropamide *	$C_{17}H_{21}NO_2$		-0.65321
Picloram	$C_6H_3Cl_3N_2O_2$		-1.56703
Primisulfuron methyl	$C_{15}H_{12}F_4N_4O_7S$		1.61979
Prometryn	$C_{10}H_{19}N_5S$		1.69897
Propazine	$C_9H_{16}ClN_5$		0.61979

Prosulocarb	$C_{14}H_{21}NOS$		1.04576
Rimsulfuron *	$C_{14}H_{17}N_5O_7S_2$		-0.20412
Simazine *	$C_7H_{12}ClN_5$		1.37675
Tebuthiuron	$C_9H_{16}N_4OS$		1.30103
Terbacil *	$C_9H_{13}ClN_2O_2$		0.52288

Terbutryn	$C_{10}H_{19}N_5S$		2.46852
Terbutylazine *	$C_9H_{16}ClN_5$		1.69897
Thifensulfuron methyl	$C_{12}H_{13}N_5O_6S_2$		-1.16137
Thiobencarb	$C_{12}H_{16}ClNOS$		1.69897
Triallate	$C_{10}H_{16}Cl_3NOS$		0.92082
Triasulfuron	$C_{14}H_{16}ClN_5O_5S$		0.11351

Tribenuron methyl *	$C_{15}H_{17}N_5O_6S$		-0.84509
Triclopyr	$C_7H_4Cl_3NO_3$		-1.65321
Vernolate *	$C_{10}H_{21}NOS$		0.30103
Vinclozolin	$C_{12}H_9Cl_2NO_3$		-1.20412

*Composés de validation

I- Calcul du modèle :

I- 1- Choix du modèle :

Les molécules sont dessinées par le logiciel ChemDraw (ChemDraw ultra 7.0) puis elles sont optimisées en utilisant le logiciel HyperChem [38]. Les descripteurs moléculaires ont été calculés à l'aide du logiciel informatique Dragon [39], 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 [40], plusieurs modèles sont obtenues 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 10 composés, alors que sa calibration par 35.

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 V

Tableau V: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pIC50

N°	Descripteur	Classe	Signification
1	nO	2D autocorrélation	Number of atoms of oxygen
2	MATS6v	2D autocorrélation indices	Moran autocorrelation - lag 6 / weighted by atomic van der Waals volumes
3	EEig10d	Edge adjacency indices	Eigenvalue 10 from edge adj. matrix weighted by dipole moments
4	SEigv	Eigenvalue-based indices	Eigenvalue sum from van der Waals weighted distance matrix
5	O-060	Atom-centred fragments	Al-O-Ar / Ar-O-Ar / R..O..R / R-O-C=X

Les valeurs du pIC50 expérimentales et prédites, les valeurs des Leviers, et les valeurs des erreurs standardisées sont présentées dans le tableau V au-dessous :

Tableau VI: Valeurs de pIC50 expérimentales, prédites, h_{ii} , e_{istd}

Object	pIC50 exp	pIC50 calc	h_{ii}	e_{istd}
--------	-----------	------------	----------	------------

2, 4,5-T	-1.7	-2.05	0.103	-0.74
2,4-DB	-1.4	-1	0.111	0.86
Ametryn	2.46	1.88	0.095	-1.21
Atrazine	1.36	1.45	0.105	0.2
Carbetamide	-2.32	-0.55	0.049	3.46
Clopyralide	-0.85	-0.42	0.311	1.36
Cyanazine	1.7	2.23	0.198	1.33
Desmedipham	-0.02	-0.45	0.32	-1.39
Desmetryn	2.4	1.94	0.106	-0.97
Dichlorprop	-2.34	-2.45	0.141	-0.24
Diuron	2	0.7	0.05	-2.55
Ethametsulfuron methyl	-0.38	-0.21	0.164	0.39
Glyphosate	0	-0.26	0.613	-1.95
Lenacil	1.85	1.75	0.218	-0.28
MCPA	-2.34	-2.62	0.153	-0.64
Mecoprop	-2.34	-2.45	0.142	-0.25
Mecoprop P	-2.34	-2.45	0.142	-0.25
Metamitron	0.66	1.19	0.064	1.06
Methabenzthiazuron	0.92	1.09	0.051	0.32
Metribuzin	2.11	2.42	0.375	1.13
Metsulfuron methyl	-0.46	-0.67	0.155	-0.47
Picloram	-1.57	-1.55	0.37	0.06
Primisulfuron methyl	1.62	1.38	0.706	-2.71
Prometryn	1.7	1.8	0.093	0.2
Propazine	0.62	1.38	0.109	1.63
Prosulocarb	1.05	1.01	0.098	-0.07
Tebuthiuron	1.3	1.31	0.097	0.02
Terbutryn	2.47	1.79	0.093	-1.42
Thifensulfuron methyl	-1.16	-1.09	0.134	0.16
Thiobencarb	1.7	1.19	0.14	-1.15
Triallate	0.92	1.08	0.121	0.34
Triasulfuron	0.11	0.16	0.174	0.11
Triclopyr	-1.65	-1.84	0.092	-0.4
Vinclozolin	-1.2	-0.83	0.107	0.81
Chlorpropham *	-0.52	-1.42	0.167	-1.78
Dichlorprop p *	-2.34	-2.45	0.138	-0.2
EPTC *	-0.15	0.4	0.212	1.11
Napropamide *	-0.65	-0.01	0.177	1.29
Rimsulfuron *	-0.2	-1.25	0.215	-2.14
Simazine *	1.38	1.53	0.1	0.29

Terbacil *	0.52	1.03	0.268	1.07
Terbutylazine *	1.7	1.38	0.107	-0.61
Tribenuron methyl *	-0.85	-0.57	0.15	0.55
Vernolate *	0.3	0.65	0.153	0.68

*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 VII

Tableau VII:Matrice de corrélation

	pIC50	nO	MATS6v	EEig10d	SEigv
nO	-0.627 0.000				
MATS6v	0.435 0.011	0.182 0.311			
EEig10d	-0.105 0.561	0.731 0.000	0.402 0.021		
SEigv	0.321 0.068	-0.879 0.000	-0.339 0.054	-0.800 0.000	
O-060	-0.59 0.000	0.861 0.000	0.185 0.303	0.716 0.000	-0.818 0.000

Les descripteurs nO, MATS6v, et O-060 sont fortement corrélés ($p < 0.05$) avec la variable dépendante (pIC50), par contre les deux autres descripteurs sont moins corrélés avec pIC50, mais comme même ces descripteurs portent des informations complémentaires au pIC50. La suspension d'un descripteur d'entre eux entraîne une dégradation des capacités prédictives du modèle, ils portent des informations importantes au pIC50.

II- 2- Equation et analyse de régression :

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

$$\text{pIC50} = 1.95(\pm 0.376) - 0.931(\pm 0.130)\text{nO} + 1.63(\pm 0.317)\text{MATS6v} + 1.01(\pm 0.227)\text{EEig10d} - 0.485(\pm 0.132)\text{SEigv} - 1.14(\pm 0.270)\text{O-060} \quad (10)$$

Tableau VIII: Analyse de régression

Régresseur	Coef	SE	T	P	VIF
Constant	1.9521	0.3768	5.18	0.000	
nO	-0.9308	0.1308	-7.12	0.000	6.26
MATS6v	1.6265	0.3179	5.12	0.000	1.313
EEig10d	1.0098	0.2276	4.44	0.000	3.107
SEigv	-0.4852	0.1322	-3.67	0.001	6.249
O-060	-1.1425	0.2702	-4.23	0.000	4.254

Les valeurs de T des descripteurs sont proches ce qui confirme la bonne homogénéité de la contribution des descripteurs dans le modèle.

Les valeurs du VIF inférieur à 5, sauf celle du descripteur nO et SEigv sont légèrement supérieur à 5 (ordre de 6), ce qui traduit l'indépendance des descripteurs intervenant dans le modèle.

Les paramètres statistiques sont présentés dans le tableau suivant

Tableau IX: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (33 composés) et celui de validation (10 composés)

Les paramètres statistiques	
F	52.43
R ²	90.35
R ² _{adj}	88.63
Q ² _{Loo}	87.04
Q ² _{ext}	87.72
S	0.553
EQMC	0.502
EQMP	0.582
EQMP _{ext}	0.567

Les paramètres statistiques reproduit dans le tableau ci-dessus montrent une bonne explication de la variabilité pIC50, par les descripteurs choisis, de l'ordre de 90 pour le coefficient de détermination, et une robustesse du modèle due à la valeur de Q_{LOO}^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: ($F=52.43$), Les statistiques montrent aussi que le modèle à une très grande capacité prédictive externe, ceci traduit par la grande valeur de Q_{ext}^2 et la faible valeur de $EQMP_{ext}$.

II- 3- Diagramme de Williams :

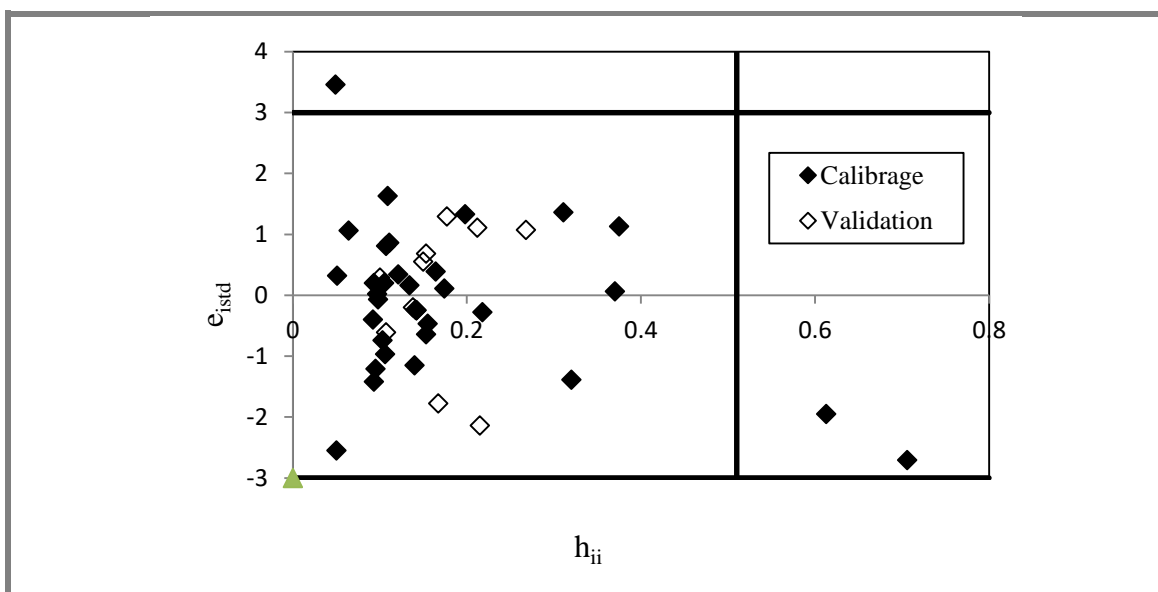


Figure 6:Diagramme de Williams

D'après le graphe on remarque que tous les erreurs standardisé sont comprise entre les limites ± 3 , a part d'un point de l'ensemble de calibration qui représente un point aberrant, on remarque aussi une présence de deux points influents, c'est-à-dire que ces deux composés ont une valeur de levier supérieur à la valeur critique $h^*=0.51$ ($h^* = (3(k+1))/n$). l'élimination de ces deux composés de l'ensemble de calibration conduit à une diminution des capacités prédictives internes.

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 pIC50.

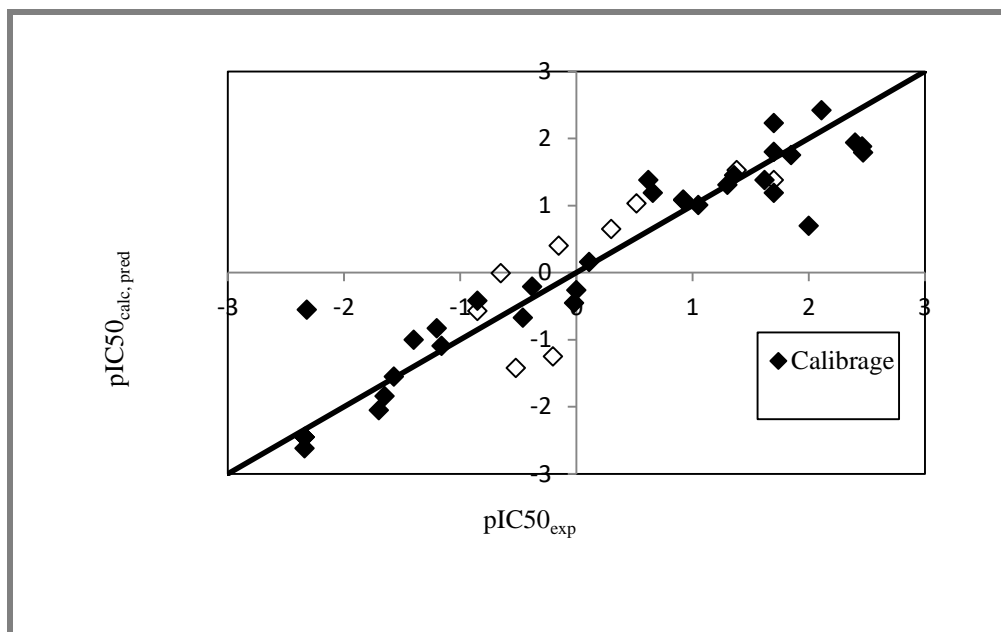


Figure 7: Qualité de l'ajustement

D'après le graphe on remarque une faible dispersion autour de la première bissectrice des deux ensembles de calibration et de validation. Ceci est confirmé par la valeur de Q^2_{LOO} , élevée ($> 80\%$).

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 07), dans cette figure on à présenter le graphe des coefficients statistiques Q^2 et R^2 .

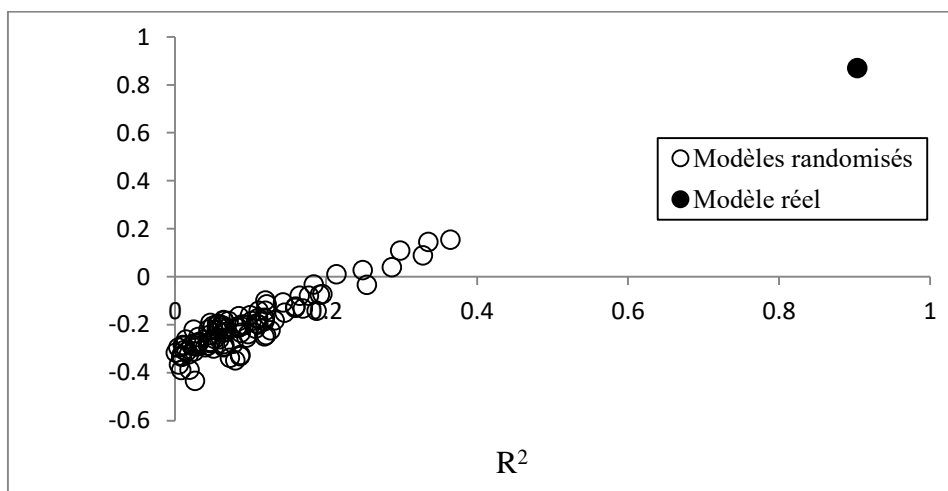


Figure 8: Test de randomisation

Il est clair que les statistiques obtenues pour les vecteurs pIC 50 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.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Nous avons utilisé la méthodologie QSPR pour relier la toxicité relative d'un mélange hétérogène d'herbicides 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 des corrélations linéaires entre la variable dépendante et variables explicatives sélectionnées par algorithme génétique, en utilisant la régression linéaire multiple.

Le modèle obtenu conduit aux bons résultats : qualité de l'ajustement, robustesse interne et externe, capacité prédictive ... ce qui prouve que la relation entre le pIC50 et les variables explicatives sélectionnées par algorithme génétique elle est fondamentalement linéaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [01] <http://www.planetoscope.com/argiculture-alimentation/885-consommation-2-pesticides-dans-le-monde.html>.
- [02] Hadidi. N, Mefardji. F. (2017/2018).Contrôle de la pollution des eaux par les pesticides : modèle QSPR, Mémoire de Master 2. Université de Khenchela, p10-18.
- [03] Aktar Md. W, Dwaipayansengupta, and Chowdhury. A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards, Toxicol Interdiscip, Slovak Toxicology Society Setox. Inde, p 15.
- [04] Vincent.Ch, Panneton .B. (2000). La lutte physique en phytoprotection. Institut national de la recherche agronomique. Paris, p 8.
- [05] Berrah. A. (2011). Etude sur les pesticides. Mémoire de Master 2. Université de Tébessa, Algérie, p 2-11.
- [06] Camard. JP, Magdeleine C. (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé connaissances des usages en zone non agricole. Paris, p5-6
- [07] <http://pesticides.e-monsite.com/pages/i-le-fruit-des-pesticides/1-definition-et-mode-d-action.html>.
- [08] Chocat. B. (2014). Y-a-t-il trop de pesticides dans les milieux aquatiques .France, p 1-9.
- [09] Errami. M. (2015). Devenir atmosphérique de bupirimate et transfert de ses métabolites (les diazines) dans l'atmosphère, sa dissipation dans les fruits de tomate et sa dégradation électrochimique. Université Ibn Zohr&Université Reims champagne Ardenne, p 5.
- [10] Merghid. M, Debbache. M, Foughali.I. (2017).Impacts des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine En Algérie. Mémoire de Master 2. Université des Frères Mentouri Constantine Algérie, p 18.
- [11] Boubkri. S, Bouacida. L. (2013). Toxicité de certains pesticides sur le thymus et la rate. Mémoire de Master 2. Université de 5 Mais 1945, Guelma, p 1.
- [12] Calvet. R. (2005). Les pesticides dans les sols. Edition France Agricole.

- [13] 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>.
- [14] Douafer. L. (2010). Evaluation de la pollution des sols de quelques biotopes de l'Est Algérien par l'utilisation d'un bioindicateur, *helixaspersa* (mollusca, gasteropoda) : Inventaire, activité enzymatique et composition physico-chimique du sol.
- [15] Boland. J, Koomzn. I, Van Lidth. J, Jeude. DE, Oudejans J. (2004). Les pesticides compositions, utilisation et risques. Edition Agrosdok.
- [16] Lacheur. E. (2011). Les produits phytosanitaires : distribution et application (les différentes méthodes de lutter), Editions educagri. France, p 9.
- [17] Batsch. D. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine. Thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie. Université Henri Poincare Nancy, p 7 -8.
- [18] 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.
- [19] Cooper. J, Dobson. H. (2007). The benefits of pesticides to Man Kindard and the Environnement, Corp protection. p 1337-1348.
- [20] Comité Sécurité Alimentaire d'Aprifel, Pesticides, Risques & Securite, Alimentaire, <http://www.aprifel.com>.
- [21] Bonnefoy. N. (2012). Les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement. Rapport d'information enregistré à la Présidence du Sénat. France, p 347.
- [22] Ayad- Mokhtari. N. (2012). Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'Environnement liés. Mémoire de Magistère en chimie organique (Environnement). Université d'Oran, p 87.
- [23] Commission Européenne. (2007). Politique de l'UE pour une utilisation durable des pesticides historique de la stratégie. Office des publications officielles des Communautés européennes. Luxembourg, p 28.
- [24] El Bakouri. H. (2006). Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par l'utilisation des substances

Organique Naturelle (S.O.N.). Thèse de doctorat en sciences de l'environnement. Université Abdelmalek Essaadi Tanger. Maroc, p 16-17.

[25] Calvet. R, Barruiso. E, Bedoit. P, Bedos. C, Charnay. M-P, Coquet. Y. (2005). Les pesticides dans le sol (conséquences agronomique), édition France agricole. France, p 31.

[26] Feigenbrugel. V. (2005). Devenir Atmosphérique des pesticides, Distribution entre les différentes phases de l'atmosphère et oxydation photochimique. Universités d'Louis Pasteur .Strasbourg, p 26 -27.

[27] Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, Commissariat général au développement durable. Les impacts des pesticides. Cit, p 2.

[28] 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 Bekr Belkaïd de Tlemcen, p 8-23.

[29] 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.

[30] 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.

[31] Free. SM, Wilson. JW. (1964). A mathematical contribution to structure-activity studies. Journal of Medicinal Chemistry, p 395-9.

[32] De Benedetti. PG, Fanelli. F. (2014). Multiscale quantum chemical approaches to QSAR mode ling and drug design. Drug discovery today, p 1921-7.

[33] Saeed. YI, Bahram. H. (2015). Chemo metrics tools in QSAR/QSPR studies: Ahistorical perspective. Chemo metrics and Intelligent Laboratory Systems, p 177-204.

[34] Perkins. R, Fang. H, Tong. W, Welsh. WJ. (2003). Quantitative structure-activity relationship methods: Perspectives on drug discovery and toxicology. Environmental Toxicology and Chemistry, p 1666-79.

- [35] Katritzky. AR, Kuanar. M, Slavov.S, and CD. Hall. (2010). Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction, Chem. Rev. 110, and 5714–5789.
- [36] Lejeune. M. (2004). Statistiques. La théorie et ses applications. Springer-Verlag, Paris.
- [37] 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.
- [38] HyperchemTM Release 6.03 for windows, Molecular Modeling system, 2000.
- [39] Todeschini. R, Consonni. V. Et Pavan .M, 2005. DRAGON, Software for the calculation of Molecular Descriptors. Release 5.3 for windows, Milano.
- [40] Todeschini. R, Ballabio. D, Consonni. V, Mauri. A, Pavan. M. (2009). MOBYDIGS Software for Multilinear Regression Analysis and variable Subset Selection by Genetic Algorithm. Release I.1 for Windows. Milano.