

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE « Abbès LAGHROUR » DE KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

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 :

**Toxicité aquatique (EC50) de *Daphnia*
relativement à des herbicides : approche
OSAR**

Réalisé par :

CHETTOUH Ikram

CHELTIT Zineb

Dirigé par : Dr. BOUIAKKADIA. A

Membres de jury :

<i>HEKKAR Farida</i>	<i>MCA</i>	<i>U.A.L. Khenchela</i>	<i>Président</i>
<i>BOUAKKADIA Amel</i>	<i>MCB</i>	<i>U.A.L. Khenchela</i>	<i>Encadreur</i>
<i>KERTIOU Noureddine</i>	<i>MCA</i>	<i>U.A.L. Khenchela</i>	<i>examineur</i>

Promotion : 2020/2021.

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord au bon Dieu qui m'a aidé et m'a donné la force, le courage et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier nos parents, qui nous procure un soutien affectif, moral et émotionnel.

Nous remercions infiniment Mlle Bouakkadia Amal, notre encadreur, pour sa disponibilité, ses orientations et ses conseils précieux et surtout pour la rigueur intellectuelle avec laquelle elle a partagé tous ses savoirs.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements aux membres de jury,

Dr Hekkar Farida et Dr Kertiou Noureddine pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le rapporter.

Et à toute personne qui nous nous aidons de près ou de loin à achever notre mémoire.

Dédicaces

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

A mes chères parents, Rabie Phettouh et Ghedir Hizia, pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant mon parcours scolaire.

A mon frère Abdel Djilil qui m'a aidé par ses conseils, également Mes sœurs, Khaoula, Radia et Aouatef.

A mon encadreur Bouakkadia Amal pour m'avoir répondu à mes questions, ainsi que leur expérience personnelle. Elle a été d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.

C'est l'occasion de dédie ce travail aux étudiants de la promotion de Master Chimie analytique et environnement de l'année 2020/2021.

Enfin je dédie ce travail à mon binôme, Ma belle Zeineb pour son entente et sa sympathie

Ikram

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mon grand star, mon père Madani et à ma belle fleur, ma mère Ghazala. Je sais que aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessés de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte, mais j'espère que vous trouverez dans ce travail tout mon amour.

A la mémoire de mes grands-parents, cet que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A mes très chères frères et sœurs : Abde Allah, Adem, Hasna et son mari Bassit, Sihem, Sara et Hana.

A tous les membres de ma famille, petits et grands, avec ma grande mère Hadda, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection.

A tous mes amies exceptionnellement : Amani, Mebaraka, karima, Nesrine, Ana, Rayan, Miada, Hadjer et Rania, je vous décide ce mémoire.

À mon binôme Ikram, je vous remercie pour votre amitié chère à mon cœur, et je te souhaite tout le bonheur du monde.

Zineb

Sommaire

Introduction générale	10
I.1.Définitions des pesticides	6
I.2.Les classes des pesticides	6
I.2.1. Classification selon la nature de la cible visée :	7
a. Les herbicides:	7
b. Les insecticides :	8
c. Les fongicides :	8
d. Autres pesticides :	9
I.2.2. La classification selon la nature chimique de la principale substance active:	9
I.3. Effet des pesticides sur l'environnement	11
I.3.1. Effet sur les milieux	12
a. Contamination des eaux:	12
b. Contamination de l'air :	13
c. Contamination des sols :	13
I.3.2. Effets des pesticides sur la flore :	15
I.3.3. Effets sur les animaux	15
I.4. La toxicité des pesticides	15
I.4.1. Toxicité aiguë	16
I.4.2. Toxicité aiguë	17
I.4.2. Toxicité chronique et dose sans effet :	18
II -1 Introduction :	20
II -2 Historique	21
II -3 Principes	21
II -4 Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR	22
II.5. Paramètres biologique	24
II.6. Les descripteurs de QSAR	24
II.6.1. Les descripteur physico-chimique	25
II.6.2. Les descripteurs électroniques	25
II.6.3.Les descripteurs topologiques	25
II.7. Les applications de l'étude QSAR	25
II.8. Introduction à la régression linéaire multiple	26
I. Calcul du modèle :	37
I.1. Choix du modèle :	37

I.2. Choix d'une famille de descripteurs:	38
II. Développement du modèle :	40
II.1. Matrice de corrélation :	40
II.2. Equation et analyse de régression :	40
II.3. Diagramme de Williams:	42
II.4. Qualité de l'ajustement :	42
II.5. Test de randomisation:	43
Conclusion générale	45
Références bibliographiques	47

Liste des tableaux

Tableau I: Cible visée des pesticides.	9
Tableau II: Les principaux groupes chimiques des pesticides.	10
Tableau III: Classes de toxicité aiguë et estimation de la toxicité aiguë. Source Règlement (CE) 1272/2008 (CLP).....	18
Tableau IV: Types de données biologiques utilisés dans l'analyse QSAR.	24
Tableau V: Composés étudiés et leur toxicité.	28
Tableau VI: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50	38
Tableau VII: Valeurs de pEC50 expérimentales, prédites, h_{ii} , eistd.....	38
Tableau VIII: Matrice de corrélation.	40
Tableau IX: Analyse de régression.	41
Tableau X: Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (34 composés) et celui de validation (09 composés).....	41

Liste des figures

Figure 1: Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination	12
Figure 2: Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002)	14
Figure 3: Notion de risque d'intoxication aux pesticides.	16
Figure 4: Modèle d'étude quantitative des relations structure/ activité (QSAR)	20
Figure 5: Présentation de la méthodologie de QSAR [6]	21
Figure 6 Procédure d'obtention et dévalidation d'un modèle QSAR/QSAR [20].....	22
Figure 7: Procédure d'obtention et dévalidation d'un modèle QSAR/QSAR	23
Figure 8: Diagramme de Williams	42
Figure 9: Qualité de l'ajustement	43
Figure 10: Test de randomisation.	44

Symboles et abréviation

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

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

EQMPext : Erreur quadratique moyenne sur l'ensemble de prédiction externe.

ei Résidu : différence entre les valeurs observées et estimées.

ei std : Résidu de prédiction standardisé.

F : Statistique de Fisher.

GA : Algorithme génétique

H : Matrice de projection, ou matrice chapeau.

hii : 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.

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

PRESS : Somme des carrés des erreurs de prédiction.

Q² : Coefficient de prediction.

QSAR : Quantitative Structure/ Proprieties - Relationships.

QSPR : Quantitative Structure/ Property Relationships.

R² : Coefficient de determination.

RLM : Régression linéaire multiple.

S : Erreur standard.

SCE : Somme des carrés des écarts.

SCT : Somme des carrés totaux.

VIF : Facteur d'inflation de la variance.

ملخص:

سيكون التقدير التجريبي للخصائص دائما مطلوبا وسيظل ضروريا لوصف المنتجات العضوية. في عملنا قمنا بنمذجة قيم السمية المتوقعة pEC50 لسلسلة من 43 مبيد للأعشاب. لقد قمنا بحساب المواصفات الجزيئية باستعمال برامج المحاكاة الجزيئية التجارية (HyperChem, ChemDraw).

تتم دراسة هذه السمية باستخدام طريقتين كميتين، MM+ و AM1، لحساب الواصفات، نماذج QSAR التي تم الحصول عليها وضعت مع طريقة الانحدار RLM تم تقسيم سلسلة البيانات بشكل عشوائي إلى مجموعتين فرعيتين، مجموعة مكونة من 34 مركب للبناء النموذجي ومجموعة من 09 مركبا للتحقق من الصحة. 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، مبيدات الأعشاب، تلوث المياه.

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 43 herbicides.

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

Cette toxicité est étudiée à l'aide de deux méthodes quantiques la MM+ et AM1, pour le calcul des descripteurs, les modèles QSAR obtenus sont élaborés avec la méthode de régression RLM.

La série des données a été divisé aléatoirement en deux sous-ensembles, un ensemble de 34 composés pour la construction du modèle et un ensemble de 09 composés pour la validation.

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

Abstract

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

In our work, we modeled pLC50 from a series of 43 herbicides.

We have calculated the molecular descriptors by using specific logiciels of molecular modelisation (HyperChem, ChemDraw).

In this study the toxicity to two marine algae is studied using two quantum methods MM+ and AM1, for the calculation of the descriptors, the obtained QSAR models are developed with the RLM method.

The data series was randomly divided into two subsets, a set of 34 compounds for the construction of the model and a set of 09 compounds for validation.

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

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

Key words : Modélisation, Multiple linéaire régression, QSAR models, Pesticides, Pollution of water.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

De nombreux facteurs déterminent l'évolution de la santé humaine et de la pathologie : la qualité de l'environnement (air, eau, sol...) et les polluants (biologie, chimie, physique) jouent un rôle fondamental. En effet, certaines pathologies semblent exacerbées voire déterminées par l'environnement, et accroître les connaissances sur le rôle de l'environnement dans la santé est un enjeu scientifique important. Et l'eau) pour résister à la pression accrue de l'industrie et des activités humaines. Les polluants rejetés dans l'environnement entreront plus ou moins rapidement dans le milieu aquatique, notamment dans les estuaires et les zones côtières, et ils peuvent avoir des effets à court et à long terme.

L'alternance de l'industrialisation, l'apparence de nouvelles technologies, l'aggravation de la population, le progiciel de l'psychologie et l'redevoir à tenter ses productions agricoles là-dedans lequel le but de définir les problèmes de nutrition, sont complets liés à la cire de quantités énormes de pesticides.

Les pesticides sont entre les polluants les mieux climatérique de l'douche en pensée de à elles stabilités, à elles mobilités, et les harnachements à oblongue résultat sur les organismes vivants.

Les pesticides aident à protéger et à améliorer les produits agricoles, qu'il s'agisse de fruits ou de légumes, mais à notre connaissance, les pesticides sont des produits chimiques, et tout matériau contenant des ingrédients chimiques est nocif pour la santé.

Le travail que nous avons abordé se situe dans le cadre de protection de la santé humaine. Pour cela nous nous sommes proposés de faire une étude de La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR) et par conséquent l'analyse de la toxicité des pesticides aux poissons (EC50).

Ce travail est divisé en deux parties ; la première sacrifiée pour les informations bibliographiques basées sur les pesticides et le QSAR, qui est divisé en leur tour en deux chapitres, le premier concerne la généralité des pesticides et le deuxième concerne l'approche QSAR

Introduction générale

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.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I

Les pesticides

I.1.Définitions des pesticides

Le terme pesticide dont la traduction étymologique est "tueurs de fléaux" dérive de « Pest », qui désigne le fléau au sens général (virus, bactérie, champignon, ver, mollusque, insecte, rongeur, oiseau et mammifère) et de « cide », signifiant repousser, détruire ou combattre [1].

Les pesticides, sont des molécules dont les propriétés toxiques, utilisé pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocives ou gênantes au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux ou encore susceptible d'être administré à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme [2].

Le terme « pesticide » couvre un champ plus vaste et général que les expressions « produit phytosanitaire » ou « produit phytopharmaceutique » car il englobe tous les produits destinés à lutter contre tous les dits nuisibles, ou indésirables (ex : les champignons qui pourraient attaquer une charpente) et les médicaments vétérinaires destinés à protéger les animaux domestiques, gibiers ou de compagnie (par exemple, le collier antipuce pour chien) [3].

Les pesticides jouent un rôle essentiel dans la production de bétail et de volaille, pour:

- Lutter contre les mouches, poux, souris, rats, etc. dans et autour des locaux consacrés au bétail ;
- Lutter contre les parasites externes (ectoparasites) du bétail, de même que dans les élevages de poissons et de crevettes. Les pesticides utilisés à cette fin sont appliqués extérieurement, sur la peau des animaux (y compris des poissons), et sont souvent légalement reclassés comme « médicaments vétérinaires ou pour animaux ».

I.2.Les classes des pesticides

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

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

I.2.1. Classification selon la nature de la cible visée :

Il repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles d'activités : les herbicides, les fongicides et les insecticides [4].

a. Les herbicides:

a.1. Définitions :

Représentent les pesticides les plus utilisés dans le monde, ce sont des substances chargées de ralentir la croissance ou de détruire les plantes cibles, nommées adventices ou mauvaises herbes [5].

Ils destinés à lutter contre certains végétaux (les mauvaises herbes), qui entrent en concurrence avec les plantes cultivées à protéger en ralentissant leur croissance [6].

a.2. Classification par mode d'action :

Les herbicides seront traités en fonction de leur mode d'application et d'action

- **Les inhibiteurs de la photosynthèse** : Les herbicides de la famille des triazines et des phénylurées agissent en interférant avec la photosynthèse.
- **Les destructeurs de la membrane cellulaire** : Les bypyridilium et les diphényl esters sont les deux principales familles d'herbicides qui altèrent la membrane Cellulaire.
- **Les régulateurs de croissance** : Les substances actives de ces composés affectent la croissance des plantes en agissant sur la synthèse des protéines et la division cellulaire. En fait ces herbicides vont entraîner une croissance rapide des plantes pour arriver à leur sénescence. Les substances actives les plus connues et utilisées sont le 2,4-D, le dichloprope et le 2,4,5-T par exemple.
- **Les inhibiteurs de la division cellulaire** : Agissent en inhibant les étapes de division cellulaire responsables de la séparation des chromosomes et de la formation de la paroi cellulaire au niveau des racines de la plante.

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

- **Les inhibiteurs de la synthèse d'acides aminés** : Parmi les herbicides qui altèrent la synthèse d'acides aminés aromatiques on retrouve le glyphosate qui est un herbicide de contact employé en post-levée sur les plantes annuelles, bisannuelles ou vivaces, les graminées.
- **Les destructeurs de pigment** : agissent sur les plantes en détruisant la chlorophylle, ce qui empêche ensuite la plante de pouvoir réaliser correctement la photosynthèse.
- **Les inhibiteurs de la synthèse des lipides** : Deux familles assez récentes, les aryloxyphénoxypropionates et les cyclohexane-diones inhibent l'acétylcoenzyme A carboxylase, intervenant dans les étapes initiales de la synthèse des acides gras [7].

b. Les insecticides :

Forment le groupe de pesticides qui représente le plus de risques pour l'homme. Ils sont utilisés pour la protection des plantes contre les insectes. Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction. Différents types existent :

- Insecticides agissant sur le système nerveux (avermectines, organophosphorés,...) ;
- Insecticides agissant sur la respiration cellulaire (phénoxyypyrazoles, roténone,...) ;
- Insecticides de type régulateurs de croissance (benzhydrazides, thiadiazines,...).

Par ailleurs ces produits peuvent être soit systémiques, en pénétrant et en se déplaçant dans la plante par les vaisseaux, ou soit des produits de contact que une fois sont appliqués ils forment à la surface de la plante une barrière protectrice. Leur effet peut être préventif lorsque leur action se situe avant la pénétration du parasite dans les tissus de la plante ou curatif [8].

c. Les fongicides :

Permettent quant à eux de combattre la prolifération des maladies des plantes provoquées par les champignons ou encore des bactéries. Ils peuvent agir différemment sur les plantes comme étant :

- Des fongicides affectant les processus respiratoires (dithiocaramates, cuivre, soufre) ;

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

- Des inhibiteurs de la division cellulaire (benzimidazoles, ...) ;
- Des inhibiteurs de la biosynthèse des stérols (IBS) (imidazoles, amides, ...) ;
- Fongicides agissant sur le métabolisme des glucides et des polyols (les dicarboximides, les phénylpyrroles) [5].

d. Autres pesticides :

A côté de ces trois grandes catégories de pesticides, bien d'autres produits existent par exemples : acaricides, molluscicides, hélicides, rodenticides, taupicides, corvicides, les nématicides, les taupicides [7].

Tableau I: *Cible visée des pesticides.*

Classe	Cible visée
Acaricides	Acariens
Molluscicides	limaces et escargots
Rodenticides	Rongeurs
Taupicides	Taupes
Corvicides	oiseaux ravageurs
Nématicides	Nématodes

I.2.2. La classification selon la nature chimique de la principale substance active:

Le deuxième système de classification tient compte de la nature chimique de la substance active qui compose majoritairement les produits phytosanitaires. Compte tenu de la variété des propriétés physico-chimiques des pesticides disponibles sur le marché [9]. Les pesticides regroupent plus de 1000 substances appartenant à plus 150 familles chimiques différentes, une

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

une famille chimique regroupe l'ensemble de molécules dérivées d'un groupe d'atomes constituant une structure de base [10]. Les principaux groupes chimiques sont présentés dans le tableau II.

Tableau II: *Les principaux groupes chimiques des pesticides.*

	Insecticides	Herbicides	Fongicides
Minéraux	<ul style="list-style-type: none"> • Composés arsenicaux • Soufre • Composés fluorés • Dérivé de mercure • Dérivé de sélénium • Composé de base de silice, quartz, manganèse 	<ul style="list-style-type: none"> • Sel de cuivre • A base de soufre • Composés arsenicaux • Huiles minérales 	<ul style="list-style-type: none"> • Sel de NH₄, de Ca, de Fe de Mg, K, Na • Sous forme de sulfates, de nitrates • Chlorures, Chlorates...
Organique	<ul style="list-style-type: none"> • Organochlorés • Organophosphorés • Carbamates 	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamate et Dithiocarbamates • Dérivés des benzènes • Dérivés des quinones • Amides • Benzonitriles • Touluidines • Organophosphorés 	<ul style="list-style-type: none"> • Phytohormones • Dérivés de l'urée • Carbamates • Triazine et Diazines • Dérivés de pyrimidines • Dérivés des dicarboximides • Dérivés des thiadiazine et thiadiazoles
Divers	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrethroïde de synthèse • Produits bactériens • Répulsif 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboxines • Chloropicrine • Doguanides • Formol 	<ul style="list-style-type: none"> • Dicamba • Pichiorame • paraquat

Les produits phytosanitaires sont classés selon leur composition chimique en trois grandes familles.

- **Les pesticides organiques** : sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines, les urées substituées, les pyréthénoïdes.

- **Pesticides inorganiques** : En général 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 les sols tel que : le plomb, l'arsenic et le mercure qui sont fort toxiques. Accumulation dans les sols tel que : le plomb, l'arsenic et le mercure qui sont fort toxiques.
- **Biopesticides** : Les biopesticides sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les : Les moisissures, les bactéries, les virus, les nématodes, les composés chimiques dérivés de plantes, les phéromones d'insectes [11].

I.3. Effet des pesticides sur l'environnement

L'utilisation des produits phytosanitaires a permis d'augmenter considérablement les rendements agricoles en réduisant les pertes dues aux ravageurs des cultures, En vérité les pesticides ont un avantage concernant la protection des cultures et l'augmentation de la production, mais malheureusement leurs risques ont dépassé l'utilité de ces derniers, parce qu'ils endommagent l'environnement [7].

La contamination de l'environnement résulte de l'usage répété des pesticides. Or, la distribution d'une substance entre les différents compartiments de l'environnement que sont l'air, l'eau, les sols et les êtres vivants dépend du composé en lui-même mais également du milieu (température de l'air, teneur en eau, structure du sol). Cette distribution permet déterminer son impact sur l'homme et sur l'environnement [12]. (Figure 1)

Les effets des pesticides sur l'environnement sont nombreux ; ils ont un effet sur :

- La santé humaine.
- La faune et la flore.
- La contamination des eaux.
- Le sol.
- L'air.

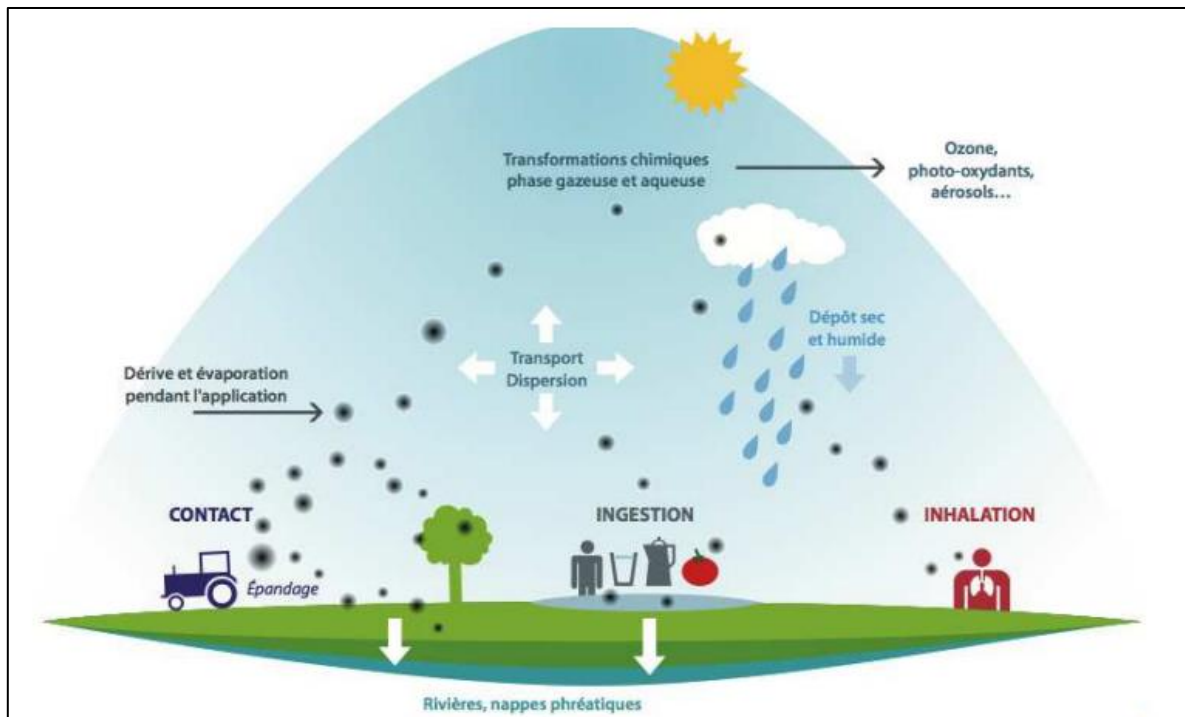


Figure 1: *Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contamination*

I.3.1. Effet sur les milieux

a. Contamination des eaux :

Une des conséquences environnementales majeures de l'agriculture intensive actuelle est la dégradation de la qualité des eaux. Cette dégradation se traduit, pour les eaux de surface comme pour les eaux souterraines, par une pollution liée à la dissémination des intrants agricoles que sont les produits phytosanitaires, les engrais minéraux azotés et phosphatés ou encore les effluents d'élevage. Les pesticides peuvent facilement pénétrer dans le sol et les sources d'eau. Différents auteurs ont mis en évidence des contaminations de produits phytosanitaires dans les eaux de surface et de profondeur de bassins viticoles [13].

La présence des pesticides dans les eaux de rivières présente un impact direct sur la qualité des sources d'approvisionnement en eau potable, ce qui menace la qualité de ces eaux.

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

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

préoccupants, car ils pourraient avoir des effets sur la santé et causé des maladies graves tel que le cancer et les maladies génétiques héréditaires.

Un grand nombre d'insecticides et quelques herbicides et fongicides, peuvent avoir un effet toxique pour les organismes aquatiques, et peut avoir un effet nuisible sur le milieu naturel. La commercialisation du poisson contaminé, peut également représenter une menace pour la santé humaine [7].

b. Contamination de l'air :

La contamination de l'air survient dans le cas des traitements aériens, qui sont caractérisés par leur grande extension et par la petite dimension de la particule d'aérosol ; des effets semblables ou plus atténués sont observés dans le cas des traitements par pulvérisation [14].

Les pesticides peuvent rejoindre le compartiment atmosphérique soit directement lors de l'épandage (application par pulvérisation qui facilite la volatilisation), soit après application sous forme adsorbée (adsorption des pesticides sur les particules puis érosion éolienne du sol) ou bien sous forme dissoute (vaporisation directe ou via l'évaporation de l'eau depuis le sol vers l'atmosphère). La prévalence de l'un ou l'autre de ces mécanismes sera déterminée sélectivement par

1. La structure chimique de la substance active,
2. Les caractéristiques du sol et
3. Les conditions météorologiques.

Une fois arrivés dans l'atmosphère, les polluants peuvent être entraînés par les précipitations et redéposés au sol ou dans les eaux de surface [15].

c. Contamination des sols :

La contamination des sols par différentes substances, dont les pesticides, a été reconnue comme l'une des principales menaces qui pèsent sur les sols européens (CEC, 2002). Les pesticides dans les sols peuvent provenir des activités agricoles mais également des activités d'entretien des espaces verts et jardins ou de désherbage des réseaux routiers et ferrés. La vitesse d'infiltration des pesticides dans le sol dépend du sol (humidité, taux de matière organique, pH) et du

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

pesticide. Par ailleurs, il n'existe pas de dispositif équivalent à ceux relatifs à l'eau et à l'air pour la caractérisation de la contamination des sols par les pesticides. Il est connu que les insecticides organochlorés sont assez persistants dans l'environnement et certains, bien qu'interdits d'usage peuvent rester présents dans le sol pendant plusieurs années (lindane, alpha-HCH). A l'heure actuelle les insecticides utilisés (organophosphorés, pyréthrinoïdes, carbamates et autres) se dégradent rapidement, par contre les herbicides sont assez persistants dans les sols et leurs produits de dégradation sont souvent stables. La pollution chronique par certaines substances minérales persistantes (cuivre dans les fongicides employés en viticulture) et l'existence éventuelle de "résidus liés" (non extractibles par les méthodes classiques d'analyse) pose la question du risque environnemental à long terme. D'autres sources de contamination des sols proviennent des industries produisant et/ou procédant au stockage des substances phytosanitaires. En France, le Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable a la charge de la définition des politiques publiques en matière de sols pollués, que les pollutions soient d'origine naturelle ou anthropique et qu'elles soient liées ou non à une installation classée. Une base de données dite « BASOL » recense les sites à pollution « concentrée » sur lesquels sont implantées des industries produisant, ayant produit ou stockant des composés phytopharmaceutiques ou d'anciennes décharges [13].

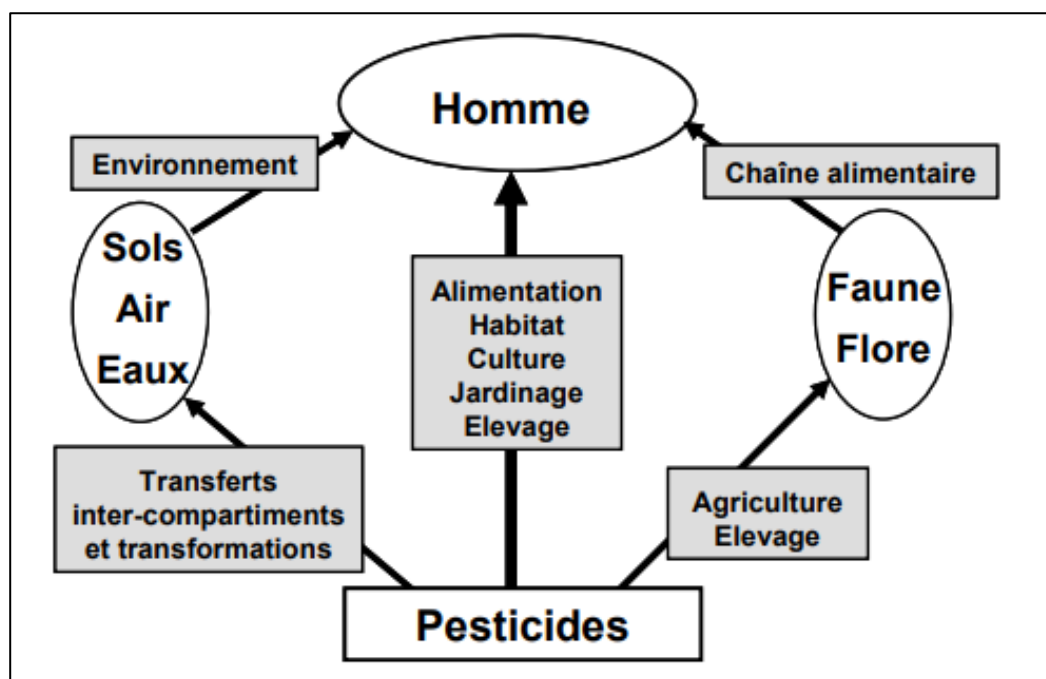


Figure 2: Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002)

I.3.2. Effets des pesticides sur la flore :

A l'évidence, les herbicides sont les produits les plus nocifs pour les plantes noncultivées. Mais la microflore est aussi atteinte et dans certaines zones, on peut suspecter un lien de cause à effet entre l'utilisation des pesticides et, par exemple, la disparition de lichens. Les pesticides auraient également une responsabilité dans le dépérissement forestier : pour Hartmut Frank, écotoxicologue de l'Université de Tübingen, les sols des parcelles les plus touchées présentent de fortes concentrations en trichloroacide acétique, jusqu'à 0,4 mg/m³ sur des zones où il n'a jamais été appliqué. (Communication orale) [3].

I.3.3. Effets sur les animaux

Les animaux peuvent être intoxiqués par les pesticides :

Soit directement : par contact direct, lors de la pulvérisation ou juste après,

Soit indirectement : en consommant de la végétation traitée, en mangeant une proie elle-même intoxiquée, ou en buvant de l'eau contaminée (INDEX DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES, 2015). Les effets négatifs des pesticides peuvent être :

- Directs : Mort subite, mort prématurée, atteinte à la fertilité, malformations, baisse des défenses immunitaires...etc.
- Indirects :
 - Destruction d'insectes, de plantes à baies sauvages... réduisant le stock alimentaire de certaines espèces,
 - Destruction de ronciers, de broussailles... réduisant les habitats dans certains secteurs. Selon France nature environnement, « Ce sont surtout des espèces au sommet de la chaîne alimentaire (mammifères, oiseaux, etc.) qui témoignent de manière visible des problèmes posés par les pesticides. Mais les animaux les plus touchés sont les insectes (notamment butineurs comme les abeilles et papillons), ainsi que les animaux à sang froid (comme les reptiles et les amphibiens) [11].

I.4. La toxicité des pesticides

Les produits phytosanitaires sont conçus pour avoir un effet toxique sur des organismes vivants cibles. Les insecticides peuvent avoir une action sur le système nerveux (neurotransmission), la

respiration ou sur la mue. Les fongicides agissent sélectivement sur la respiration, la biosynthèse (stéroïdes, ARN, mélanine), la croissance ou la perméabilité cellulaire. Enfin les herbicides peuvent avoir un effet perturbateur sur la photosynthèse (photosystèmes I et II), sur la synthèse des lipides et des acides aminés, sur la division cellulaire ou sur la croissance. Les substances actives interviennent donc sur des processus métaboliques fondamentaux, et leur potentiel toxique est donc effectif à la fois sur les espèces ciblées et sur les autres espèces présentes dans les écosystèmes contaminés par leur transfert [15].

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 au pesticide (dose journalière absorbée, quantité de résidus présents) (Figure 3). Les expériences en laboratoire permettent de quantifier ces notions.[6].

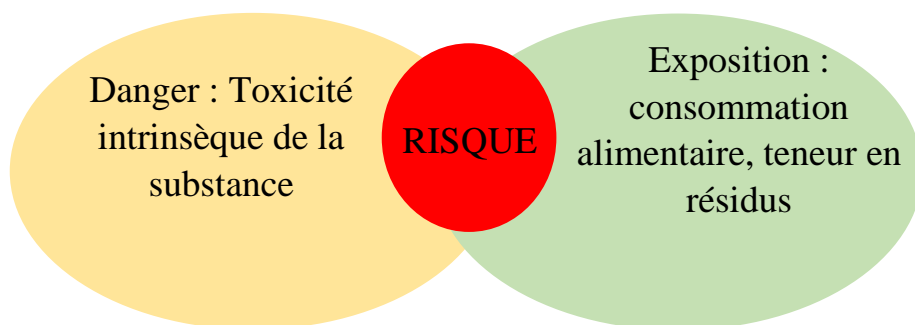


Figure 3: *Notion de risque d'intoxication aux pesticides.*

La toxicité d'un pesticide indique dans quelle mesure le produit est dangereux. On distingue deux niveaux de toxicité : [11]

I.4.1. Toxicité aiguë

Auparavant, des essais de toxicité étaient réalisés sur l'animal afin de déterminer la toxicité aiguë d'un produit : il s'agissait de la toxicité induite par l'administration unique et massive d'un produit à l'animal, pour déterminer la Dose Létale 50 (DL50) ou de Concentration Létale 50 (CL50), par inhalation. La DL50 est définie comme étant la dose de produit administrée en une seule fois par ingestion, inhalation, ou voie cutanée, entraînant la mort de 50% de la population animale testée. Elle s'exprime en mg de matière active par kg d'animal, et en mg/L d'air pour la

CL50. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique. Ces atteintes reproduisent les voies possibles d'intoxication pour les personnes manipulant ces produits.

Depuis 2002, la détermination directe de la DL50 est interdite en Europe : les valeurs préexistantes issues de la bibliographie servent encore de valeur de référence ; pour les nouvelles molécules dont il n'existe pas de DL50, elle est approximée sur un nombre très faible d'animaux (entre 5 et 9) suivant plusieurs méthodes décrites dans les directives de l'OCDE : le Test Guideline (TG) 420 avec la procédure de dose fixe, le TG 423 avec la méthode de classes de toxicité aiguë, et le TG 425 avec la méthode d'approximation dite « up and down »

On obtient alors une estimation de la toxicité aiguë (ETA). L'obtention de la DL50 ou de la CL50 permet ainsi de classer la substance en fonction de son potentiel toxique (Tableau 6). Ce classement n'est valable que pour les produits ne contenant qu'une seule matière active [6].





I.4.2. Toxicité aiguë

La toxicité chronique est ensuite déterminée : elle est le résultat de l'exposition répétée à plus ou moins faible dose à un produit toxique dont les effets néfastes ne se feront sentir que quelques mois à quelques années voire dizaines d'années plus tard. Les pathologies peuvent apparaître durant l'exposition ou bien après la cessation de celle-ci. Elles peuvent être le résultat d'une exposition conjuguée à plusieurs toxiques, parfois difficile à déceler. Le mécanisme d'action du toxique lui-même peut être complexe et indirect.

A la différence de la toxicité aiguë, la toxicité chronique ne se propose pas de déterminer un seuil de mortalité mais plutôt la dose quotidienne administrée en dessous de laquelle n'apparaissent pas d'effets sur la santé, c'est à dire la Dose Sans Effet (DSE, ou en anglais : NOAEL, Non Observable Adverse Effect Level). Elle est évaluée de façon normalisée par expérimentation sur des animaux de laboratoire. Ces expérimentations permettent d'étudier le potentiel cancérigène et la reprotoxicité (trouble de la fertilité, et effets tératogènes) d'une substance [6].

CHAPITRE I Généralités sur les pesticides

Tableau III: Classes de toxicité aiguë et estimation de la toxicité aiguë. Source Règlement (CE) 1272/2008 (CLP)

Catégorie et pictogramme de danger	Voie orale chez le rat (OCDE 420, 423, 425) - Phrase de risque	Voie cutanée chez le rat ou le lapin (OCDE 402) - Phrase de risque	Inhalation chez le rat (OCDE 403, 436) - Phrase de risque
Catégorie 1  Danger	ETA \leq 5mg/kg H300 : mortel en cas d'ingestion	ETA \leq 50mg/kg H310 : mortel par contact cutané	ETA \leq 100ppmV (gaz) L'ETA \leq 0,5mg/l (vapeurs) ETA \leq 0,05mg/l (poussières/brouillards) H330 : Mortel par inhalation
Catégorie 2  Danger	5 < ETA \leq 50 mg/kg H300 : mortel en cas d'ingestion	50 < ETA \leq 200 mg/kg H310 : mortel par contact cutané	100 < ETA \leq 500ppmV (gaz) 0,5 < ETA \leq 2,0mg/l (vapeurs) 0,05 < ETA \leq 0,5mg/l (aérosols/brouillards) H330 : Mortel par inhalation
Catégorie 3  Danger	50 < ETA \leq 300 mg/kg H301 : toxique par ingestion	200 < ETA \leq 1000 mg/kg H311 : toxique par contact cutané	500 < ETA \leq 2500ppmV (gaz) 2,0 < ETA \leq 10,0mg/l (vapeurs) 0,5 < ETA \leq 1,0mg/l (aérosols/brouillards) H331 : toxique par inhalation
Catégorie 4  Attention	300 < ETA \leq 2000 mg/kg H302 : Nocif en cas d'ingestion	1000 < ETA \leq 2000 mg/kg H312 : Nocif par contact cutané	2500 < ETA \leq 20000ppmV (gaz) 10,0 < ETA \leq 20,0mg/l (vapeurs) 1,0 < ETA \leq 5,0mg/l (aérosols/brouillards) H332 : Nocif par inhalation

Chapitre II

Modélisation QSAR

II -1 Introduction :

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception des médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (SAR/QSAR).

QSAR sont des tentatives pour corrélérer entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de médicaments.

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [16].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituant non polaires. La surface accessible et la lipophile de groupements non polaires sont très étroitement liées.

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode prévoirles propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi Que pour concevoir de nouvelles structures (figure 4) [17].

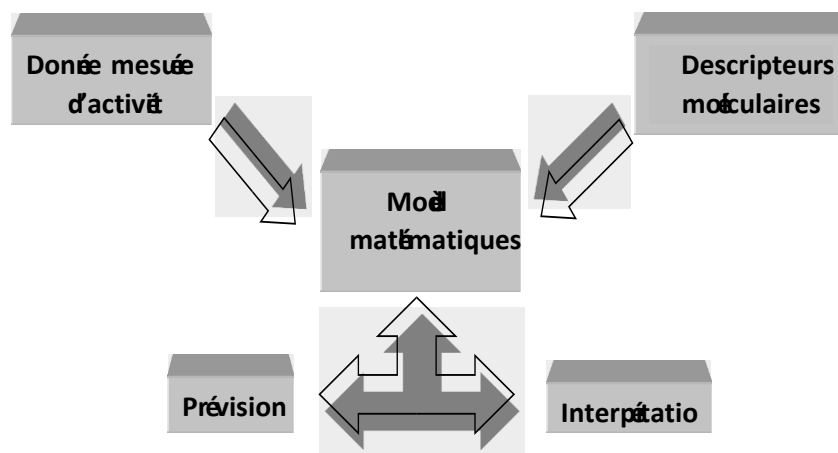


Figure 4: Modèle d'étude quantitative des relations structure/ activité (QSAR)

II -2 Historique

Quelques années plus tard, les indices topologiques décrivant l'intégralité de la structure moléculaire ont été introduits. L'origine de cette terminologie remonte au début des années 1970, bien que les premiers travaux sur les descripteurs constitutionnels numériques aient démarré pratiquement 25 ans en arrière avec Wiener. Ces indices topologiques de première génération étaient des nombres entiers basés sur des invariants vertex locaux entiers, et intéressaient essentiellement les propriétés physiques des hydrocarbures saturés (alcane). Parmi d'autres travaux importants, les indices topologiques de Randić, de Balaban, la différence topologique minimale de Simon et l'approche de connectivité moléculaire selon Kier et Hall constituèrent le socle nécessaire à l'avènement de l'ère moderne des QSAR / 3D-QSAR [17].

II -3 Principes

Le principe des méthodes QSAR est de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires aussi bien électroniques que géométriques, appelées descripteurs, avec une activité biologique/toxicité, pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données en l'occurrence les régressions linéaires simple et multiple (SLR, MLR), régressions aux moindres carrés partiels (PLS) [18] méthode d'analyse en composantes principales (PCA) [19].

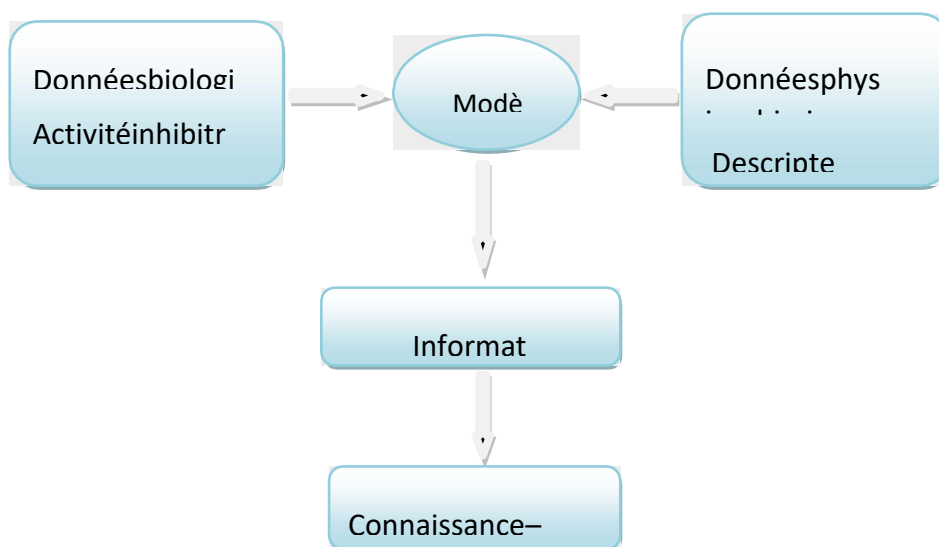


Figure 5: Présentation de la méthodologie de QSAR [20]

II -4 Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR

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

- 1- Collecte d'une base de données
- 2- Recherche de descripteurs adéquats pour l'activité étudiée
- 3- Le choix d'une méthode d'analyse des données
- 4- Validation du modèle
- 5- Validation interne : on utilise la série d'apprentissage constituée de $\frac{2}{3}$ de la base de données. Ce type de validation a pour but de vérifier la stabilité et le pouvoir explicatif du modèle QSAR retenu.

Validation externe : on utilise la série de test constituée généralement de $\frac{1}{3}$ de la base de données. Le but de cette validation est de vérifier le pouvoir prédictif du modèle élaboré [21].

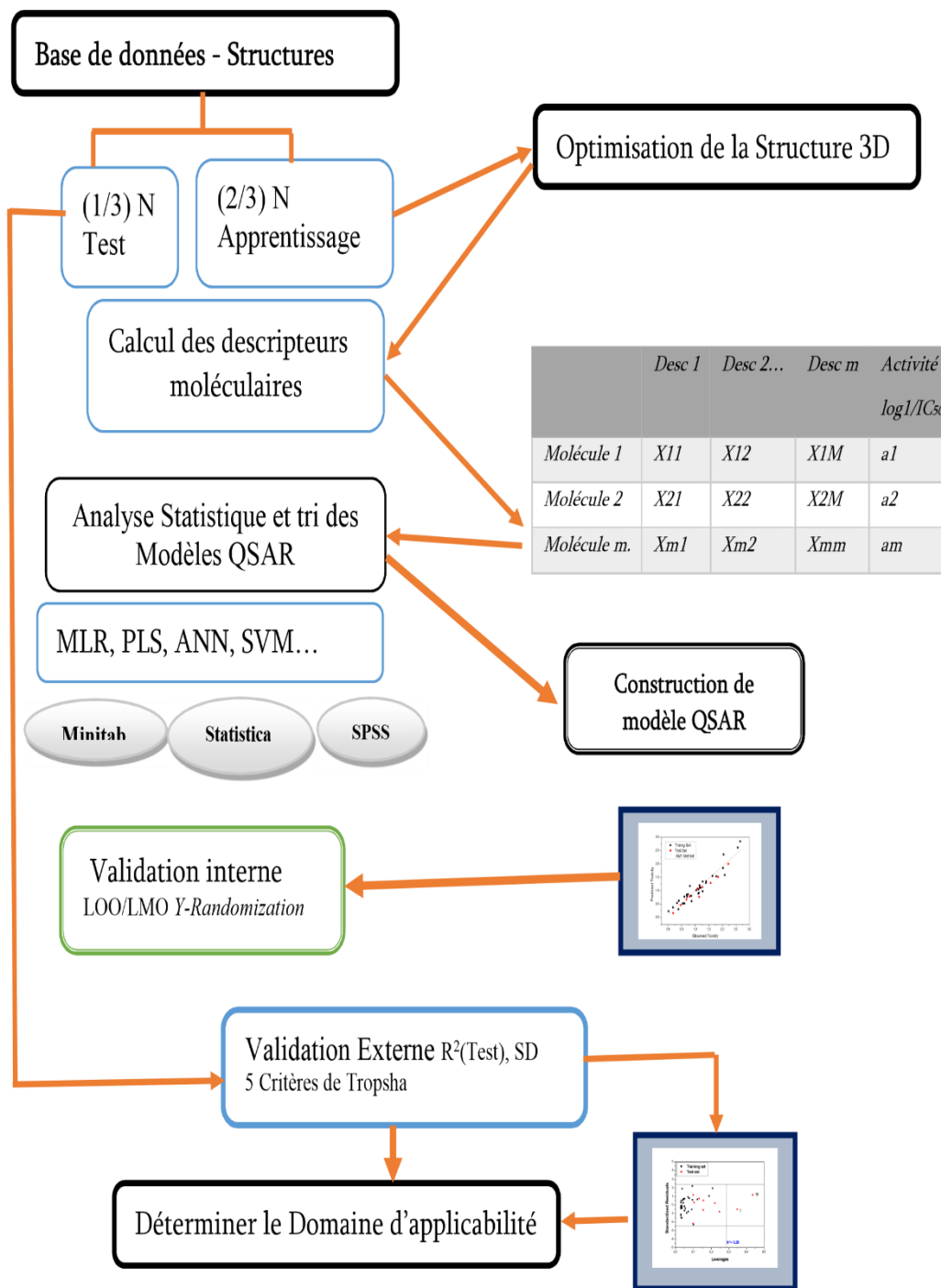


Figure 7: Procédure d'obtention et dévalidation d'un modèle QSAR/QSAR

II.5. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau 2.1 [22].

Tableau IV: Types de données biologiques utilisés dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de Vitesse	Log k
Constante de Michaelis-Menten	Log 1/K _m
Constante d'inhibition	Log 1/K _i
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log 1/IC ₅₀
Résistance croisée	Log CR
Données biologiques in vitro	Log 1/C
Mutation de gene	Log TA ₉₈
3. Systèmes in vivo	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesses de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

II.6. Les descripteurs de QSAR

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

descripteur plus complexe des champs d'interaction dans l'espace 3D. Dans ce dernier cas, les moléculaires sont super posés et alignés sur une grille, et les potentiels d'interaction sont déterminés pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille [23].

II.6.1. Les descripteurs physico-chimiques

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

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs [23]

II.6.2. Les descripteurs électroniques

Ces descripteurs caractérisent la distribution des charges des molécules (polarité des molécules) et les paramètres de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie) et LUMO (orbitale moléculaire non occupée de plus basse énergie) [24].

II.6.3. Les descripteurs topologiques

Ces descripteurs décrivent les connectivités atomiques dans la molécule. Ils sont pour la plupart représentés par des indices comme ceux de Balaban, Wiener... et sont issus de la théorie des graphes. Cette théorie a été développée par Euler en 1736 avec les sept ponts de Königsberg. Un graphe est un ensemble de points, certains reliés par des lignes ; il permet de représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière [24].

II.7. Les applications de l'étude QSAR

- Il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que (leszynski ;2010)
- L'optimisation de l'activité pharmacologique.

- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des 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 environnementales.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, 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 [25].

II.8. Introduction à la régression linéaire multiple

L'objectif de la régression linéaire simple et multiple est d'apprendre à l'étudiant comment analyser un phénomène quelconque en utilisant des méthodes statistiques dites économétriques.

En effet, la régression linéaire est une relation stochastique entre une ou plusieurs variables. Elle est appliquée dans plusieurs domaines, tels que la physique, la biologie, la chimie, l'économie...etc.

Dans ce cours et dans un premier temps, nous allons introduire la régression linéaire où on explique une variable endogène par une seule variable exogène. A titre d'exemples, on peut citer : la relation entre la variable Prix et la variable Demande, la relation entre la variable Revenu et la variable Consommation, la relation entre la variable Investissement et la variable Croissance économique. Il s'agit de la régression linéaire régression simple. Dans un deuxième temps, nous étudierons la régression linéaire multiple qui représente la relation linéaire entre une variable endogène et plusieurs variables exogènes. Autrement dit, il s'agit de régresser linéairement une grandeur économique (variable à expliquer) sur plusieurs variables explicatives (variables exogènes). Par exemple, d'après la théorie économique, la demande d'un produit peut être expliquée par les grandeurs Prix, Revenu et Publicité. [26].

Application

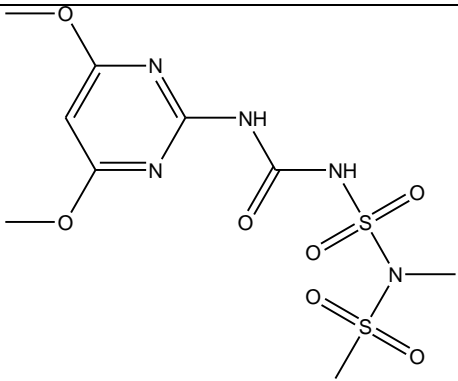
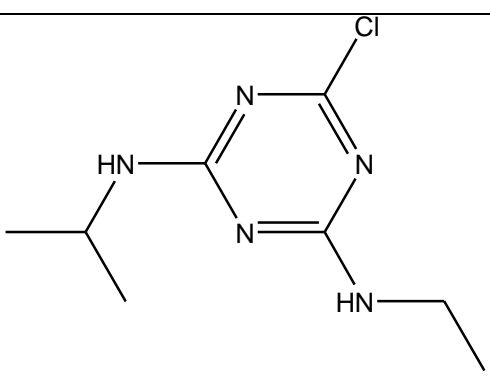
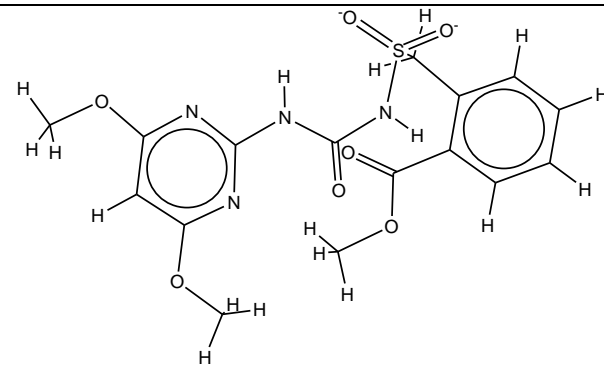
Application

Dans cette partie expérimentale, nous allons déterminer la toxicité aquatique de *Daphnia* relativement à des herbicides par modélisation d'un ensemble d'estimation.

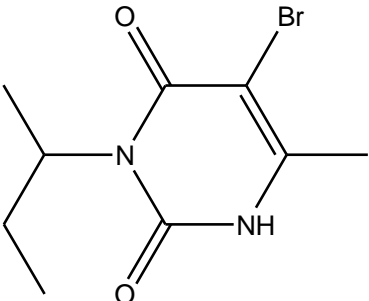
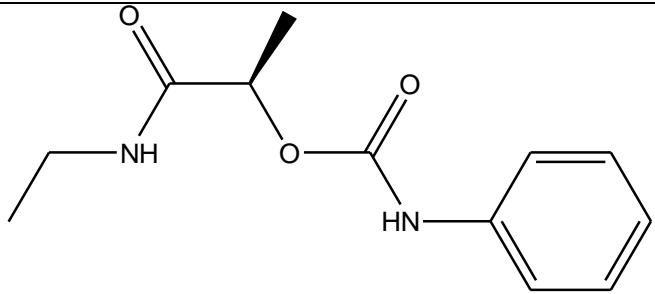
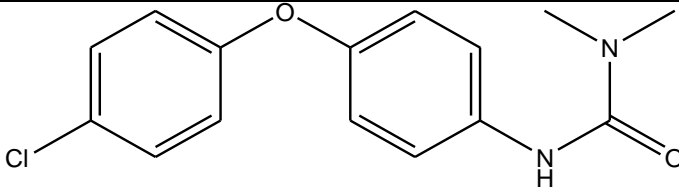
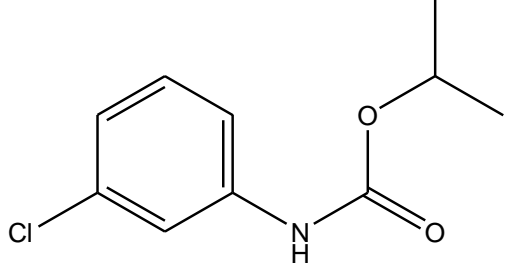
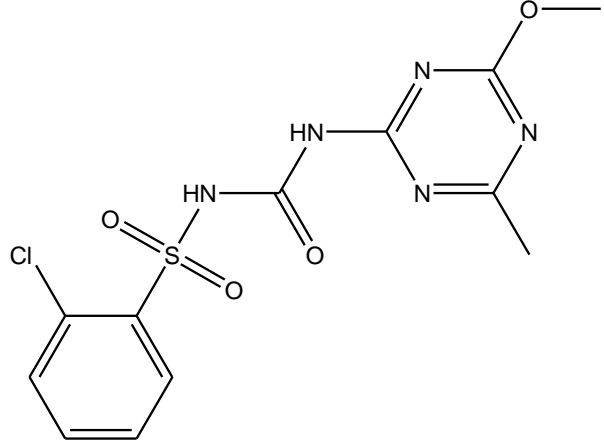
Le meilleur modèle obtenu sera validé par l'approche QSAR.

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

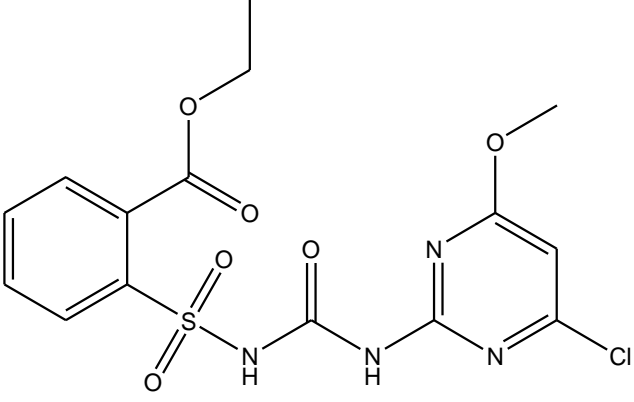
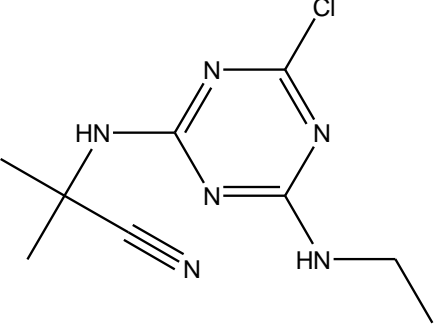
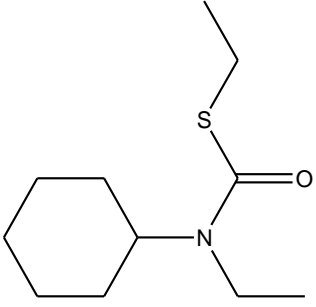
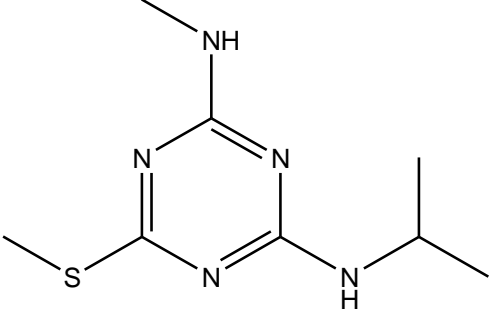
Tableau V: Composés étudiés et leur toxicité.

Compounds	Formule	Structure	pEC50
amidosulfuron	$C_9H_{15}N_5O_7S_2$		-1.55
Atrazine	$C_8H_{14}ClN_5$		-0.55
bensulfuron methyl	$C_{16}H_{18}N_4O_7S$		-2

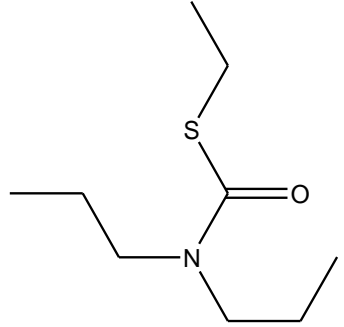
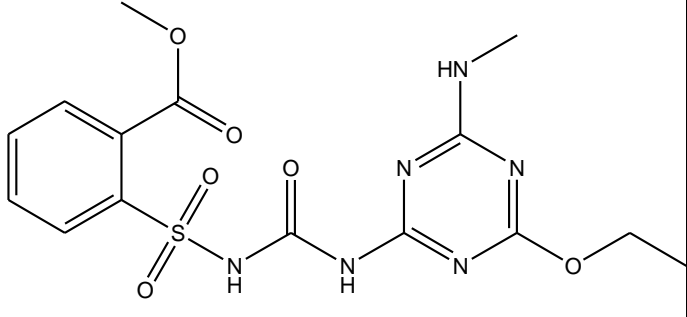
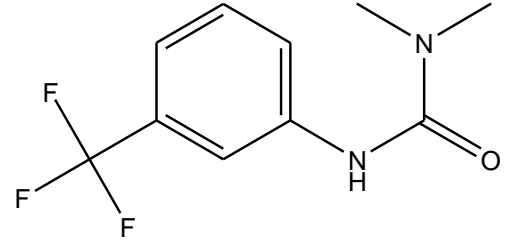
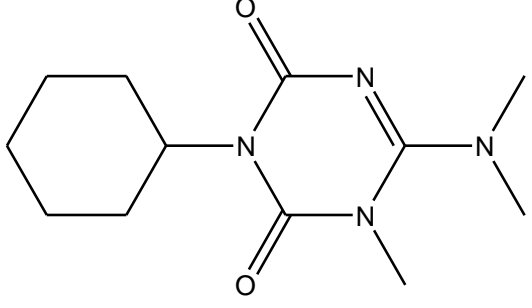
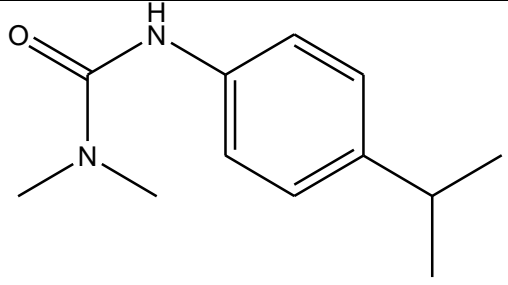
Application

Bromacil	$C_9H_{13}BrN_2O_2$		-2.07
carbetamide	$C_{12}H_{16}N_2O_3$		-1.73
Chloroxuron	$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$		-0.63
chlorpropham	$C_{10}H_{12}ClNO_2$		-0.90
chlorsulfuron	$C_{12}H_{12}ClN_5O_4$ S		-2.56

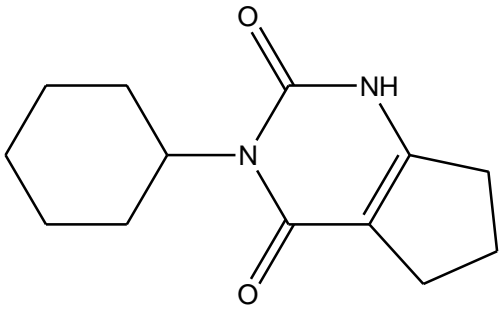
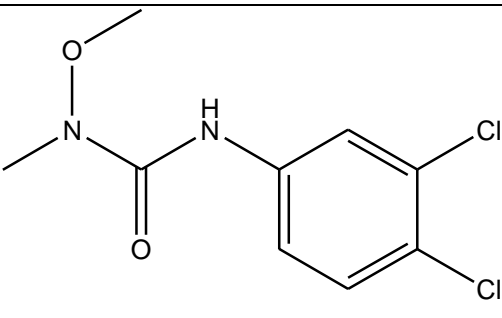
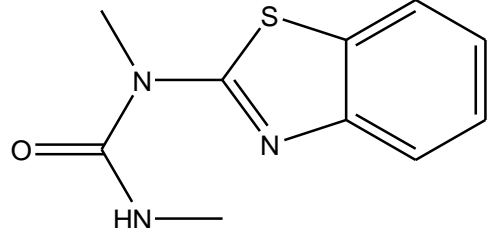
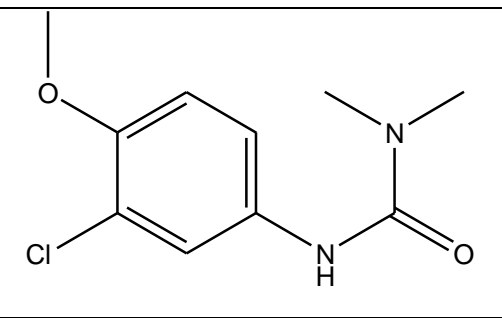
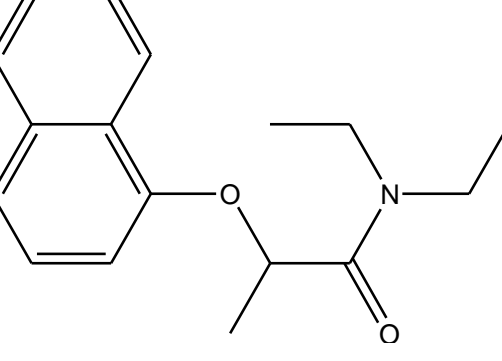
Application

<p>chlorimuron ethyl</p>	<p>$C_{15}H_{15}ClN_4O_6$ S</p>		<p>-3</p>
<p>Cyanazine</p>	<p>$C_9H_{13}ClN_6$</p>		<p>-1.62</p>
<p>Cycloate</p>	<p>$C_{11}H_{21}NOS$</p>		<p>-0.41</p>
<p>Desmetryn</p>	<p>$C_8H_{15}N_5S$</p>		<p>-1.65</p>

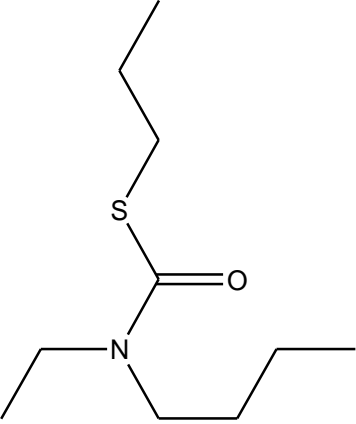
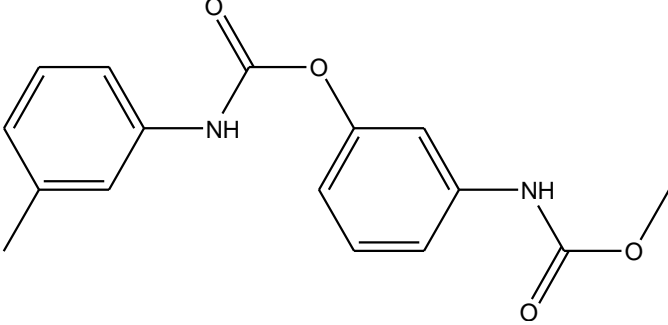
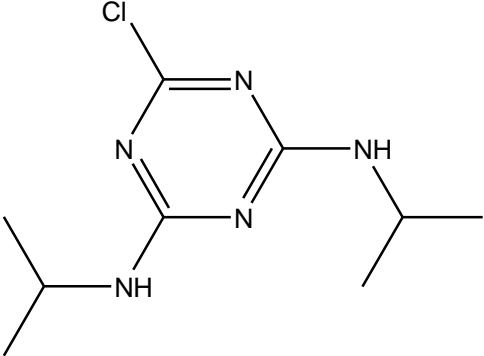
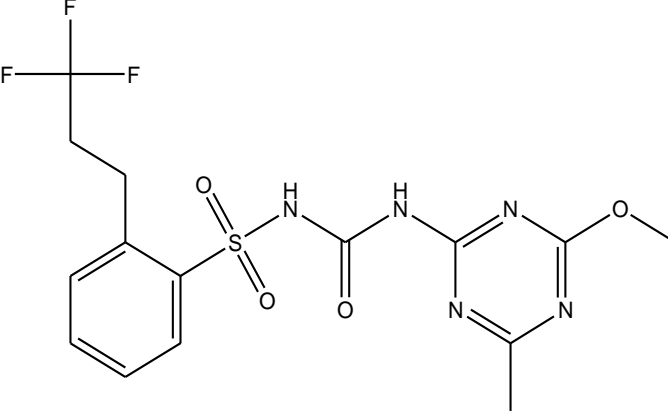
Application

EPTC	$C_9H_{19}NOS$		-1.187
ethametsulfuron methyl	$C_{14}H_{15}N_5O_6S$		-1.53
fluometuron	$C_{10}H_{11}F_3N_2O$		-1.73
Hexazinone	$C_{12}H_{20}N_4O_2$		-1.54
Isoproturon	$C_{12}H_{18}N_2O$		-2.70

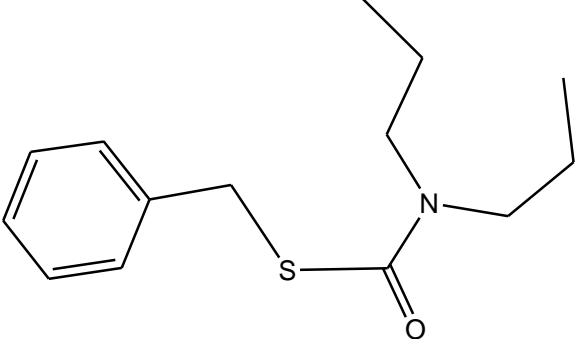
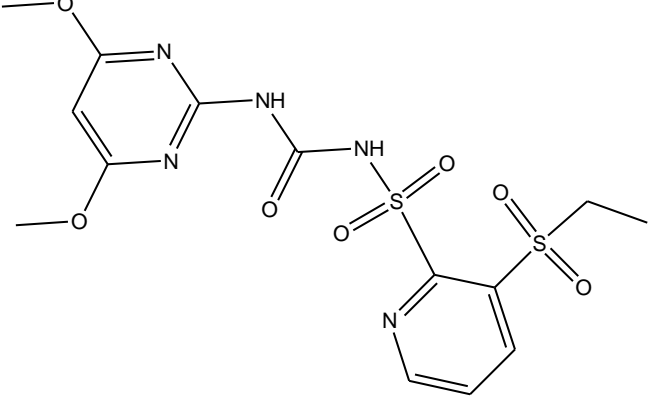
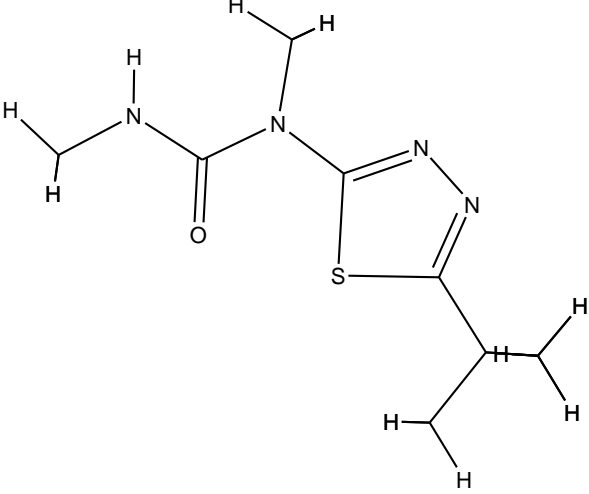
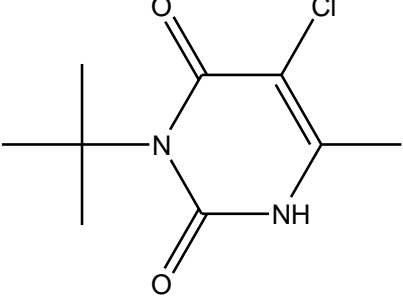
Application

Lenacil	$C_{13}H_{18}N_2O_2$		-1.51
Linuron	$C_9H_{10}Cl_2N_2O_2$		0.92
methabenzthiazuron	$C_{10}H_{11}N_3OS$		-1.48
Metoxuron	$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$		-2.33
napropemide	$C_{17}H_{21}NO_2$		-1.15

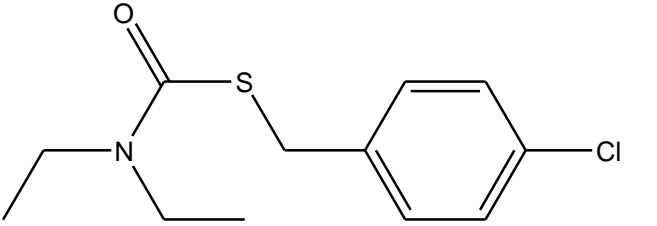
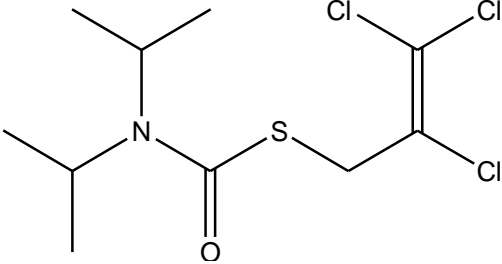
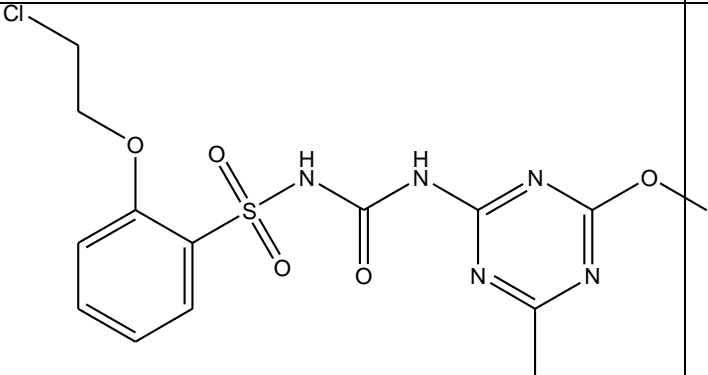
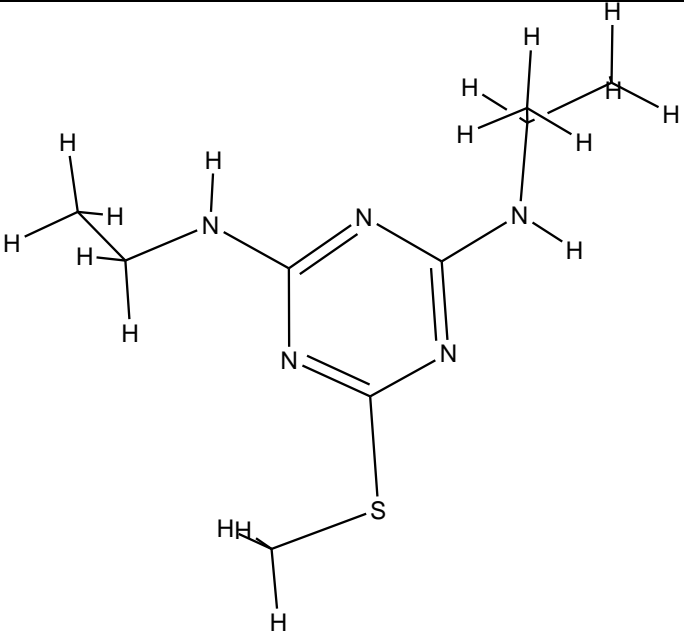
Application

Pebulate	$C_{10}H_{21}NOS$		-0.77
Phenmedipham	$C_{16}H_{16}N_2O_4$		-0.50
Propazine	$C_9H_{16}ClN_5$		-1.24
Prosulfuron	$C_{15}H_{16}F_3N_5O_4$ S		-2.07

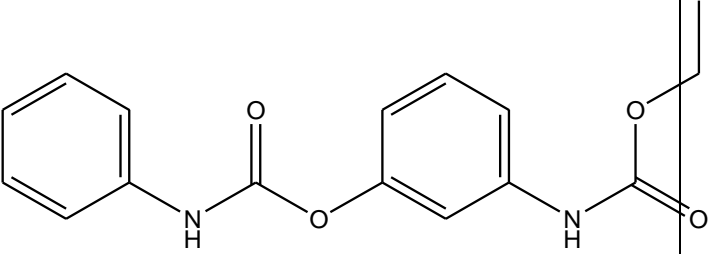
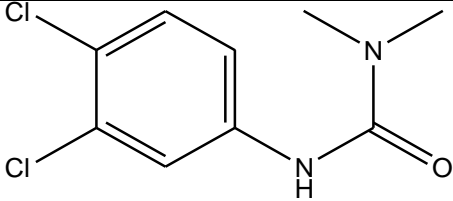
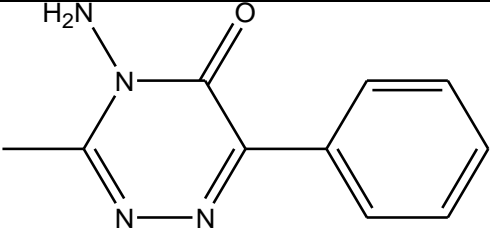
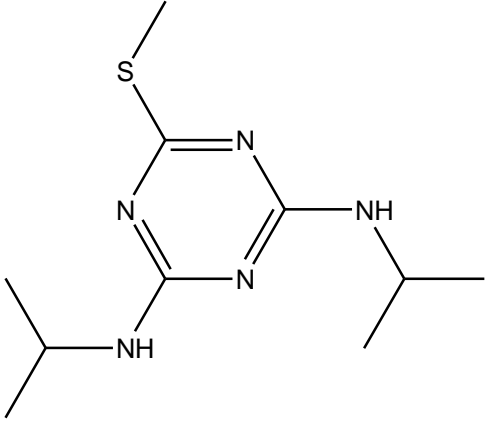
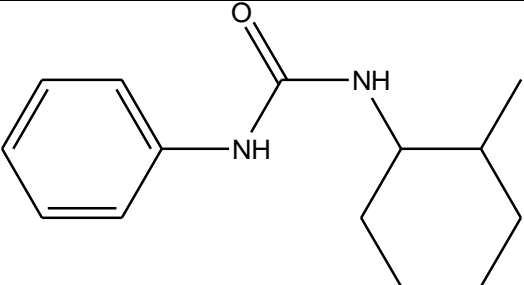
Application

<p>Prosulfocarb</p>	<p>$C_{14}H_{21}NOS$</p>		<p>-0.11</p>
<p>Rimsulfuron</p>	<p>$C_{14}H_{17}N_5O_7S_2$</p>		<p>-2.55</p>
<p>Tebuthiuron</p>	<p>$C_9H_{16}N_4OS$</p>		<p>-2.47</p>
<p>Terbacil</p>	<p>$C_9H_{13}ClN_2O_2$</p>		<p>-1.83</p>

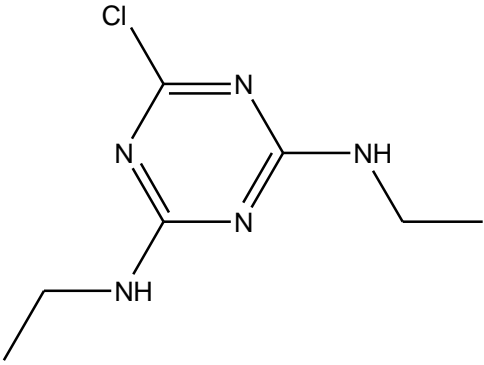
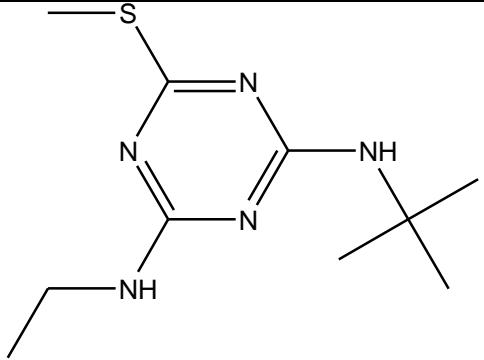
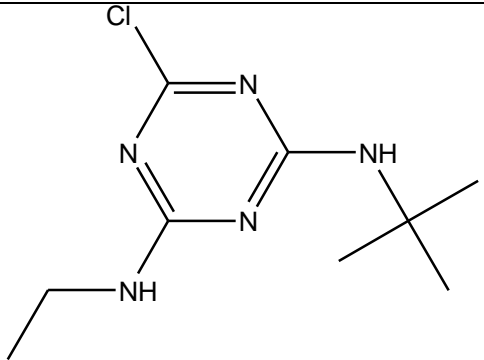
Application

Thiobencarb	$C_{12}H_{16}ClNOS$		1
Triallate	$C_{10}H_{16}Cl_3NO$ S		0.36
Triasulfuron	$C_{14}H_{16}ClN_5O_5$ S		-2
Ametryn	$C_9H_{17}N_5S$		-1.44

Application

desmedipham	$C_{16}H_{16}N_2O_4$		0.22
Diuron	$C_9H_{10}Cl_2N_2O$		-0.14
Metamitron	$C_{10}H_{10}N_4O$		-2
Prometryn	$C_{10}H_{19}N_5S$		-1.10
Siduron	$C_{14}H_{20}N_2O$		-1.25

Application

Simazine	$C_7H_{12}ClN_5$		-1.96
Terbutryn	$C_{10}H_{19}N_5S$		-0.42
terbutylazine	$C_9H_{16}ClN_5$		-1.32

I. Calcul du modèle :

I.1. Choix du modèle :

Les molécules sont dessinées par le logiciel ChemDraw (ChemDraw ultra 7.0) [27]. Puis elles sont optimisées en utilisant le logiciel HyperChem [28]. Les descripteurs moléculaires ont été calculés à l'aide du logiciel informatique Dragon [29], 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.

Application

D'après l'algorithme génétique dans la version MobyDigs [30], plusieurs modèles sont obtenus pour chaque jeu de groupe ; le choix a été opté pour le modèle qui conduit aux meilleurs statistiques des 100 modèles générés par algorithmes génétiques. Sa validation est effectuée par 09 composés, alors que sa calibration par 34.

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

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

Tableau VI: Descripteurs moléculaires intervenant dans la modélisation de pEC50

N	Descripteur	Classe	Signification
1	MATS8e	List of 2D autocorrelation indices	Moran autocorrelation - lag 8 / weighted by atomic Sanderson electronegativities
2	GATS8m	List of 2D autocorrelation indices	Geary autocorrelation - lag 8 / weighted by atomic masses
3	SPH	Geometrical descriptors	sphericity
4	DISPv	Geometrical descriptors	d COMMA2 value / weighted by atomic van der Waals volumes
5	Mor30u	3D-MoRSE descriptors	3D-MoRSE - signal 30 / unweighted
6	F06[C-N]	2D frequency fingerprints	frequency of C-N at topological distance 6

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, h_{ii} , e_{istd}

Object	pEC50 _{Exp}	pEC50 _{Calc, pred}	h _{ii}	e _{istd} .
Amidosulfuron	-1.56	-1.85	0.185	-0.84
Atrazine	-0.56	-1.16	0.102	-1.51
Bensulfuron methyl	-2	-1.95	0.132	0.14
Bromacil	-2.08	-2.2	0.453	-0.64
Carbetamide	-1.73	-1.43	0.059	0.7
Chloroxuron	-0.63	-1.09	0.138	-1.22

Application

Chlorpropham	-0.9	-0.95	0.345	-0.2
Chlorsulfuron	-2.57	-1.77	0.151	2.19
Chlorimuron ethyl	-3	-1.8	0.094	2.97
Cyanazine	-1.62	-2.1	0.263	-1.62
Cycloate	-0.42	-0.35	0.396	0.31
Desmetryn	-1.65	-1.48	0.1	0.44
Difenxuron	-1.9	-1.91	0.145	-0.03
Eptc	-1.19	-0.82	0.224	1.15
Ethametsulfuron methyl	-1.53	-2.19	0.165	-1.85
Fluometuron	-1.73	-1.9	0.277	-0.57
Hexazinone	-1.54	-2.15	0.094	-1.49
Isoproturon	-2.71	-2.16	0.223	1.69
Lenacil	-1.52	-1.54	0.096	-0.05
Linuron	0.92	0.57	0.298	-1.27
Methabenzthiazuron	-1.49	-1.3	0.296	0.66
Metoxuron	-2.33	-2.48	0.383	-0.64
Napropemide	-1.16	-0.56	0.125	1.56
Pebulate	-0.77	-0.88	0.199	-0.31
Phenmedipham	-0.51	-1.02	0.16	-1.44
Propazine	-1.25	-1.12	0.201	0.37
Prosulfuron	-2.08	-2.3	0.118	-0.58
Prosulfocarb	-0.11	-0.39	0.164	-0.77
Rimsulfuron	-2.56	-2.32	0.118	0.62
Tebuthiuron	-2.47	-1.81	0.116	1.71
Terbacil	-1.83	-2.11	0.309	-1.04
Thiobencarb	1	1.12	0.388	0.53
Triallate	0.37	0.31	0.404	-0.25
Triasulfuron	-2	-2.03	0.077	-0.07
Ametryn*	-1.45	-0.97	0.167	1.13
Desmedipham*	0.23	-0.82	0.245	-2.57
Diuron*	-0.15	-0.45	0.353	-0.8
Metamitron*	-2.01	-2.28	0.139	-0.62
Prometryn*	-1.1	-0.69	0.346	1.1
Siduron*	-1.26	-1.19	0.081	0.16
Simazine*	-1.96	-1.18	0.2	1.88
Terbutryn*	-0.42	-1.03	0.266	-1.5
Terbutylazine*	-1.33	-1.33	0.178	-0.01

*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.

Tableau VIII: *Matrice de corrélation.*

	pEC50	MATS8e	GATS8m	SPH	DISPv	Mor30u
MATS8e	0.205					
	0.245					
GATS8m	0.167	-0.523				
	0.345	0.002				
SPH	0.068	-0.140	0.112			
	0.703	0.431	0.529			
DISPv	0.558	-0.084	0.422	-0.031		
	0.001	0.636	0.013	0.860		
Mor30u	0.445	0.111	-0.340	-0.123	-0.205	
	0.008	0.531	0.049	0.487	0.244	
F06[C-N]	-0.382	0.245	-0.148	-0.134	-0.044	-0.274
	0.026	0.163	0.403	0.451	0.804	0.116

Les descripteurs DISPv, Mor30u, et F06[C-N] sont corrélés avec la variable dépendante pEC50, la corrélation entre pEC50 et F06[C-N] est négative. Les autres descripteurs (MATS8e, GATS8m, et le SPH) sont moins corrélés avec pEC50, mais comme même ces descripteurs portent des informations complémentaires au pEC50. La suspension d'un descripteur d'entre eux entraîne une dégradation des capacités prédictives du modèle, ils portent des informations importantes au pEC50.

II.2. Equation et analyse de régression :

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

$$\text{pEC50} = - 4.36 + 0.778 \text{ MATS8e} + 0.260 \text{ GATS8m} + 1.44 \text{ SPH} + 0.0985 \text{ DISPv} + 2.34 \text{ Mor30u} - 0.0814 \text{ F06[C-N]} \quad (1)$$

Application

Tableau IX: *Analyse de régression.*

Predictor	Coef	SE Coef	T	P	VIF
Constant	-4.3600	0.7800	-5.59	0.000	
MATS8e	0.7782	0.1895	4.11	0.000	1.484
GATS8m	0.2604	0.1075	2.42	0.022	1.888
SPH	1.4439	0.8205	1.76	0.090	1.063
DISPv	0.09849	0.01576	6.25	0.000	1.272
Mor30u	2.3411	0.3964	5.91	0.000	1.324
F06[C-N]	-0.08143	0.03115	-2.61	0.014	1.233

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

Les valeurs des VIF inférieur à 5, ce qui traduit l'indépendance des cinq descripteurs intervenant dans le modèle. Les paramètres statistiques sont présentés dans le tableau X.

Les paramètres statistiques reproduit dans le tableau ci-dessous montrent une bonne explication de la variabilité pEC50, par les descripteurs choisis, de l'ordre de 80% pour le coefficient de détermination, et une robustesse du modèle due à la valeur de Q^2 , alors que les valeurs de l'erreur quadratique moyenne de prédiction et de calcul sont petites et proches; en outre ce modèle est significatif avec une valeur du paramètre de Fisher: (F=19,57), Les statistiques montrent aussi que le modèle à une assez grande capacité prédictive externe, ceci traduit par la valeur de Q_{ext}^2 et la faible valeur de $SDEP_{ext}$.

Tableau X: *Les paramètres statistiques pour l'ensemble de calibration (34 composés) et celui de validation (09 composés)*

Les paramètres statistiques	
F	19,57
R^2	81,3
R^2_{adj}	77,15
Q^2_{Loo}	72,79
Q^2_{ext}	69,53
S	0,465

SDEC	0,414
SDEP	0,5
SDEP _{ext}	0,542

II.3. Diagramme de Williams:

Le domaine d'application a été discuté à l'aide de diagramme de Williams, ou nous avons représenté les erreurs standardisées en fonction des leviers (h_{ii}). Il est présenté dans la figure 8.

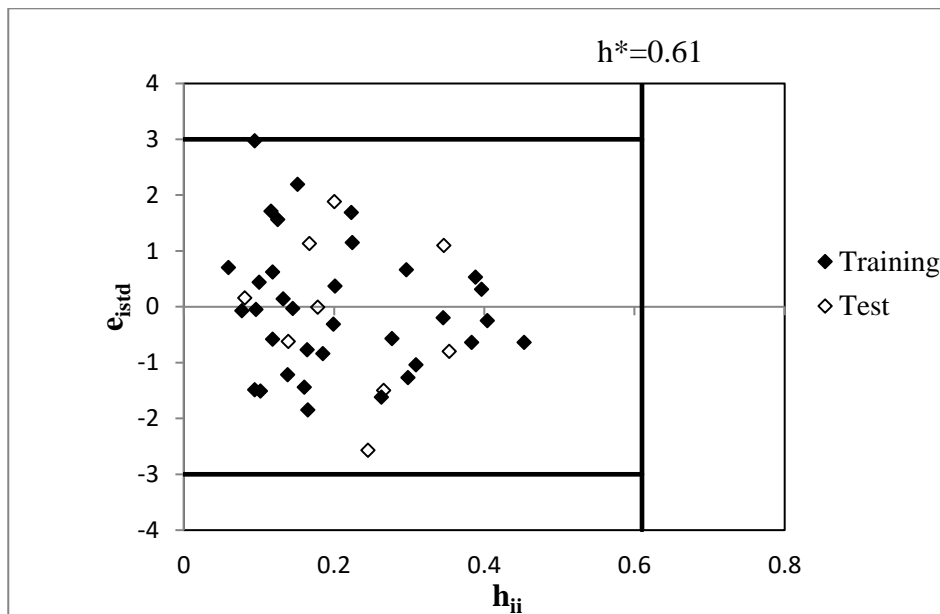


Figure 8: Diagramme de Williams

D'après le graphe on remarque que tous les erreurs standardisées sont comprises entre les limites ± 3 , on remarque aussi une absence totale des points influents, c'est-à-dire tous les composés ont des valeurs de levier inférieur à la valeur critique, $h^* = 0.61$ ($h^* = [3(k+1)]/n$).

II.4. Qualité de l'ajustement :

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

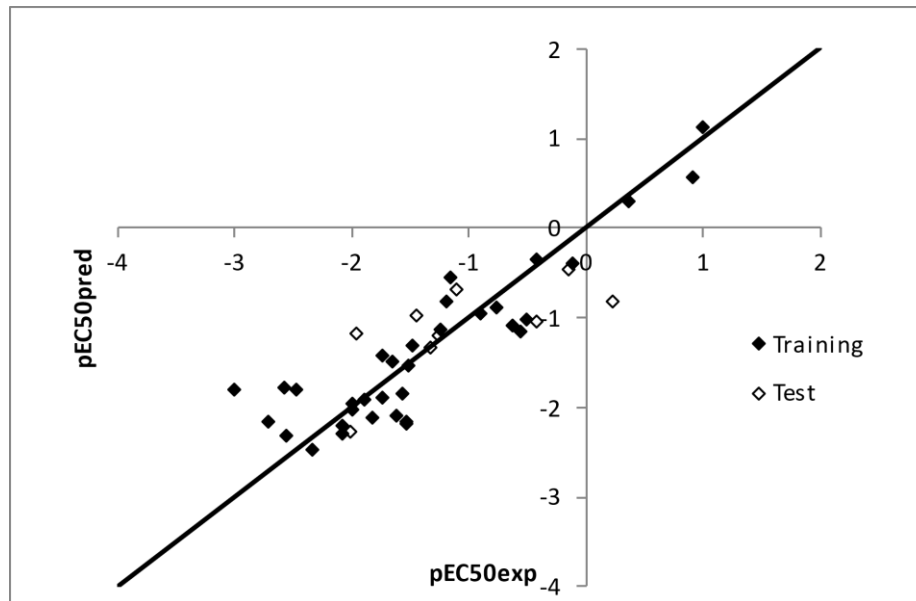


Figure 9: *Qualité de l'ajustement*

D'après le graphe on remarque une petite dispersion autour de la première bissectrice des deux ensembles de calibration et de validation. Ceci est confirmé par la valeur de Q^2 , élevée ($> 70\%$).

II.5. Test de randomisation:

Dans le but de montrer que le modèle obtenu n'est pas dû au hasard nous avons appliqué le test de randomisation de Y (Figure 10), 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.

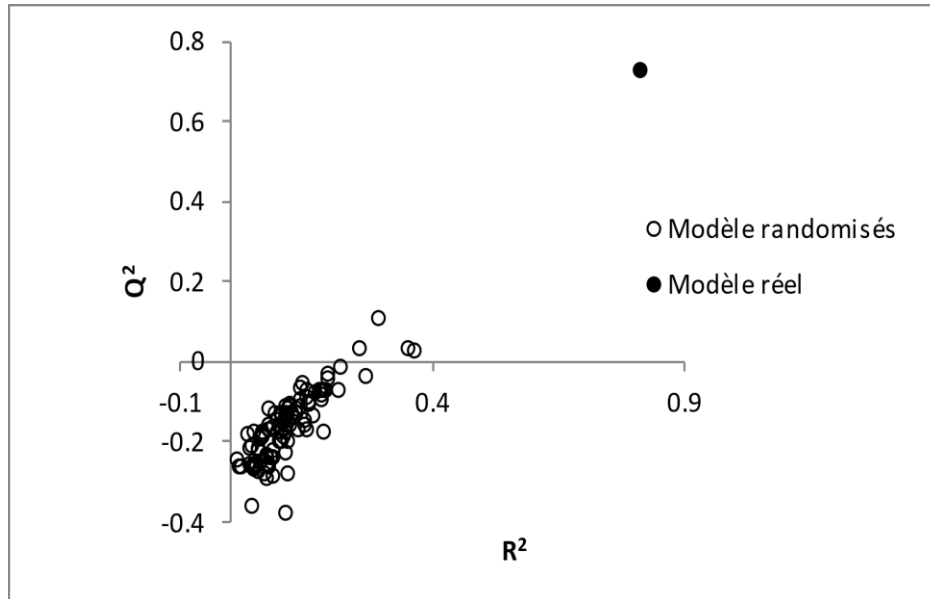


Figure 10: *Test de randomisation.*

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Nous avons utilisé la méthodologie QSPR pour relier la toxicité aquatique de *Daphnia* 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.

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.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] C, Gatignol, J, C, Etienne. (2010). Pesticides et santé. Rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. P262.
- [2] Organisation Mondiale de la Santé, 1991. GENÈVE.
- [3] A, Berrah. Etude sur les pesticides.
- [4] R, Calvet. (2008). Les pesticides dans le sol. Edition France Agricole.
- [5] M, R, Louchahi. (2014), Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'algérois et la perception des agriculteurs des risques associés à leur utilisation. P08.
- [6] D, Batsch. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine. Diplôme d'un docteur en pharmacie. Université Henry Poincare. P14.
- [7] M, Merghid, M, Debbache, I, Foughali. (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. P26.
- [8] H, El Bakouri. (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 organiques naturelles. Thèse de Doctorat. Université Abdelmalak Essaadi. Faculté des sciences & Techniques. P200.
- [9] K, El Mrabet. Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé. Diplôme de Magister. Université Pierre et Marie Curie. P19.
- [10] Clive Tomlin S. (2006). The pesticides manual: a world compendium. BCPC, 14ème éd, pp1457.
- [11] : R, Ais, H, Oumrane. (2018). Enquête sur l'utilisation des produits destinés à la protection phytosanitaire des céréales dans la wilaya de Bouira. Mémoire de Master. Université Akli Mouhand Oulhadj.
- [12] : les pesticides dans le bassin de la seine. Programme Interdisciplinaire de Recherche sur l'Environnement de la Seine.

Références bibliographiques

- [13] M, Mehri. (2008). Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Doctorat de l'Université de Toulouse. P 14.
- [14] I, Saidi Adimi. (2018). Recherche et analyse des résidus de pesticides dans la tomate et la courgette cultivées dans la région de Boudouaou et Douaouda. Thèse de doctorat. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique. P 19.
- [15] F, Vincent. (2012). Evaluation de la contamination en pesticides des tributaires du bassin d'Arcachon et développement d'un échantillonneur passif spécifique des herbicides anioniques. Thèse de Doctorat de l'Université de Bordeaux 1. P 23-34.
- [16] N, H, De Leeuw, D, Mkhonto. (2003) and Catlow C. R. A., A computer modelling study of the adhesion of apatite thin films on silicate surfaces, *J. Phys. Chem. B.*, 107.
- [17] M, Nadjib. Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organique. Doctoral en sciences Université Mohamed Khider Biskra. P109.
- [18] R. Leardi, Genetic algorithms in chemometrics and chemistry: a review, *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 15 (2001) 559-569. [19] K. BELLIFA, Etude des relations quantitatives structure-toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. « Modélisation QSAR ».
- [20] Y. Saihi, (2015). Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, thèse doctorant, université Badji Mokhtar – Annaba.
- [21] Mr Y, YOUSFI. (2017). Etude QSAR de l'activité anti oxydante d'une série de composés phénoliques. Master. Université Tlemcen. P21.
- [22] CD. Sélassié, (2003), Histoire des relations quantitatives structure-activité ", dans le livre " Histoire des relations quantitatives structure-activité ", D.J. Abraham, éditeur, John Wiley & Sons, Inc., Californie.

Références bibliographiques

- [23] M. Lacroix, (2007), “optimisation d’une méthode de dosage de neurotransmetteurs par le couplage LC/FLUO/MS, études théoriques par spectrométrie de masse haute résolution, modélisation moléculaire et étude quantitative de relation structure-temps de rétention (3D-QSAR) B, “thèse de doctorant.
- [24] A, Zergui. (2019). Application de la méthode DFT dans l’étude quantitative des relations structure -activité d’un ensemble de composés à visées thérapeutique. Mémoire de Master. Université de Biskra. P36.
- [25] K. Dermiche. (2016). Etude in silico de la thalidomide : Apport de la modélisation moléculaire. Thèse en vue de l’obtention du diplôme de doctorat en science. Université Mohamed Boudiaf d’Ouran. P 40.
- [26] Dr N, Boukrif. (2016). Cours régression linéaire simple et multiple. Université Abderrahmane Mira Béjaia. P2.
- [27] ChemDraw Ultra 7.0 for windows.
- [28] HyperchemTM Release 6.03 for windows, Molecular Modeling system, 2000.
- [29] R, Todeschini, V, Consonni, M, Pavan. (2005). DRAGON, Software for the calculation of Molecular Descriptors. Release 5.3 for windows, Milano.
- [30] R, Todeschini, D, Ballabio, V, Consonni, A, Mauri, M, Pavan. Milano (2009). MOBYDIGS Software for Multilinear Regression Analysis and variable Subset Selection by Genetic Algorithm. Release I.1 for Windows.