



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE «Abbès LAGHROUR» DE KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière

N° de série :...02.

Mémoire de fin d'études

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

Filière : Chimie.

Spécialité : Chimie Analytique et Environnement

Intitulé :

**Toxicité aquatique (EC50) de *Daphnia* relativement
à des insecticides : approche QSAR**

Réalisé par :

-Kefali Ahlem

Dirigé par : Dr. BOUAKKADIA

-Djelouadji Ibtissam

Membres de jury :

<i>HAKKAR Farida</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ Khenchela</i>	<i>Présidente</i>
<i>KERTIOU Noureddine</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ Khenchela</i>	<i>Examineur</i>
<i>BOUAKKADIA Amel</i>	<i>MCA</i>	<i>Univ Khenchela</i>	<i>Encadreur</i>

2020/2021

The background of the page is a light gray color, decorated with several black graduation caps (mortarboards) with gold tassels, scattered across the left side. The right side is filled with a dense pattern of gold confetti, including small circles and streamers, creating a celebratory atmosphere.

REMERCIEMENTS

*Avant tout, je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant de m' à avoir donné la santé, la patience, la force et le courage pour arriver là où je suis.*

*Je tiens à remercier vivement notre encadreur **Dr. BOUAKKADIA Amel**, pour sa disponibilité et sa sympathie tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

Je remercie tous les membres de ma famille qui m'ont accompagné tout au long de mes études par leur amour inconditionnel et leur soutien constant.

Je tiens à remercier les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de participer à l'examen de ce travail.

Je remercie enfin tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Ahlem & Ibtissem

Dédicaces

A 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 te garde dans son vaste paradis, à toi
mon père.

*A la lumière de mes jours, source de mes efforts, la flamme de mon cœur, de ma vie et de mon bonheur qui ne cessait de m'encourager à prier pour moi-même ; **Ma mère,** que Dieu ait pitié d'elle, que j'adore. Bien qu'elle soit absente de moi dans mon quotidien, elle est présente dans mon cœur et me soutient à chaque étape.*

*A **mes chères sœurs** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.
A toute **ma famille** je vous dédie ce travail avec toute mon affection et ma plus grande estime.*

*A tous **mes amis** en souvenir de ces moments agréables passé ensemble Surtout mon amie, et mon binôme : «**Ahlem**».
je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon profond respect.*



Dédicaces

Je dédie ce travail à...

*Mes très chers parents, « **Nour eddin ,Yamina** » qui ont toujours été là pour moi.*

*A mes sœurs « **Nawel, Salma et Hadjer** », et mon frère « **Zin eddin** », pour leurs encouragements*

*A toute la famille : « **KEFALI** ».*

*A mes amis « **Dalel, Laila, Nawel et Nesrine** » et qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.*

*A mon amie, et mon binôme : « **Ibtissem** ».*

A tous ceux ou celles qui me sont chers et qui j'ai omis involontairement de citer.

*A tous qui aiment **Ahlem** et tous que **Ahlem** aime.*

Ahlem



Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Symboles et abréviation

Introduction Générale

Introduction générale..... 3

Chapitre 01 : Généralités sur les pesticides 5

Introduction 6

I.1.Définition 6

I.2.classification..... 8

I.2.1. Le premier système de classification 8

I.2.2. Le deuxième système de classification 10

I.2.3. Classification selon le domaine d'utilisation 12

I.2.4. Classification selon la toxicité 13

I.3.Effet sur l'environnement 13

I.3.1. Effet sur les sols 15

I.3.2. Effet sur l'air 16

I.3.3. Effet sur l'eau..... 17

I.4.Toxicité 18

I.4.1. Toxicité aiguë (ou à court terme) 19

I.4.2. Intoxications chroniques 19

Chapitre 02 : Méthodologie QSAR..... 22

Introduction 23

II.1.Historique 24

II.2.Définition..... 25

II.3.Principe..... 25

II.4.Les descripteurs QSAR..... 26

II.5.Les applications de l'étude QSAR 27

II.6. Régression linéaire multiple 27

II.6.1 Régression linéaire multiples [54] 28

II.6.2. Validation du modèle [55] 29

Application..... 30

I- Calcul du modèle 38

I- 1- Choix du modèle	38
I- 2- Choix d'une famille de descripteurs.....	39
II- Développement du modèle	41
II- 1- Matrice de corrélation	41
II- 2- Equation et analyse de régression	42
II- 3- Diagramme de Williams :	44
II- 4- Qualité de l'ajustement	44
II- 5- Test de randomisation	45
Conclusion Générale	46
Références bibliographiques	46

Liste des tableaux

Tableau I: Historique de l'évolution des trois plus grandes classes de pesticides des années 1900 à nos jours	10
Tableau II: Classification des pesticides selon la toxicité	13
Tableau III: Intoxications par les pesticides en Algérie.....	20
Tableau IV : Les principaux paramètres qui contrôlent la toxicité des résidus de pesticides	20
Tableau V: Composés étudiés et leurs toxicités	31
Tableau VI : Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50modélisation de pEC50	39
Tableau VII: Valeurs de pEC50 expérimentales, prédites, hii, eistd.....	40
Tableau VIII: Matrice de corrélation	42
Tableau IX: Analyse de régression.....	42
Tableau XI: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (29 composés) et celui de validation (07 composés).....	43

Liste des figure

Figure 1: Répartition des ventes de pesticides agricoles par type d'utilisation en 2000	Erreur ! Signet non défini.
Figure 2: structure chimique de l'organochlorés.	9
Figure 3: structure chimique de l'organophosphorés.....	9
Figure 4: structure générale de carbamate	9
Figure 5: dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination	14
Figure 6: processus de transfert des pesticides vers les différents compartiments de l'environnement.....	15
Figure 7: compartiment des pesticides dans le sol.....	16
Figure 8: La présence des pesticides dans l'air dans sous 3phase (liquide – solide-gaz).	17
Figure 9: les pesticides est la pollution dans l'eau.....	18
Figure 10: Notion de risque d'intoxication au pesticide.....	18
Figure 11: Modèle de l'étude de relation structure activité.....	26
Figure 12: Diagramme de Williams.....	44
Figure 13: Qualité de l'ajustement.....	44
Figure 14: Test de randomisation.....	45

Symboles et abréviation

ALOGP	Ghose-Crippen octanol-water partition coeff. (logP)
AM1	Austin Model 1.
ANN	Artificiel Neural Network.
DDT	Dichloro Diphényl Trichloroéthane.
DES	Dose Sans Effet.
DJA	La dose Journalière admissible.
DL ₅₀	<i>dose létale 50.</i>
<u>Du</u>	D total accessibility index / unweighted
F	Statistique de Fisher
GATS3m	Geary autocorrelation - lag 3 / weighted by atomic masses
h _{ii}	Eléments diagonaux de la matrice chapeau.
K _{oc}	coefficient de partage carbone organique/ eau)
LMR	dose maximale de résidu
MATS4p	Moran autocorrelation - lag 4 / weighted by atomic polarizabilities
MATS6v	Moran autocorrelation - lag 6 / weighted by atomic van der Waals volumes
MLR	Multivariate Linear Regression .
MM ⁺	Mécanique Moléculaire.
Mor12u	3D-MoRSE - signal 12 / unweighted
n-p	Nombre de degrés de liberté de la somme des carrés des résidus.
OMS	L'organisation Mondiale de La santé
P	Nombre de descripteurs en comptant la constante (nombre de paramètres).
PCR	Principale Component Regression.
PK _a	Constante d'acide
PLS	Partial least Squares.
Q ²	Coefficient de prediction.
Q ² _{ext}	Coefficient de prediction externe
QSAR	Quantitative Structure/ Proprieties - Relationships.
R ₂	Coefficient de determination.
R _{adj}	De modèle
S .	Ecart type
SDEC	Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de calibration.
SDEP	Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de prédiction.
SDEP _{ext}	Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de prédiction externe.

Résumé

L'estimation empirique des propriétés s'imposera toujours et demeurera incontournable pour caractériser les produits organiques.

Dans notre travail nous avons modélisés pEC50 d'une série de 36 insecticides. La série des données a été divisé aléatoirement en deux sous-ensembles, un ensemble de 29 composés pour la construction du modèle et un ensemble de 7 composés pour la validation.

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

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 des modèles calculés.

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

Mots clés : Modélisation, Régression linéaire multiple, modèles QSAR, Pesticides, Pollution de l'eau.

Abstract:

The empirical estimation of properties will always be essential and will remain essential to characterize organic products.

In our work, we modeled pEC50 from a series of 36 insects. The data series was randomly divided into two subsets, a set of 29 compounds for the construction of the model and a set of 7 compounds for validation.

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

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 models.

The applicability domain was discussed using a Williams's diagram.

Key words: Modeling, Multiple linear regressions, QSAR models, Pesticides, Pollution of the water.

ملخص

سيكون التقدير التجريبي للخصائص دائما مطلوبا وسيظل ضروريا لوصف المنتجات العضوية.

في عملنا قمنا بنمذجة قيم السمية المتوقعة pEC50 لسلسلة من 36 مبيد للأعشاب.

تم تقسيم سلسلة البيانات بشكل عشوائي إلى مجموعتين فرعيتين، مجموعة مكونة من 29 مركب للبناء النموذجي ومجموعة من 7 مركبا للتحقق من الصحة.

تم اختيار الواصفات الجزيئية الهامة بواسطة الخوارزمية الجينية باستخدام نهج QSAR .

توضح القيم الإحصائية التي تم الحصول عليها لمجموعات المعايرة والتحقق (معامل التحديد والتنبؤ R^2 و Q^2 والانحراف المعياري) جودة النماذج المحسوبة وأهميتها.

تمت مناقشة النطاق باستخدام مخطط Williams.

الكلمات المفتاحية: النمذجة، الانحدار الخطي المتعدد، نماذج QSAR ، المبيدات الحشرية، تلوث المياه.

Introduction Générale

Introduction générale

Les facteurs qui déterminent la santé humaine et le développement des pathologies sont multiples, la qualité des milieux (air, eau, sol...), les contaminants (biologiques, chimiques, physiques) jouent un rôle fondamental. En effet, il apparaît que certaines pathologies sont aggravées, voire déterminées, par l'environnement et l'approfondissement des connaissances sur le rôle de l'environnement sur la santé constitue un enjeu scientifique majeur.

Les pesticides sont parmi les polluants les plus dangereux de l'environnement en raison de leurs stabilités, leurs mobilités, et les effets à long terme sur les organismes vivants [1].

Les pesticides permettent la protection et l'amélioration des produits agricoles que ce soit des fruits ou des légumes, mais d'après nos connaissances les pesticides sont des produits chimiques, et n'importe quelle matière qui contient une composition chimique est dangereuse pour la santé humaine [2].

Depuis les années 1950, le développement de l'agriculture et la volonté d'augmenter les rendements ont conduit à une utilisation croissante des pesticides. Ces pratiques ont causé, suite à une utilisation massive, une contamination de l'environnement et en particulier une pollution diffuse d'un grand nombre d'aquifères sur l'ensemble du territoire. L'Algérie utilise environ 6 000 à 10 000 tonnes de pesticides par an [3] (environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie [4]).

Le travail que nous avons abordé se situe dans le cadre de protection de la santé humaine. Pour cela nous nous sommes proposé de faire une étude de La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR)

Notre mémoire comporte en plus de la bibliographie, d'une introduction et d'une conclusion générale, deux grandes parties :

Dans la partie Généralités, après une digression sur l'état de l'art des méthodes QSAR/QSPR, nous avons développé tout ce qui a trait au pré-traitement des molécules (introduction des molécules, optimisation de leur géométrie) en vue du calcul des descripteurs moléculaires à l'aide de différents logiciels de modélisation moléculaire. Nous y avons également développé les connaissances théoriques de base utilisées tout au long de ce travail : algorithmes génétiques, régression multilinéaire, analyse en composantes principales, régression en composantes principales, moindres carrés partiels, réseaux de neurones artificiels, traitement statistique pour l'évaluation de la qualité de l'ajustement (robustesse des modèles ; détection des observations aberrantes et/ou influentes ; test de randomisation dans le cas des régression linéaires ; validation externe ; définition des domaines d'application).

La deuxième partie est sacrifiée pour les différentes méthodes statistiques utilisées dans notre travail et en termine par la présentation des résultats obtenus avec les différentes interprétations, et en fin une conclusion générale.

Chapitre 01 : Généralités sur les pesticides

Introduction

Le terme pesticide est un mot anglais, daté du milieu du XXème siècle qui fit son apparition en France en 1959 comme substantif. Ce mot se compose de Pest, signifiant insecte ou plante nuisible ou encore parasite, qui fut lui-même emprunté au mot français peste au XIIème siècle et de -icide, du latin caedere signifiant frapper, abattre, tuer. Ce mot en français est mal formé puisque peste ne signifie pas parasite [5].

L'utilisation des pesticides a commencé avec l'existence de l'Homme. Il apprend au fur et à mesure à promouvoir les espèces exploitées et à contrer leurs compétiteurs. Qu'elle soit avant et après la récolte, la lutte contre le nuisible tant des cultures que des stocks se firent d'abord par des procédés physiques et manuels, puis par des méthodes chimiques.

Les composés synthétiques, qui sont majoritaires, ont d'ailleurs été à l'origine de l'expansion rapide des pesticides à partir des années 1940. La forte utilisation des pesticides était considérée comme un préalable à la réussite d'une stratégie de développement agricole rapide. Cette conception a favorisé l'utilisation importante des produits phytosanitaires afin d'augmenter la production agricole, sur tout celles des cultures destinées à l'exportation [6]. Si les pesticides ont constitué un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et l'amélioration de la santé publique (en particulier dans la lutte contre les insectes, vecteurs des maladies), le revers de la médaille est apparu rapidement: des phénomènes de résistance chez les insectes, puis des troubles de la reproduction chez les oiseaux, ont montré de façon spectaculaire les limites et les dangers de ces substances pour l'environnement , pour les écosystèmes mais également pour les êtres humains.

I.1.Définition

Dans les textes relatifs à la réglementation nationale et européenne, les pesticides sont aussi appelés « produits phytosanitaires» [7], « produits phytopharmaceutiques ou produits antiparasitaires à usage agricole» [8]. Mais sur le plan international, le terme anglais « pesticide » est d'usage courant [9].

Les définitions des pesticides sont nombreuses, nous retiendrons celle de Colas [7] qui est satisfaisante par sa généralité : « on appelle pesticide, toute substance naturelle ou synthétique, qu'elle soit ou non mélangée à d'autres produits (support, adjuvant, tensio-actif) utilisée :

Dans la lutte contre les vecteurs des maladies humaines et animales, à l'exclusion des médicaments

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action ;
 - Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives
 - Assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que les substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions particulières du Conseil ou de la Commission concernant les agents conservateurs ;
 - Détruire les végétaux indésirables, ou ;
 - Détruire des parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.
 - Détruire les parties des végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux ».
- Les pesticides sont définis plus simplement comme des substances dont les propriétés chimiques contribuent à la protection des plantes cultivées et des produits récoltés. Ils sont caractérisés par leur stabilité et leur résistance aux processus de dégradation dans l'environnement, ainsi que par leur tendance à s'accumuler dans les chaînes alimentaires [10].

Une autre définition selon la référence [11] 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.

I.2.classification

L'hétérogénéité de ce vaste ensemble de produits rend difficile toute classification .certains auteurs préfèrent classer les produits selon la cible visée (insecticides, herbicides, fongicides...etc.), le domaine d'utilisation, leur toxicité. Il y a alors plusieurs possibilités de classification [12].

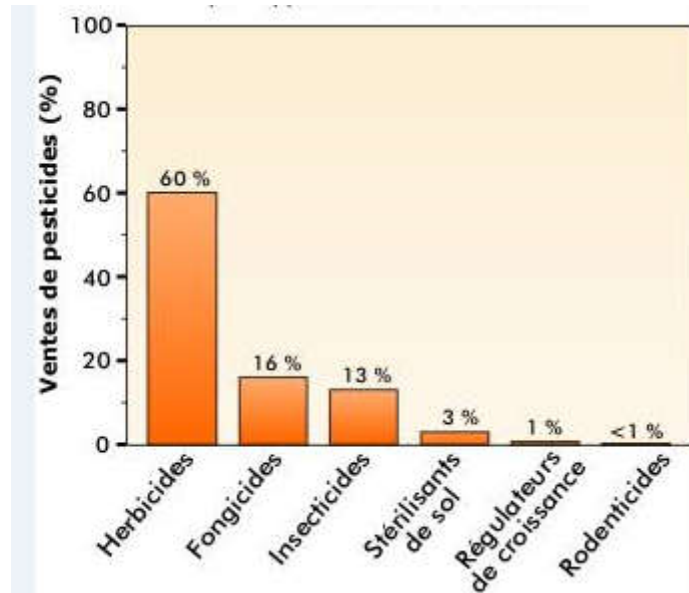


Figure 1: Répartition des ventes de pesticides agricoles par type d'utilisation en 2000

I.2.1. Le premier système de classification : tient compte la nature chimique de la substance active qui compose majoritairement les produit phytosanitaires.Selon la référence [11], celle-ci est donné par sa composition élémentaire, sa composition fonctionnelle et par sa structure, cest-à-dir par larangement dans l'espace des atomes qui constituent la molécule. Cette classification chimique permet ainsi une meilleure compréhension des propriétés des pesticide et donc de leur devenir dans le milieu naturel. Les principaux groupes chimiques sont [13].

- **Les organochlorés :** parmi les plus anciens et les plus persistants, dont le fameux DDT (DichloroDiphénylTrichloroéthane) déçà évoque. Il sont surtout utilisés comme insecticides en agriculture et dans les métiers du bois.

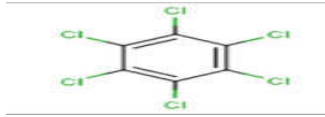


Figure 1: structure chimique de l'organochlorés.

- **Les organophosphorés** : eux aussi utilisés comme insecticides moins persistants que les précédents.

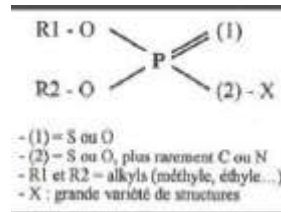


Figure 2: structure chimique de l'organophosphorés

- **Les organo-azotés** : repérables par le suffixe « zine », principalement utilisés comme herbicides.
- **Les carbamates** : fongicides et insecticides.

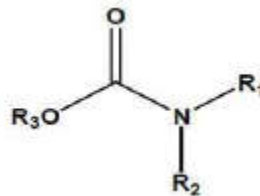


Figure 3: structure générale de carbamate .

- **Les urées substituées** : repérables par le suffixe « uron », utilisés comme herbicides et fongicides.
- **Les pesticides sulfonurées** : herbicides utilisés à des doses de quelques grammes par hectare seulement, contre quelques kilos pour les organoazotés par exemple.

Tableau I: Historique de l'évolution des trois plus grandes classes de pesticides des années 1900 à nos jours .

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900-1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920-1940	Colorants nitrés		
1940-1950	Phytohormones...		Organochlorés Organophosphorés
1950-1960	Triazines, urées substituées, carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960-1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970-1980	Amino-phosphonates Propionates	Triazoles Dicarboximides Phosphites Morpholines Phénylamides	Pyréthrinoïdes Benzoyl-urées (régulateurs de croissance)
1980-1990	Sulfanyl urées...	Diéthofencarbe	Imidaclopride
1990-2000	Isoxaflutole Carfentrazone	Strobilurines SDN	Fipronil

I.2.2. Le deuxième système de classification : repose sur le type de parasites à contrôler. En fonction de la nature de l'espèce à combattre ou de la cible visée, on distingue plusieurs catégories :

- Les insecticides (contre les insectes nuisibles) ;
- Les fongicides (contre les champignons parasites) ;
- b herbicides (contre les mauvaises herbes ou adventices) ;
- Les nématicides (contre les nématodes) ;
- Les corvicides (contre les oiseaux) ;
- Les acaricides (contre les acariens) ;
- Les rodenticides ou raticides (pour lutter contre les rongeurs) ;
- Les molluscides (pour tuer les mollusques : limaces et escargots) ;

- Les algicides (pour lutter contre le développement des algues)[14].

- **les insecticides** : Les insecticides forment le groupe de pesticides qui représente le plus risque pour l'homme [15]. Ce sont des substances actives ou des préparations destinées à détruire les insectes nuisibles par la perturbation des processus vitaux (respiration, système nerveux, motricité ...) par action chimique. Ce sont souvent les pesticides les plus toxique, ils peuvent présenter des risques pour la santé et l'environnement via notamment leur persistance [16].

Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction. Différent type existent :

- Insecticides agissant sur le système nerveux (avermectines, organophosphorés,...) ;
- Insecticides agissant sur la respiration cellulaire (phénoxyprazoles, roténone ...)
- Insecticides de type régulateurs de croissance (ben hydrazides, thiazines,...) ;

- **les fongicides** : ce sont des produits chimiques utilisés pour lutter contre les moisissures et les champignons parasites des végétaux. Ils sont le plus souvent de nature synthétique. Les fongicides les plus anciens sont le soufre, le cuivre et ses dérivés organiques comme la bouillie bordelaise ; un mélange de sulfate de cuivre et d'hydroxyde de calcium [17].

- **Les herbicides, désherbants, phytocides ou débroussaillants** : produits chimiques complexes destinés à détruire les plantes indésirables (aussi appelées mauvaises herbes ou adventices) qui entrent en concurrence avec les plantes à protéger en ralentissant leur croissance. Ils sont de nature et mode d'application différent assez de celle des autres familles puisqu'ils sont déposés directement sur le sol, tandis que les autres produits sont plutôt pulvérisés sur la plante en croissance [18]. Selon leur mode d'action, leur

dose et leur période d' utilisation, ces composés peuvent être sélectifs ou non sélectifs en possédant différents modes d'actions sur les plantes.

Outre, les trois grandes familles de pesticide mentionnées ci-dessus, différentes familles peuvent être citées comme par exemple [19].

- ❖ **Les molluscicides** : produits destinés à éliminer les escargots et les limaces .
- ❖ **Les rodenticides** : produits employés contre les rongeurs (rats, souris, surmulots...)
- ❖ **Les nématicides** : produits destinés à lutter contre les nématodes.
- ❖ **Les acaricides** : contre les acariens.
- ❖ **Les taupicides** : contre les taupes.
- ❖ **Les parasitocides** : contre les parasites.
- ❖ **Les bactéricides** : contre les bactéries.
- ❖ **Les virucides** : contre les virus.

I.2.3. Classification selon le domaine d'utilisation : Actuellement, les pesticides sont séparés en deux groupes, selon leurs utilisations[20].

- ✓ **Les pesticides à usage agricole ou produits phytosanitaires** : c'est l'usage le plus connu qui utilise le plus fort tonnage de matières actives pour la protection des végétaux contre les maladies et contre les organismes nuisibles aux cultures et assurer de bon rendement des produits alimentaires.
- ✓ **Les pesticides à usage non agricole ou biocides** : qui sont similaires aux premiers, utilisés en milieu non agricole pour détruire ou repousser les nuisibles, et en hygiène publique (lutte anti-vectorielle) et dans d'autres applications comme la conservation du bois, la désinfection, ou certains usages domestiques, ainsi que pour la santé humaine vis-à-vis des vecteurs de maladies (typhus, paludisme).

I.2.4. Classification selon la toxicité : L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe les pesticides par dangerosité en se basant sur le danger que présentent les pesticides à court terme (toxicité aiguë) après l'utilisation d'une dose létale DL_{50} médiane orale ou cutanée. Chaque pesticide est alors placé dans une des quatre classes : extrêmement dangereux, hautement dangereux, modérément dangereux, peu dangereux (tableau II) [21].

Tableau II: Classification des pesticides selon la toxicité [17].

Classes		DL ₅₀ rate mg/kg/poids corporel			
		Voi orale		Voi dermique	
		Solide	Liquide	Solide	Liquide
IA	Extrêmement dangereux	5 ou moins	20 ou moins	10 ou moins	40 ou moins
IB	Hautement dangereux	5-50	20-200	10-100	40-400
II	Modérément dangereux	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III	Peu dangereux	Plus de 500	Plus de 2000	Plus de 1000	Plus de 4000

I.3.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, mais malheureusement leurs risques ont dépassés l'utilité de ces derniers, parce qu'ils endommagent l'environnement.

Les pesticides ont contaminé presque toutes les parties de notre environnement [22], 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 [23] :

- ✓ La santé humaine.
- ✓ La faune et la flore.

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

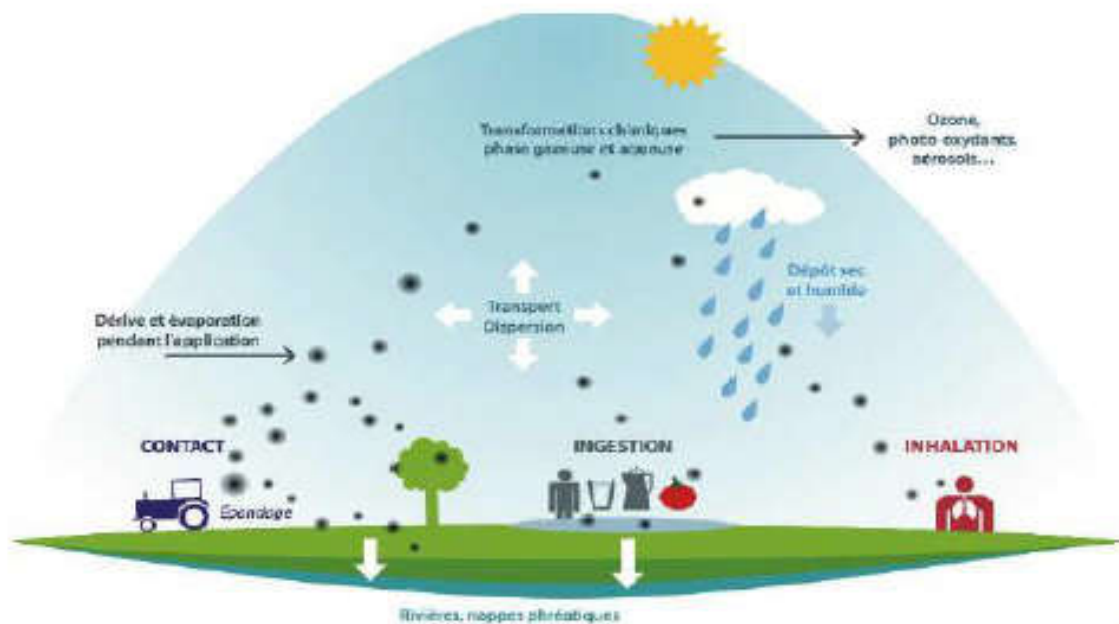


Figure 4: dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination

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

L'impact d'un pesticide sur l'environnement dépend de [24]:

- ❖ 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...).

Aussi les relations entre pesticides et environnement sont à double sens [25]:

- **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 des 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 ressources.

- **Effet négatif (problème de pollution et d'écotoxicité) :** Les pesticides peuvent se volatiliser (ils sont alors retrouvés dans l'air), être lessivés (présence dans les eaux de pluie), et ruisseler (d'où leur présence dans les eaux de surface ou les eaux souterraines), être absorbés par les plantes, les animaux ou les micro-organismes du sol (contamination des chaînes alimentaires) 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 06).

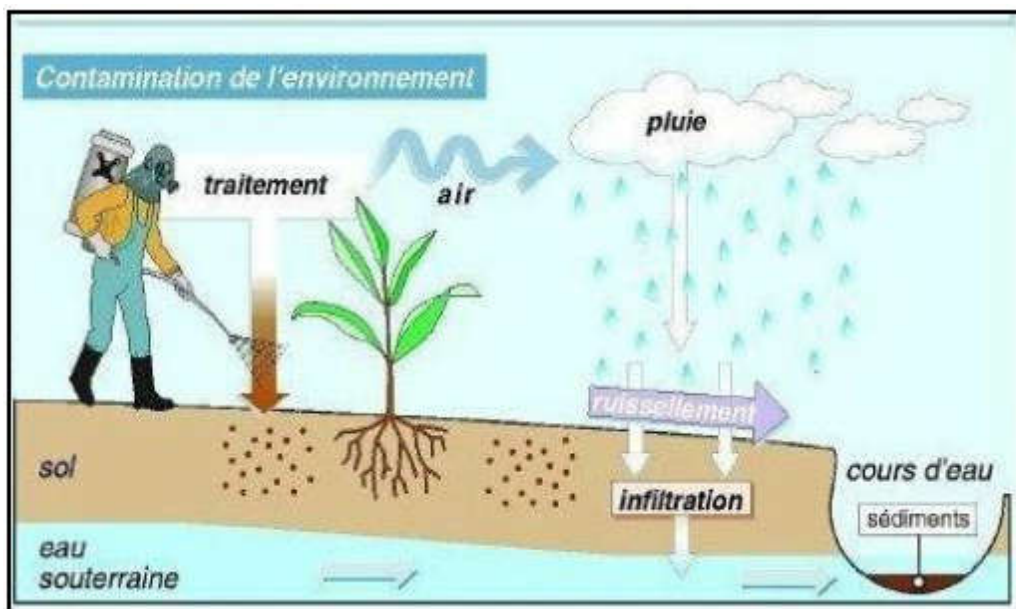


Figure 5: processus de transfert des pesticides vers les différents compartiments de l'environnement [26].

I.3.1. Effet sur les sols

Ils sont contaminés pour de nombreuses années sur des dizaines de millions d'hectares à l'échelle européenne. Les pesticides peu dégradables, ou présents dans un sol acide ou pauvre en bactéries, se stabilisent en se liant à certains constituants du sol. Par exemple, sous monoculture de blé traité à l'atrazine, après 1 mois, presque 50 % de l'atrazine se retrouvent sous forme de résidu lié. Le sol, sous certaines conditions (réchauffé, érodé, acidifié, dégradé, amendé...) peut restituer les pesticides ou leurs sous-produits durant plusieurs années ou décennies [27].

A partir de la figure 07 on observe :

- Des phénomènes de rétention
- Des phénomènes de transformation
- Des phénomènes de transport par lixiviation, lessivage ou ruissellement

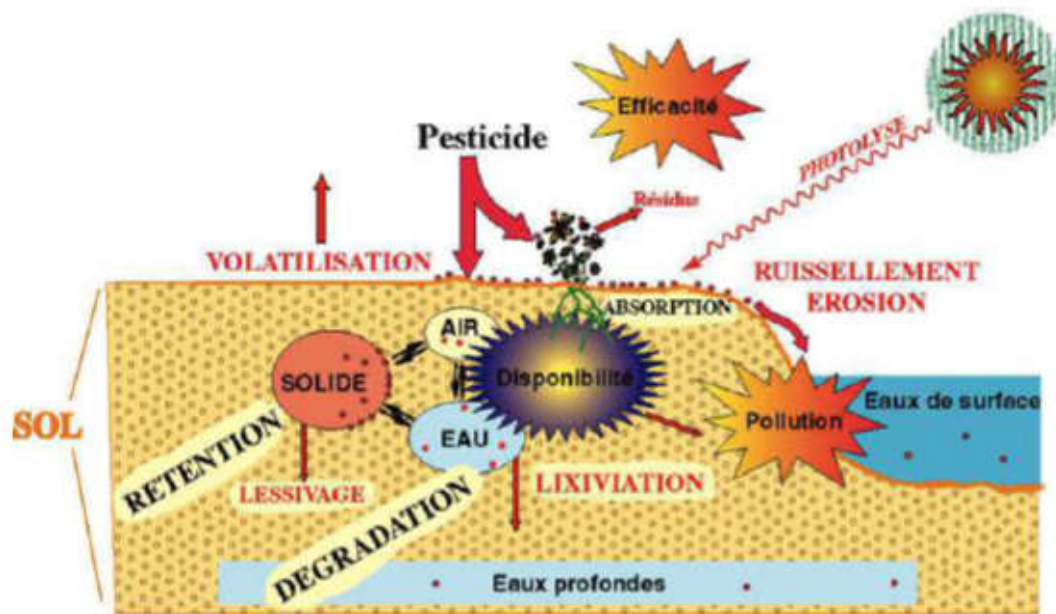


Figure 6: compartiment des pesticides dans le sol.

I.3.2. Effet sur l'air

La dissémination des pesticides dans l'atmosphère se produit soit au moment de l'épandage, notamment lorsqu'ils sont pulvérisés, soit par évaporation, à partir des plantes sur lesquelles ils ont été répandus ou à partir du sol où ils se sont déposés [28]. Ainsi les procédés de pulvérisation et de traitement des produits jouent donc un rôle important dans la présence de résidus atmosphériques. Les pulvérisations aériennes sont les plus grandes sources de concentration de substances dans l'atmosphère. La présence des pesticides dans l'eau de pluie indique une contamination de l'atmosphère mais seuls les éléments solubles se retrouvent dans l'eau de pluie [29].

Divers pesticides peuvent se trouver dans l'air à des concentrations parfois non négligeables et être transportés sur de grandes distances [9].

La présence des pesticides dans l'air dépend des caractéristiques du produit, sa dégradabilité, type de surface, plantes ou animaux traités, des pratiques agricoles, du matériel de traitement, des conditions climatiques et pédologiques [29].

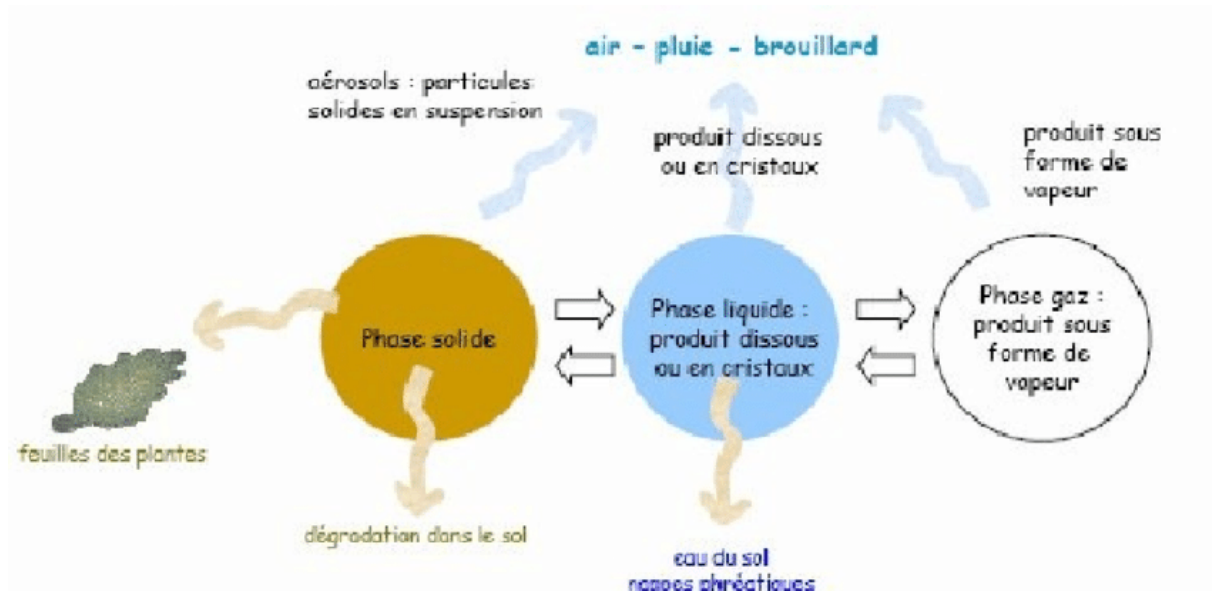


Figure 7: La présence des pesticides dans l'air dans sous 3phase (liquide –solide-gaz).

I.3.3. 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 [30]. 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 [31].

Les eaux de surface destinées à la consommation ne contenaient 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.

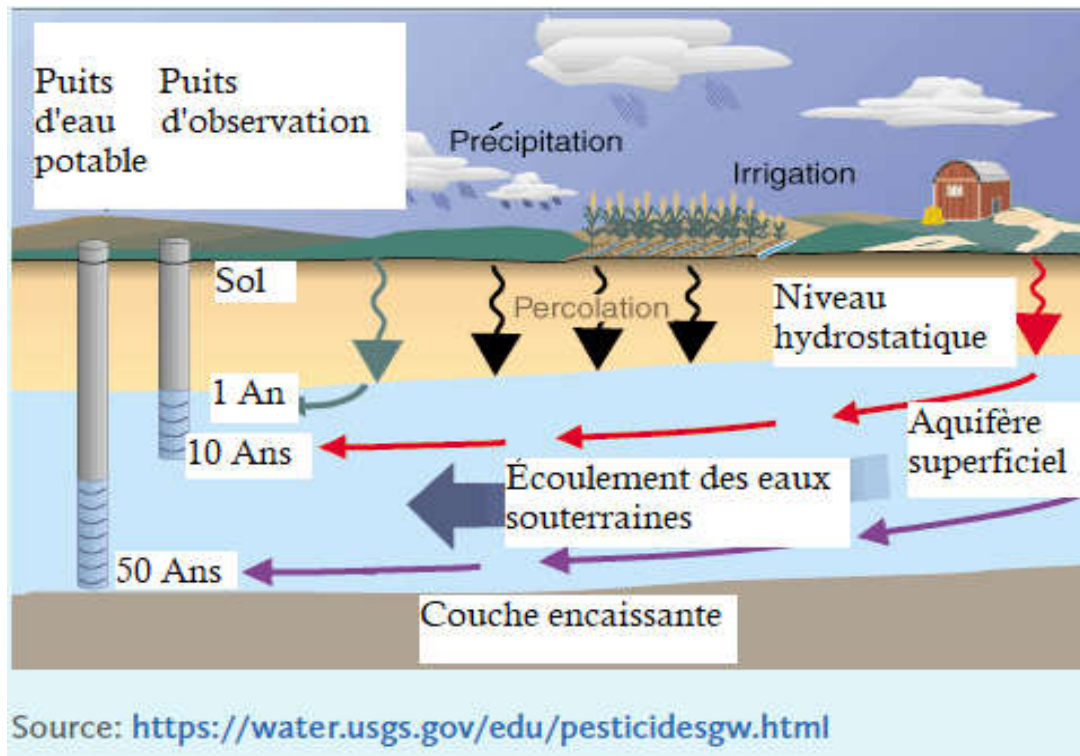


Figure 8: les pesticides est la pollution dans l'eau.

I.4.Toxicité :

Le risque d'intoxication pour l'homme résulte à la fois du danger lié à la toxicité de la substance active (toxicité aiguë et chronique), et de l'exposition aux pesticides (dose journalière absorbée, quantité de résidus présents), selon la figure ci-dessous, et les expériences en laboratoire permettent de quantifier ces notions.

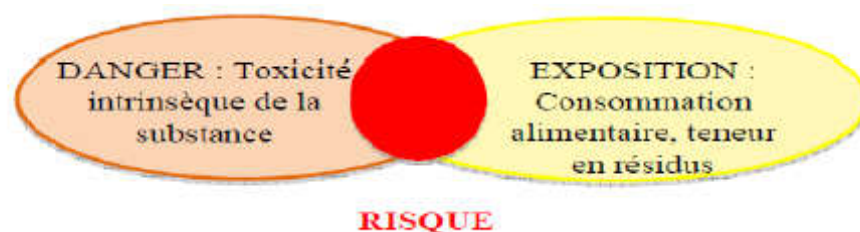


Figure 9: Notion de risque d'intoxication au pesticide

La toxicité des pesticides peut être aiguë et chronique :

I.4.1. Toxicité aiguë (ou à court terme)

Les effets aigus liés à une intoxication par les pesticides se manifestent immédiatement ou dans les quelques heures qui suivent une exposition importante [32]. Les cas d'intoxication aiguë par les pesticides représentent une morbidité et une mortalité conséquentes dans l'ensemble du monde. Les pays en développement sont particulièrement vulnérables en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance, d'application des règles et de formation et d'une insuffisance de l'accès aux systèmes d'information. Des études antérieures ont mis en évidence une grande variabilité des taux d'incidence de ces intoxications aiguës [33]. Il faut savoir que, pour les propriétés toxicologiques, les classes de danger sont attribuées à partir de DL50 de la substance active, c'est-à-dire de la toxicité aiguë, et des possibilités d'effets cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques. Une DL50 correspond donc à une dose qui provoque la mort de 50% d'un lot d'animaux d'un laboratoire. Plus DL50 sera élevée, moins le produit sera toxique. A l'inverse, un produit très toxique aura une DL50 faible - exprimée en mg/kg de poids vif [34].

I.4.2. Intoxications chroniques

L'intoxication chronique survient après des expositions répétées à faibles doses de Pesticides. Le délai avant l'apparition des symptômes peut être parfois très long [35].

La toxicité chronique est encore mal connue du fait de la nécessité de prendre en compte le lien entre certaines pathologies ainsi que les expositions anciennes parfois longues et à faibles doses [32]. On ne prend alors pas en compte les risques de toxicité chronique si les quantités absorbées aux cours des phases d'exposition dépassent la dose journalière admissible (DJA) [34]. La DJA d'un pesticide s'accompagne d'une limite maximale de résidus LMR, au-delà la commercialisation n'est plus

autorisée. Elle est déterminée afin que la quantité de résidus d'un pesticide ingérée par une population donnée ne dépasse pas la DJA [32].

Le nombre d'empoisonnement par les pesticides est estimé à trois millions de cas tous les ans avec environ 220000 décès. 95% d'empoisonnement mortels par les pesticides se produisent dans les pays en voie de développement [36].

En Algérie, le profil des intoxications par les pesticides reste le même depuis plus de dix ans (14%) [37]

Tableau III : Intoxications par les pesticides en Algérie.

Année	2005	2006	2007	2008
Nombre de cas	519	-	685	715

Tableau IV : Les principaux paramètres qui contrôlent la toxicité des résidus de pesticides [38].

Paramètre	Définition
LMR (<i>dose maximale de résidu</i>)	Teneur à ne pas dépasser dans un produit alimentaire(en mg.kg-1 de produit ou en ppm)
DL50 (<i>dose létale 50</i>)	Quantité de substance nécessaire pour tuer 50% des animaux d'un lot expérimental (en mg.kg -1p.c).
DJA (<i>dose journalière acceptable</i>)	Dose d'un produit qui peut être ingérée quotidiennement par un individu pendant sa vie entière (en mg.kg-1p.c).
DES (<i>dose sans effet</i>)	Dose la plus élevée d'un produit qui ne provoque aucun effet décelable chez les animaux à expérimentation (en mg.kg-1p.c).
K_{oc} (<i>coefficient de partage carbone organique/ eau</i>)	Indication sur l'aptitude de la molécule à être adsorbé ou désorbée

	sur la matière organique. Il représente le potentiel de rétention de cette substance active sur la matière organique
--	--

Les pesticides existent sous plusieurs formes et combattent différents ravageurs : les insectes, les mauvaises herbes, les champignons ou encore les rongeurs. Du fait de leur composition chimique aux propriétés biocides, les pesticides sont dangereux pour l'homme mais pas que. Les dangers des produits phytosanitaires touchent surtout les agricultures, les sols et la biodiversité.

Chapitre 02 : Méthodologie QSAR

Introduction

Le développement de nouvelles techniques de modélisation a permis la mise en place de nombreuses méthodes **QSAR** (en anglais : 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 permettant de justifier les données expérimentales disponibles et de prédire les activités pour des nouveaux composés ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles.

Dans ce chapitre, une étude bibliographique sur les différentes méthodologies QSAR a été présentée, les différentes étapes de développement, de validation et d'application de ces méthodes sont aussi mises en œuvre [39].

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 classes 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 [40].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (Mécanique Moléculaire **MM+**, semi – empirique **AM1**) permettant d'évaluer les propriétés physico-chimiques [41] comme la température de fusion des hydrocarbures aliphatiques que nous avons étudié.

II.1.Historique

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Crois [42] 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 QSAR.

Cinq ans après, en 1868, Crum – Brown et Fraser [43] postulèrent que «l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique».

Quelques décennies plus tard, en 1893, Richet [44] a montré que la cytotoxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

A la fin du 19^{ème} siècle, Mayer en 1899 et Overton en 1901 [45-46], 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 [47] 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 l'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

En 1962, Hansen [48] a montré l'existence d'une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques « δ » des substituant.

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes QSAR 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) [49-50]. Sept ans plus tard, Hansch et

Lien ont réalisé une étude **QSAR** 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, expérimentale ou calculé [51].

Ces études ont été extrapolées aux techniques séparatives en corrélant les propriétés physico-chimiques des analystes avec les temps de rétention obtenus expérimentalement : c'est l'étude quantitative des relations structure temps de rétention noté QSAR [52].

II.2.Définition

Les méthodes **QSAR** sont basées sur l'hypothèse que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela est basé sur le postulat de base « les composés chimiques similaires ont des activités similaires» .De plus , lorsque les paramètres moléculaires sont exprimés par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure activité, entre les deux .

Par définition, Une QSAR est une modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une activité [51].

II.3.Principe

Le principe d'une étude QSAR (Figure 11), consiste à trouver une relation mathématique reliant de manière quantitative une activité biologique, mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. L'objectif de ces études est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être employées (voir plus lion : les méthodes statistiques).

L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de l'activité étudiée pour de nouvelles molécules ou des molécules pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles.



Figure 10: Modèle de l'étude de relation structure activité

II.4. Les descripteurs 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 superposés et alignés sur une grille, et les potentiels d'interaction sont déterminés pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille [52].

II.5. Les applications de l'étude 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 [53].

II.6. Régression linéaire multiple

Toutes les caractéristiques d'une molécule ne sont pas liées à son activité biologique. Les descripteurs chimiques sont souvent corrélés entre eux et donnent la même information.

L'objectif de l'analyse statistique est justement de «démêler » ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont

corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'information

Dans la terminologie des statistique, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser.

Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variable explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- La régression linéaire multivariée (Multivariate Linear Regression - MLR) ;
- La régression en composante principale (Principale Component Regression -PCR) ;
- La régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares – PLS) ;
- Les réseaux de neurones artificiels (Artificiel Neural Network – ANN).

II.6.1 Régression linéaire multiples [54]

Une analyse de régression où la variable dépendante Y dépend linéairement de plusieurs variables indépendantes

X_1, X_2, \dots, X_j est appelée régression linéaire multiple .

L'équation de régression linéaire multiple est de la forme :

$Y = f (X_1, X_2, \dots, X_j)$ où $f (X_1, X_2, \dots, X_j)$ est une fonction linéaire de X_1, X_2, \dots, X_j

Le modèle mathématique peut se présenter sous la forme :

$$Y^i = a + \sum_{j=1}^{j=p} b_j x_j^i \quad (1)$$

Où (b_j) sont les coefficients de régression et(a) la constante de régression.

II.6.2. Validation du modèle [55]

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à des fins prédictives. Il existe différentes solutions pour s'assurer de la validité d'un modèle

Pour construire le modèle et admettre que les coefficients de la régression sont sans biais et convergent, on montre qu'il faut poser comme hypothèses :

A/ les résidus (e) ont une espérance mathématique nulle :

$$[E(e) = 0]$$

B/ le modèle choisi est correct (aucune variable explicative n'a été omise)

C/ les résidus sont indépendants entre eux :

$$[E(e_i, e_j) = 0 \quad \text{si } i \neq j],$$

Leurs covariances sont nulles ;

D/ les résidus ont tous même variance σ^2 (propriété d'homoscédasticité).

Par ailleurs, l'emploi de tests statistiques pour analyser la variation expliquée par la régression conduit à admettre.

E/ les résidus suivant une distribution normale (loi de Gauss).

Rappelons qu'en régression simple comme en régression multiple, on appelle résidu (e_i) les écarts entre les valeurs observées de la variable dépendante (y_i) et les valeurs estimées par le modèle (\hat{Y}_i).

$$e_i = Y_i - \hat{Y}_i. \quad (2)$$

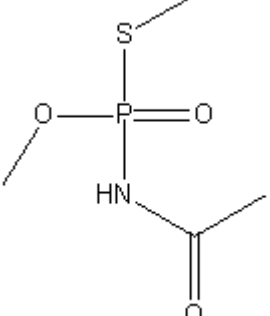
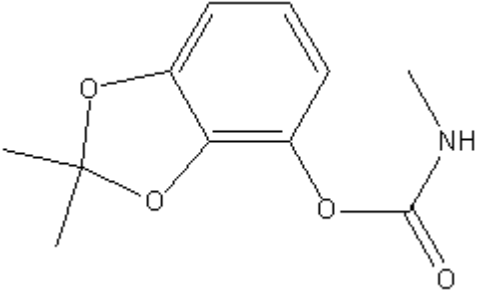
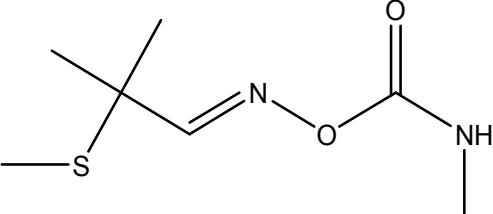
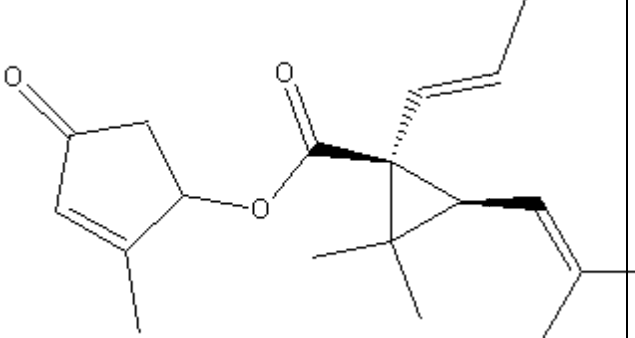
L'analyse des résidus présente un intérêt à plusieurs égards. Elle permet en effet de vérifier, a posteriori, la validité du modèle utilisé, en ce qui concerne, d'une part la forme de celui-ci (linéarité ou non linéarité de la relation, par exemple) et d'autre part, certaine hypothèse plus spécifique, telles que l'égalité des variances résiduelles, la normalité des résidus ou l'absence d'auto-corrélation.

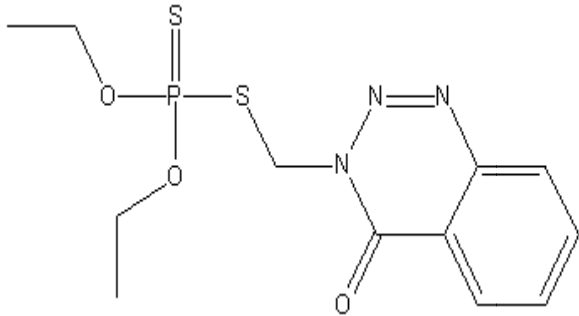
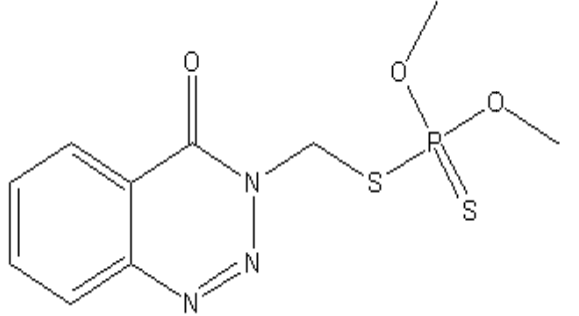
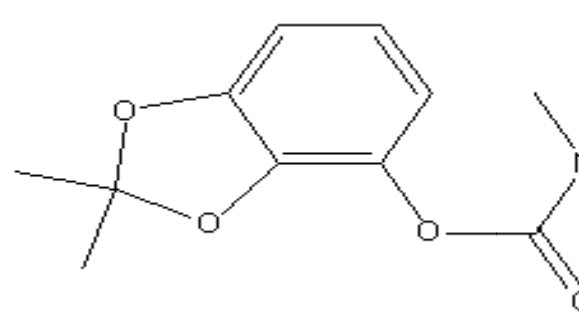
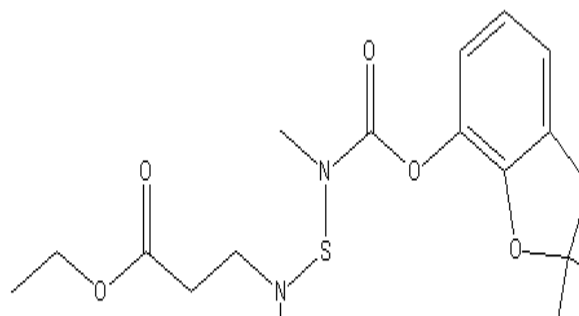
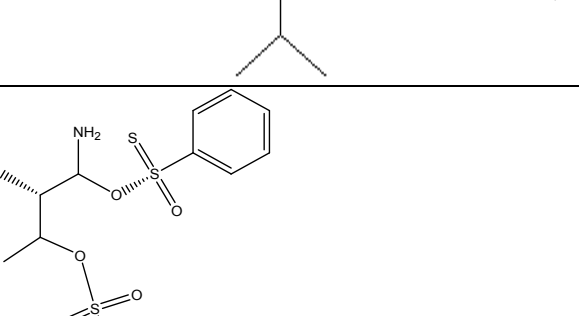
Application

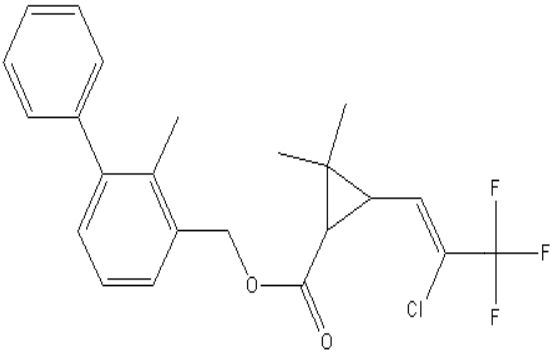
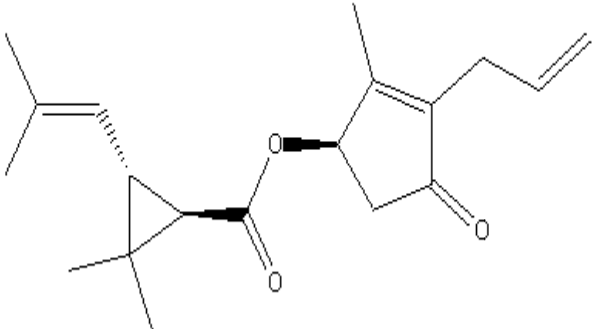
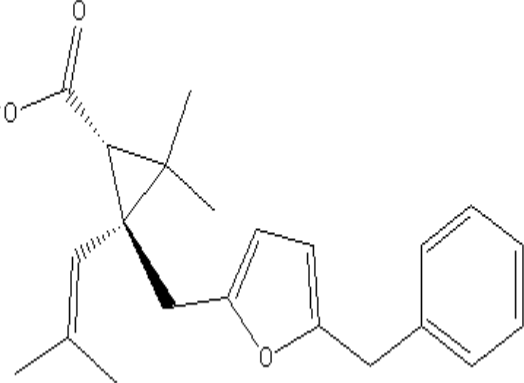
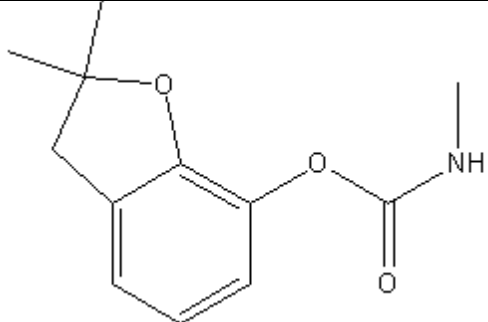
Dans cette partie expérimentale, nous allons déterminer la toxicité aquatique de daphnia relativement à des insecticides par modélisation d'un ensemble d'estimation. Le meilleur modèle obtenu sera validé par l'approche QSAR.

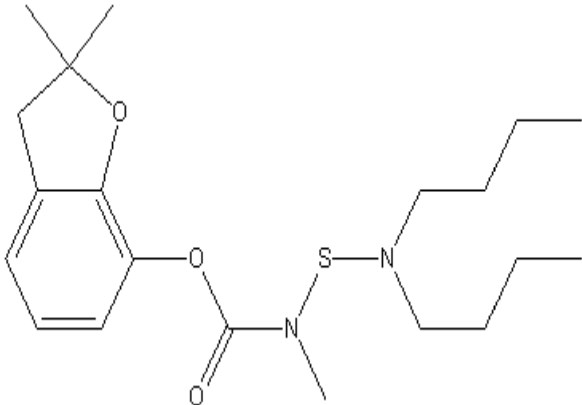
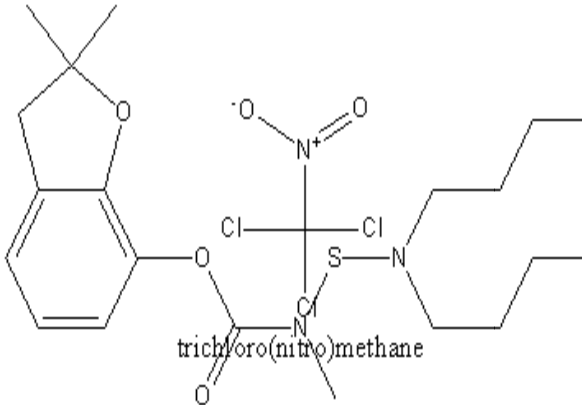
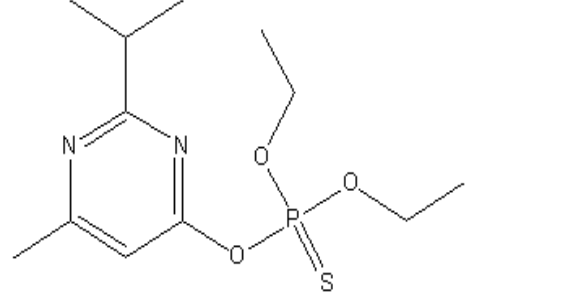
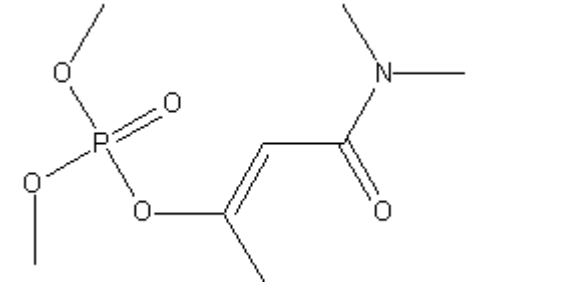
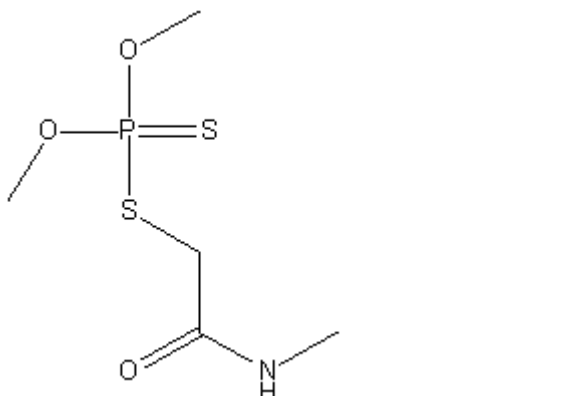
La liste des molécules étudiées dans notre travail se présente dans le Tableau V, cette base des données contient 36 composés, avec la propriété à étudier.

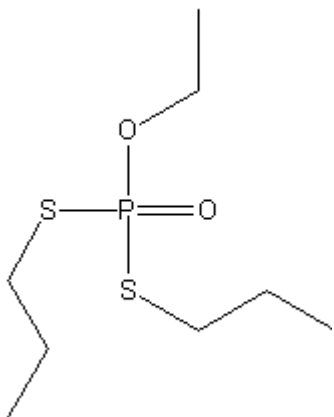
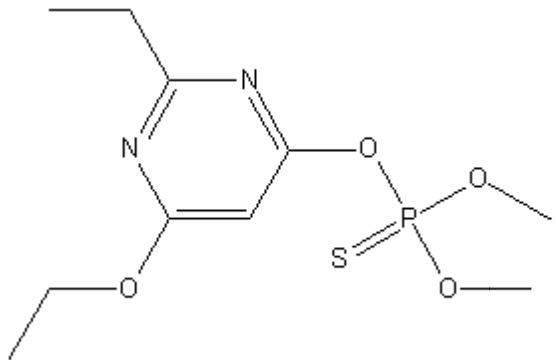
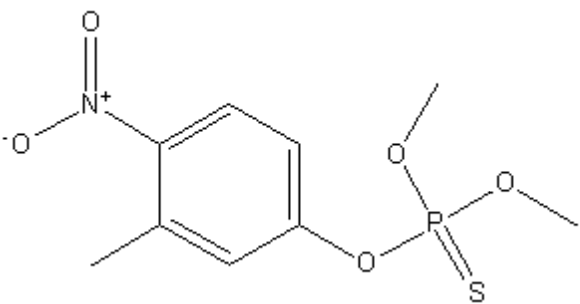
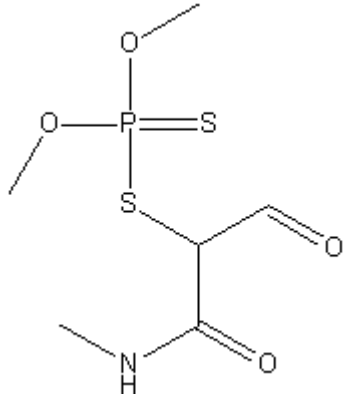
Tableau V : Composés étudiés et leurs toxicités

Composé	Formule	Structure	pEC 50
Acéphate	$C_4H_{10}NO_3PS$		67.2
Alanycarb			9.4
Aldicarb	$C_7H_{14}N_2O_2S$		0.4
Allethrin	$C_{19}H_{26}O_3$		0.036

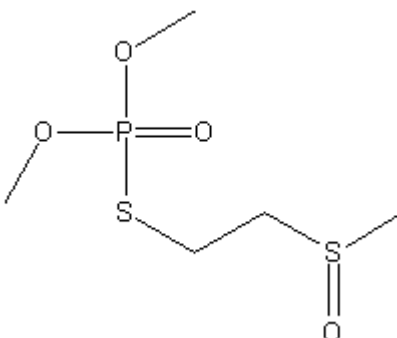
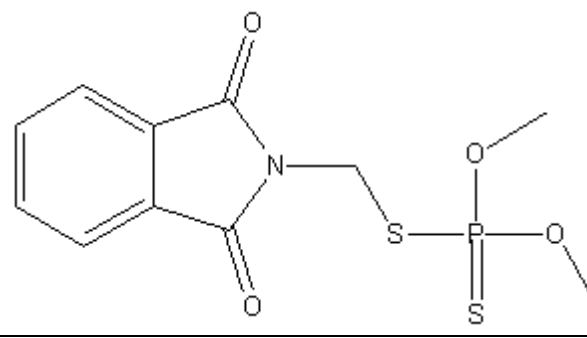
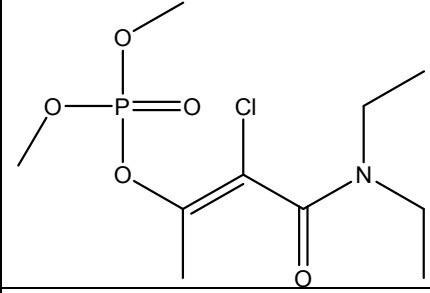
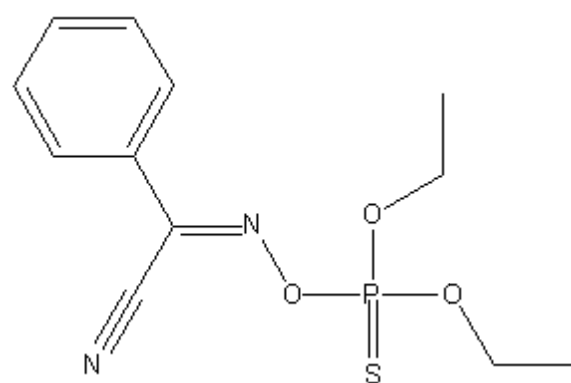
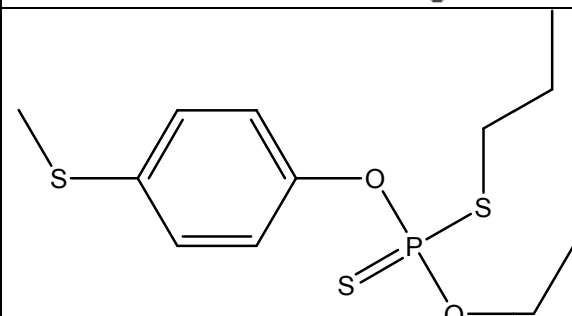
azinephos-ethyl	$C_{12}H_{16}N_3O_3PS_2$		0.0002
azinephos-methyl	$C_{10}PN_3H_{12}S_2O_3$		0.0011
Bendiocarb	$C_{11}H_{13}NO_4$		0.16
Benfuracarb	$C_{20}H_{30}N_2O_5S$		10
Bensultap	$C_{17}H_{21}NO_4S_4$		0.21

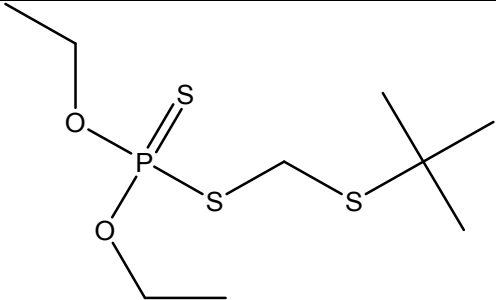
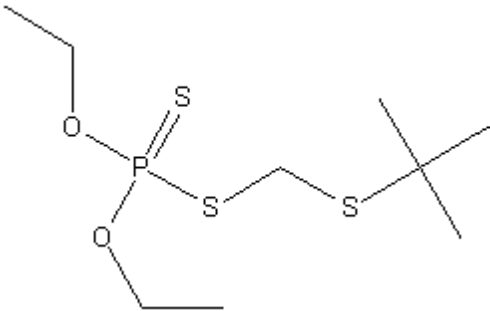
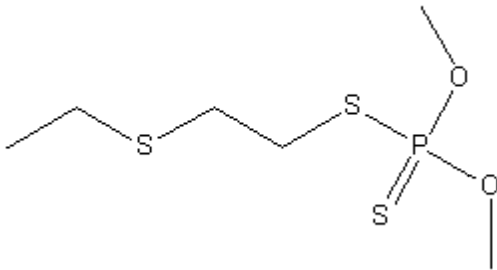
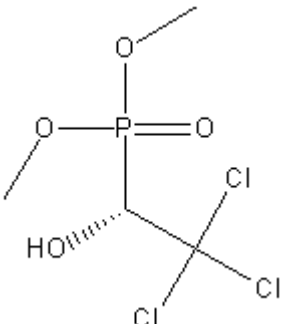
Bifenthrin	$C_{23}H_{22}ClF_3O_2$		0.00016
Bioallethrin	$C_{19}H_{26}O_3$		0.0356
Bioresmethrin	$C_{22}H_{26}O_3$		0.0008
Carbofuran	$C_{12}H_{15}NO_3$		0.015

Carbosulfan	$C_{20}H_{32}N_2O_3S$		0.0015
Chloropicrin	CCl_3NO_2		0.91
Diazinon dicrotophos	$C_{12}H_{21}N_2O_3PS$		0.99
dimethoate	$C_8H_{16}NO_5P$		0.6
dimethoate	$C_5H_{12}NO_3P_2$		0.46

ethoprophos	$C_8H_{19}O_2PS_2$		0.05
Etrimfos	$C_{10}H_{17}N_2O_4PS$		0.0038
fenitrothion formothion	$C_9H_{12}NO_5PS$		0.00158
	$C_6H_{12}NO_4PS_2$		16.1

malathion	$C_{10}H_{19}O_6PS_2$		0.0022
methamidophos	$C_2H_8NO_2PS$		0.27
methidathion	$C_6H_{11}N_2O_4PS_3$		0.0072
mevinphos	$C_7H_{13}O_6P$		0.00016
Naled	$C_4H_7Br_2Cl_2O_4P$		0.005

oxydometon-methyl	$C_6H_{15}O_4PS_2$		0.11
phosmet	$C_{11}H_{12}NO_4PS_2$		0.0085
phosphamidon	$C_{10}H_{19}ClNO_5P$		0.02
Phoxim	$C_{12}H_{15}N_2O_3PS$		0.00064
sulprofos	$C_{12}H_{19}O_2PS_3$		0.001

Terbufos temephos	$C_9H_{21}O_2PS_3$		0.003
thiometon	$C_{16}H_{20}O_6P_2S_3$		0.5
thiometon trichlorfon	$C_9H_6Cl_6O_3S$		8.2
	$C_4H_8Cl_3O_4P$		0.00096

I- Calcul du modèle

I- 1- Choix du modèle

Les molécules sont dessinées par le logiciel ChemDraw (ChemDraw ultra 7.0) [56]. Puis elles sont optimisées en utilisant le logiciel HyperChem [57]. Les descripteurs moléculaires ont été calculés à l'aide du logiciel informatique Dragon [58], plus de 1600 descripteurs sont calculés.

L'ensemble des données a été décomposé en deux sous-ensembles aléatoirement, 80% de la totalité des composés pour la construction du modèle et 20% pour la validation externe.

D'après l'algorithme génétique dans la version MobyDigs [59], 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 07 composés, alors que sa calibration par 29.

I- 2- Choix d'une famille de descripteurs

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

Tableau VI : Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50

N	Descripteur	Classe	Signification
1	MATS6v	List of 2D autocorrelation indices	Moran autocorrelation - lag 6 / weighted by atomic van der Waals volumes
2	MATS4p	List of 2D autocorrelation indices	Moran autocorrelation - lag 4 / weighted by atomic polarizabilities
3	Mor12u	3D-MoRSE descriptors	3D-MoRSE - signal 12 / unweighted
4	Du	WHIM descriptors	D total accessibility index / unweighted
5	ALOGP	Molecular properties	Ghose-Crippen octanol-water partition coeff. (logP)
6	GATS3m	List of 2D autocorrelation indices	Geary autocorrelation - lag 3 / weighted by atomic masses

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

Tableau VII : Valeurs de pEC50 expérimentales, prédites, hii, eistd

Composé	pEC50exp	pEC50pred	hii	eistd
acéphate	-1.83	-1.43	0.209	0.65
AlanycarbL	-0.97	1.47	0.058	3.01
Aldicarb	0.4	0.23	0.11	-0.22
Allethrin	1.44	1.69	0.136	0.36
azinephos-ethyl	3.7	4.32	0.283	1.16
azinephos-methyl	2.96	3.03	0.183	0.11
Bendiocarb	0.8	1.69	0.086	1.15
Bensultap	0.68	0.76	0.265	0.15
Bifenthrin	3.8	3.97	0.364	0.38
Bioresmethrin	3.1	3.25	0.599	0.67
Carbofuran	1.82	1.43	0.133	-0.54
Carbosulfan	2.82	2.01	0.273	-1.48
Chloropicrin	0.04	0.82	0.29	1.47
dicrotophos	0.22	1.34	0.259	1.98
dimethoate	0.34	-0.27	0.328	-1.26
ethoprophos	1.3	1.61	0.268	0.57
Formothion	-1.21	-1.03	0.302	0.35
Malathion	2.66	2.04	0.214	-1
Methamidophos	0.57	-0.16	0.279	-1.34
Methidathion	2.14	2.1	0.348	-0.08
Mevinphos	3.8	2.49	0.306	-2.56
Naled	2.3	2.26	0.162	-0.05
Phosmet	2.07	1.88	0.18	-0.29
Phosphamidon	1.7	0.6	0.179	-1.66
Phoxim	3.19	1.75	0.074	-1.83
Terbufos	2.52	1.85	0.158	-0.98
Temephos	0.3	0.56	0.273	0.47
Thiometon	-0.91	-0.51	0.286	0.76

Composé	pEC50exp	pEC50pred	hii	eistd
Trichlorfon	3.02	3	0.395	-0.04
Benfuracarb*	-1	0.38	0.23	1.78
Bioallethrin*	1.45	0.59	0.306	-1.17
Diazinon*	0	0.78	0.124	0.94
Etrimfos*	2.42	1.79	0.158	-0.78
Fenitrothion*	2.8	1.79	0.156	-1.24
Oxydometon-methyl*	0.96	0.52	0.272	-0.59
Sulprofos*	3	4.16	0.37	1.66

*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 VIII

Les descripteurs MOr12u, MATS6v, MATS4p, et GATS3 sont faiblement corrélés ($p > 0.005$) avec la variable dépendante (pEC50), par contre le descripteur ALOGP est plus corrélés avec pEC50, mais comme même ces descripteurs porte des informations complémentaires au pEC50. La suspension d'un descripteur d'entre eux entraine une dégradation des capacités prédictives du modèle, ils portent des informations importantes au pEC50.

Tous les descripteurs sont non corrélés entre eux.

Tableau VIII : Matrice de corrélation

	pEC50	MATS6v	MATS4p	Mor12u	Du	ALOGP
MATS6v	0.230 0.230					
MATS4p	-0.188 0.328	0.407 0.028				
Mor12u	-0.163 0.399	0.078 0.688	0.050 0.795			
Du	-0.102 0.597	0.221 0.250	-0.053 0.786	0.146 0.449		
ALOGP	0.486 0.008	-0.298 0.116	0.019 0.923	-0.561 0.002	-0.005 0.979	
GATS3m	-0.194 0.313	-0.146 0.448	0.050 0.796	-0.023 0.907	0.024 0.903	0.153 0.429

II- 2- Equation et analyse de régression

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

$$\text{pEC50} = 6.78 + 2.96 \text{ MATS6v} - 4.64 \text{ MATS4p} + 1.01 \text{ Mor12u} - 13.8 \text{ Du} + 0.864 \text{ ALOGP} - 0.901 \text{ GATS3m} \quad (3)$$

Tableau IX: Analyse de régression

Predicteur	Coef	SE Coef	T	P	VIF
Constant	6.779	2.115	3.20	0.004	
MATS6v	2.9618	0.5134	5.77	0.000	1.575
MATS4p	-4.636	1.028	-4.51	0.000	1.326
Mor12u	1.0092	0.3370	2.99	0.007	1.597
Du	-13.802	4.486	-3.08	0.006	1.156
ALOGP	0.8643	0.1247	6.93	0.000	1.783
GATS3m	-0.9015	0.5212	-1.73	0.098	1.054

Les valeurs de T des descripteurs sont proches se 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 cinq descripteurs intervenant dans le modèle.

Les paramètres statistiques sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau X : Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (29 composés) et celui de validation (07 composés)

Les paramètres statistiques	
F	11.44
R ²	75.73
R ² _{adj}	69.12
Q ²	64
Q ² _{ext}	63.64
S	0.885
SDEC	0.771
SDEP	0.939
SDEP _{ext}	0.944

Les paramètres statistiques reproduit dans le tableau ci-dessus montrent une bonne explication de la variabilité pEC50, par les descripteurs choisis, de l'ordre de 75 pour le coefficient de détermination, et une robustesse du modèle due à la valeur de Q², 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=11,44), Les statistiques montrent aussi que le modèle à une grande capacité prédictive externe, ceci traduit par la valeur acceptable de Q²_{ext} et la faible valeur de SDEP_{ext}.

II- 3- Diagramme de Williams :

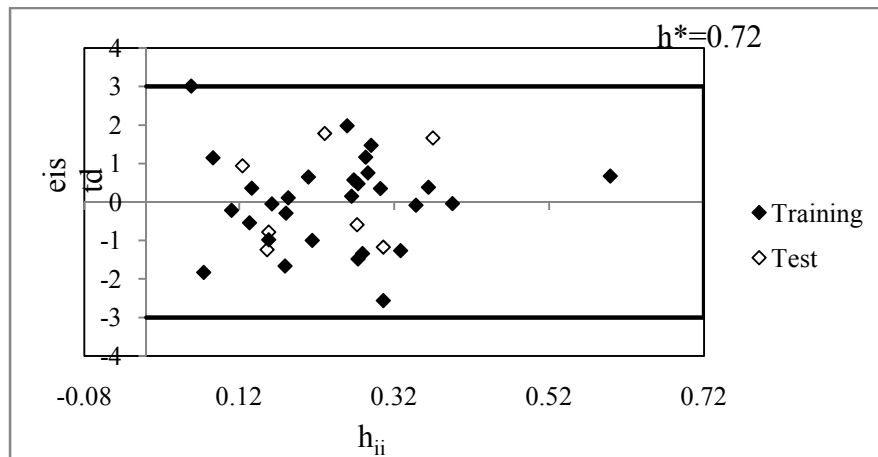


Figure 11: Diagramme de Williams

D'après le graphe on remarque que tous les erreurs standardisé sont comprise entre les limites ± 3 , une absence totale des points aberrants, on ne remarque pas une présence d'un point influent, c'est-à-dire tous les composés n'ont pas une valeur de levier supérieur à la valeur critique $h^*=0.72$ ($h^*=3(P+1)/n$).

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.

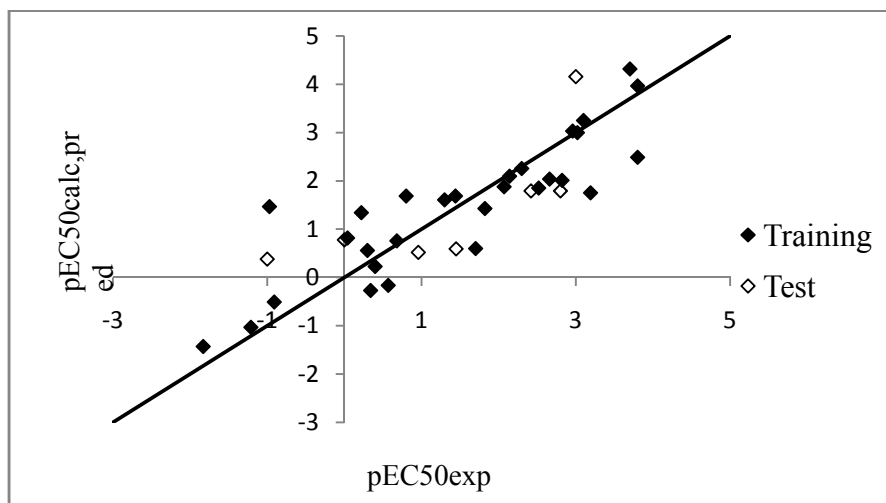


Figure 12: Qualité de l'ajustement

D'après le graphe on remarque une dispersion autour de la première bissectrice des deux ensembles de calibration et de validation. Ceci est confirmé par la valeur de Q^2 , assez faible ($> 60\%$).

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 16), 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 pEC 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.

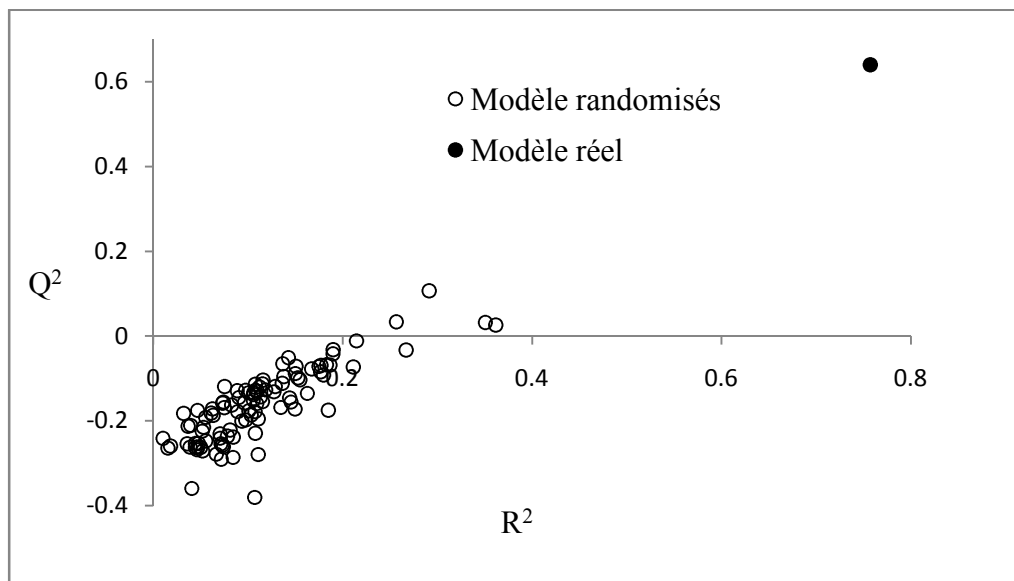


Figure 13: Test de randomisation

Conclusion Générale

Conclusion générale

Nous avons utilisé la méthodologie QSPR pour relier la toxicité aquatique de *Daphnia* d'un mélange hétérogène d'insecticides 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.

Le modèle multilinéaire à six variables explicatives présenté est robuste, avec de bonnes capacités prédictives internes et externes, et une bonne qualité de l'ajustement. Tous les composés sont dans le domaine d'application ceci est confirmé par la représentation du diagramme de Williams, une absence totale des points aberrants et des points influents.

Références bibliographiques

- [1] Ayad-Mokhtari, N. (2012). Identification et dosage des pesticides dans l'Agriculture et les problèmes d'Environnement liés. Mémoire de Magister. Université d'Oran. P13.
- [2] Merghid, M., Debbache, M., Foughali I. (2017). Impacts des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine En Algérie- Etude de cas la wilaya de Constantine -. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. P4.
- [3] Moussaoui K M., Boussahe R., Tchoulak Y., Haouchine O., Benmami M., Dalachi A N. (2001). Utilisation, évaluation et impacts des pesticides en Algérie. Ecole Nationale Polytechnique. www.recy.net/actualites/colloques/adeq/20010605-pesticides.ppt access le 30 mai 2016.
- [4] Bouziani M. (2007). L'usage immodéré des pesticides, De graves conséquences sanitaires", Le guide de la médecine et de la santé, Santé maghreb. <http://www.santemaghreb.com/algerie/pointvue.htm> accès le 29 mai 2016.
- [5] Boivin A., Louchahi MR. (2003). Disponible spatiotemporelle et transfert des pesticides dans le sol thèse de doctorat. institut National polytechnique de lorraine. p228.
- [6] Fleischer G., Andoli V., Coulibaly M., Randolph T. (1998). Analyse socio-économique de la filière des pesticides en Côte d'Ivoire, Série de Publications du Projet de Politique des Pesticides N° 06/F.
- [7] Colas A. (1971). La Technique de l'eau. Vol. 290. p 21-36.
- [8] Louchahi MR. (2014 ; 2015). thème de Mémoire de magister. Ecole Nationale supérieure d'agronomie, p 04.
- [9] Calvet R., Barriuso E., Bedos C., Benoit P., Chamay M.P. et Coquet Y. (2005). Les pesticides dans le sol, conséquences agronomiques et environnementales. Edition France Agricole. Paris. p637.

- [10] Marliere F. (2000). Mesure des pesticides dans l'atmosphère. INERIS DRC-00-23449- AIRE -569a-CDu-FMr.
- [11] ACTA (2005). Recueil des effets non intentionnels des produits phytosanitaires . 8^{ème} édition. Paris. p 492.
- [12] More john. S. (1987). Oryzalin, a dinitroaniline herbicide, binds to plant tubulin and inhibits microtubule polymerization in vitro. *Planta*. 172. p 252-264.
- [13] López B. C., Gómez Á. S., Rey G. M., Cancho G B., Simal G J. (2005). Determination of carbamates and organophosphorus pesticides by SDME-GC in natural water, *Analytical and bioanalytical chemistry*. vol 383 (4) . p 557-561.
- [14] Ramade F. 1998 Dictionaries encyclopédique des sciences de l'eau. Edixience international. paris.
- [15] Mortensen. (1986 ; 2006). in El Bakouri, Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par l'utilisation des substances organiques naturelles. Thèse de doctorat, université abdel malak Essadi, Faculté des sciences et techniques. tanger. p200 .
- [16] Snégarof f J. (1997). Les résidus d'insecticides or ganochlorés dans les sols et les rivières de la région bananière de la Guadeloupe. Rapport INRA.
- [17] Kane A. (1997). Effets des fongicides (Basamid, Cryptonol/ Enzone) et des endomycorhizes sur la croissance-et le développement de deux variétés d'oignon (red créole et early yellow texas"grano 502 prr) cultivées, sur un "sol infesté par *pyrenochaeta terrestris* au nord-ouest du Sénégal. Thèse de Doctorat, Université Cheikh Anta Diop, Sénégal, p 107.
- [18] Hayne D., Müller J., Carter S. (2000). Pesticide and herbicide residues in sediments and seagrasses from the Great barrier Reef world heritage area and Queensland coast. *Marine Poll. Bull.* 41 (7-12). p 279-287.
- [19] Brtles. (1988). Guide des plantes du bassin méditerranéen Ed française .p 252.
- [20] OMS.(1991). L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Genève, p145.

- [21] Arzul G., Quiniou F., Videau C., et Durand G. (2008). La toxicité des pesticides varie selon le stade de développement des cultures de phytoplancton au moment de leur exposition. Poster GFP, Brest.
- [22] 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.
- [23] VINCENT C *et al.*(2000). La lutte physique en Phytoprotection. Institut national de la recherche agronomique, Paris. p 8.
- [24] 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.
- [25] Abdi S., Horia H. (2004). Effets des pesticides sur les caractéristiques physico-chimique et microflore de l'eau potable de la région de la guelma –mom long Eco et Env .(univ-annaba). P77.
- [26] Belal O., Toubal. S. 2001. la disoeration des pesticides dans l'environnement (Exposé). p15.
- [27] septembre (2002). Homme, nature et pesticides Dossier de presse. univers. nature .WWW. univers –nature.com.Pollution des milieux . p10.
- [28] BETTATI M. (2012). le droit international de l'environnement. édition ODILE JAKOP. PARIS . p33.
- [29] FLORENT L. (2001). Les pesticides dans l'air : quels enjeux ? Pollution atmosphérique N° 170. p 237-246.
- [30] Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, Commissariat général au Développement durable, Les impacts des pesticides. Op.cit. p2.
- [31] 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.
- [32] Batsch D. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine, thèse pour obtenir le Diplôme de Docteur d'Etat en Pharmacie, faculté de pharmacie, Université Henri Poincare - Nancy 1. p 59-60.

- [33] Bullection de l'organisation mondiale de la santé volume 86 masse. (2008). p 161-240.
- [34] Lachuer E. les produits phytosanitaires distribution et application, Op .cit . p43.
- [35] Socorro J. (2015). Etude de la réactivité hétérogène de pesticides adsorbés sur des particules modèles atmosphériques : cinétiques et produits de dégradation. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de docteur. France . p 36.
- [36] Dubus I. Barriuso E. Calvet R. (2001). Chemosphere J. 45 p 767-774.
- [37] CENTRE ANTI POISON ALGER 2011.
- [38] Halimi M. (2010). L'Association algérienne pour la protection de l'environnement Annaba .
- [39] Chtita S., Ghamali M., Larif M., Adad M., Hmammouchi R., Bouachrine M., Lakhlifi T. (2013). Prediction of biological Activity of imidazo [1 ;2- a] pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results, International Journal of Innovative Research in Science , Engineering and Technologue. 2(12) .p 7951-7962.
- [40] Beghou M. (2015 ; 2016). mémoire de master en chimie : thème Estimation statistique des températures de fusion pour quelques hydrocarbures aliphatiques. Introduction générale .p 1.
- [41] Bultinck p. (2004). Computational Médicinal Chemistry for Drug Discovery. Dekker. New York.
- [42] Cros A.F.A. Strasbourg 1863. Action de l'alcool amylique sur l'organisme. thèse de doctorat . Faculté de médecine. université Strasbourg .
- [43] crum- Brown A.C., Fraser T.R. (1868). On thé connections Between chemical constitution and Physiological Action ,Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia ; Brucia ; thebia ; codeia ; Morphia; Nicotia, Earth and Environmental Science Transaction of the Royal Society of Edinburgh, 25, .On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action p151-203. Part II: (1869). On thé Physiological Action of the Ammonium Bases Derived from Atropia and Conia. Earth and

Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25. p 693-739.

[44] Richet M.C. (1893). Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. Comptes rendu des Sciences de la Société de biologie et de ses filiales. Paris.45 .p 775-6 .

[45] Mayer H., Zur T.(1899). der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkungl, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 42.p 109- 118.

[46] a- Lipnick R.L. (1986). Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology, Trends in Pharmacological Sciences . 7.p 161- 164.

b- .Lipnick R.L. (1989). Hans Horst Meyer and the lipid theory of narcosis, Trends in Pharmacological Sciences, 10(7). p 265- 269.

[47] Fühner H., Neubauer E. (1907). amolyse durch Substanzen homologen Reihen, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 56. p 333–345.

[48] Hansen O.R. (1962). Hammett Series with Biological Activity, Acta Chemica Scandinavica . 16.p 1593–1600.

[49] Hansch C., Fujita T. $\rho\sigma$ Analysis. A Methode for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. (1964). Journal of the American Chemical Society. 86(8).p 1616–1626.

[50] Free S.M., Wilson J.W. (1964). A Mathematical Contribution to Structure- Activity Studies. Journal of Médicinal Chemistry.7(4). p 395– 399.

[51] Hansch C. Lien E. J. (1971). Structure-activity relationships in antifungal agents. Surveyl, Journal of Medicinal Chemistry. 14(8). P 653- 670.

[52] Afoufou O. (2013). Étude quantitave des relation Structure-activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire de master université Biskra.

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

- [54] Dodge Y. (2007). Statistique Dictionnaire encyclopédique, Springer—Verlag France. Paris.
- [55] Anouar Z. (2019). mémoire de Master, Sciences Analytiques et Environmmment. Université LARBI BEN M'HIDI. OUM EL BOUAGHI. p 17.
- [56] ChemDraw Ultra 7.0 for windows
- [57] Hyperchem TM Release 6.03 for windows. (2000). Molecular Modeling system.
- [58] Todeschini R., Consonni V., Pavan M. (2005). DRAGON, Software for the calculation of Molecular Descriptors. Release 5.3 for windows, Milano.
- [59] 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.

